



PROTOCOL TERAPEUTIC DCI - ARSENICUM TRIOXIDUM - **Trisenox 1mg/ml** concentrat pentru soluție perfuzabilă

Meniu



Criterii de includere în tratament

INDICAȚII: leucemie acută promielocitară (LAP)

Inducerea remisiunii și consolidare la pacienții adulți care prezintă:

- ▶ leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată (număr de leucocite $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) în asociere cu acidul all-*trans*-retinoic (AATR)
- ▶ leucemie acută promielocitară (LAP) recurentă/refractară (tratamentul anterior trebuie să fi inclus un retinoid și chimioterapie)

caracterizată prin prezența translocăției t(15;17) și / sau prezența genei leucemiei promielocitare / receptorului-alfa al acidului retinoic (PML/RAR-alfa)

CONTRAINDICAȚII:

- ▶ Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- ▶ Alăptare (arsenul se excretă în laptele uman; din cauza riscului de reacții adverse grave determinate la sugari și la copii, alăptarea trebuie întreruptă înainte și pe parcursul întregii perioade de administrare a medicamentului).

TRATAMENT:

- ▶ Tratamentul se administrează sub supravegherea unui medic specializat în abordarea terapeutică a leucemiilor acute și trebuie respectate proceduri speciale de monitorizare a bolilor hematologice

Doze și mod de administrare:

I. Leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar, NOU DIAGNOSTICATĂ

Schema tratamentului de inducție:

- ▶ Intravenos, în doză de 0,15 mg/kg și zi, în fiecare zi, până la obținerea remisiunii complete.
- ▶ Dacă remisiunea completă nu apare după 60 de zile de tratament, tratamentul trebuie întrerupt.

Schema tratamentului de inducție:

- ▶ Intravenos, în doză de 0,15 mg/kg și zi, 5 zile pe săptămână.
- ▶ Se continuă timp de 4 săptămâni, cu 4 săptămâni de pauză, pentru un total de 4 cicluri.

Inducție

0,15 mg/kg
zilnic



până la
remisiune completă

Dacă remisiunea completă nu apare după
60 de zile de tratament, tratamentul trebuie întrerupt.

Consolidare

0,15 mg/kg
zilnic



II. Leucemie acută promielocitară (LAP) RECURENTĂ/REFRACTARĂ

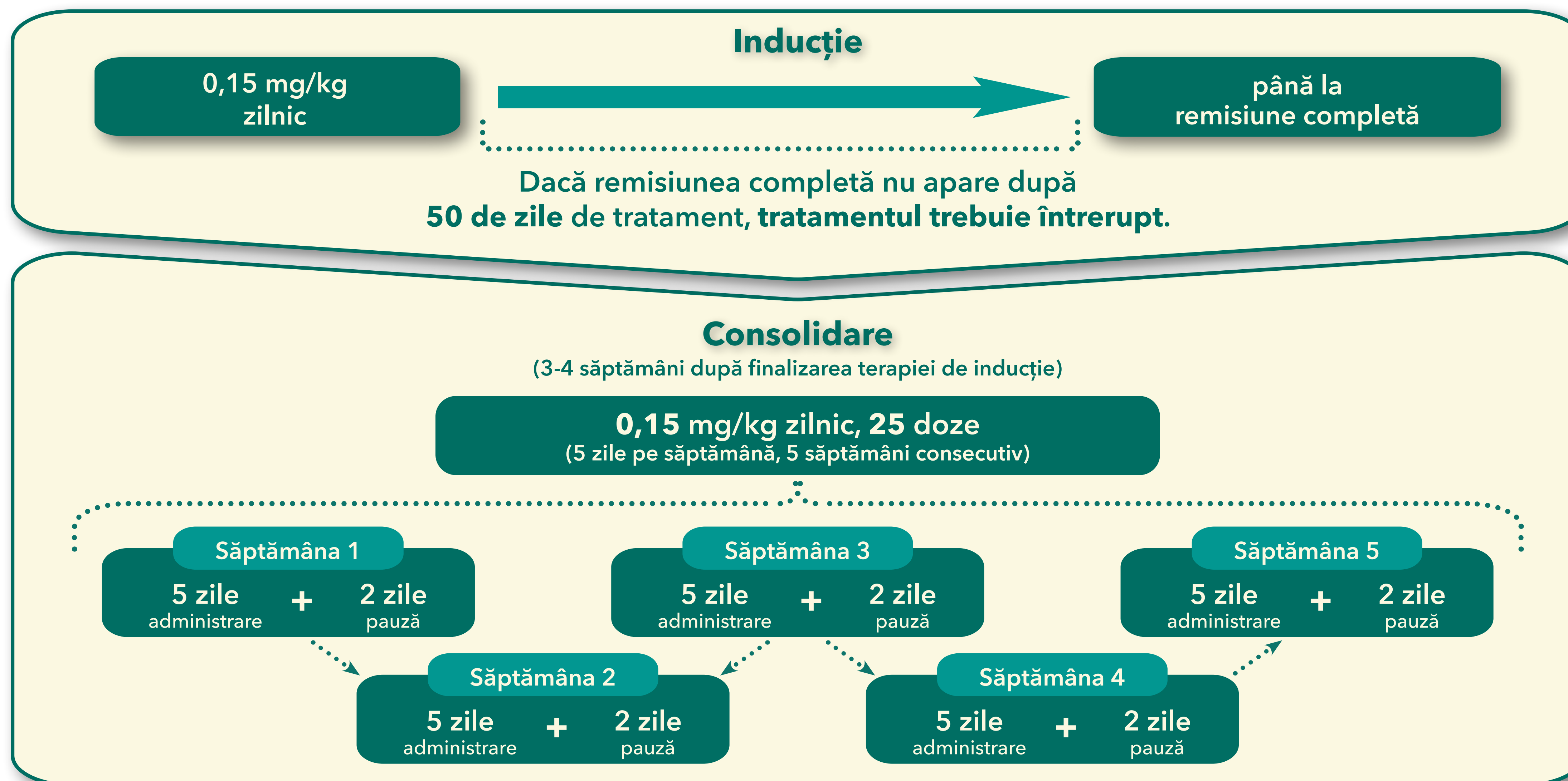
2/3

Schema tratamentului de inducție:

- ▶ Intravenos, în doză fixă de 0,15 mg/kg și zi, în fiecare zi, până la obținerea remisiunii complete (mai puțin de 5% blaști în măduva osoasă, fără prezența de celule leucemice).
- ▶ Dacă remisiunea completă nu apare după 50 de zile de tratament, tratamentul trebuie întrerupt.

Schema tratamentului de inducție:

- ▶ Trebuie să înceapă la 3-4 săptămâni după terminarea tratamentului de inducție
- ▶ Intravenos, în doză de 0,15 mg/kg și zi, 25 de doze, administrate astfel: 5 zile pe săptămână, urmate de 2 zile de pauză;
- ▶ Tratamentul se va repeta timp de 5 săptămâni



MOD DE ADMINISTRARE:

- ▶ perfuzie intravenoasă cu durată de 1-2 ore; durata perfuziei poate fi mărită până la 4 ore în caz de reacții vasomotorii
- ▶ nu este necesară montarea unui cateter venos central
- ▶ pacienții trebuie internați la începutul tratamentului din cauza simptomelor bolii și pentru asigurarea unei supravegheri adecvate.

AMÂNAREA, MODIFICAREA ȘI REINIȚIEREA DOZEI:

- ▶ tratamentul trebuie întrerupt temporar, înainte de termenul programat, în orice moment când se observă o toxicitate de gradul 3 sau mai mare (conform Criteriilor Comune de Toxicitate ale Institutului Național de Oncologie), care se consideră a fi posibil legată de tratamentul cu trioxid de arsen)
- ▶ tratamentul trebuie reluat numai după dispariția evenimentului toxic sau după revenirea la starea inițială, dinainte de tulburarea care a determinat întreruperea; tratamentul trebuie reluat cu 50% din doza zilnică anterioară
- ▶ dacă evenimentul toxic nu reapare în decurs de 7 zile de la reînceperea tratamentului cu doza redusă, doza zilnică poate fi crescută din nou la 100% din doza inițială
- ▶ pacienților care prezintă o recurență a toxicității nu trebuie să li se mai administreze tratamentul.

MONITORIZARE DE LABORATOR:

- ▶ determinare:
 - hemoleucograma
 - probe hepatice
 - probe renale
 - glicemie
 - electroliți
 - coagulare
- ▶ de cel puțin două ori pe săptămână și mai frecvent la pacienții instabili clinic, în timpul fazei de inducție și cel puțin săptămânal în timpul fazei de consolidare.



Atenționări și precauții

Sindromul de activare a leucocitelor (sindromul de diferențiere LAP; sindrom de acid retinoic):

- ▶ caracterizat prin febră, dispnee, creștere ponderală, infiltrate pulmonare și revărsate pericardice și pleurale, cu sau fără leucocitoză
- ▶ de la apariția primelor semne care ar putea sugera prezența sindromului (febră inexplicabilă, dispnee și/sau creștere ponderală, zgomote anormale la auscultația pulmonară sau anomalii radiografice), tratamentul cu trioxid de arsen trebuie întrerupt temporar și trebuie administrate imediat doze mari de corticosteroizi (dexametazonă, pe cale intravenoasă, 10 mg de două ori pe zi), indiferent de numărul de leucocite; acest tratament trebuie continuat timp de cel puțin 3 zile sau mai mult, până la reducerea semnelor și simptomelor; dacă se justifică/este necesar din punct de vedere clinic, se recomandă, de asemenea, tratament diuretic concomitent
- ▶ imediat după remiterea semnelor și simptomelor, tratamentul poate fi reluat la 50% din doza anterioară, în primele 7 zile; ulterior, în absența înrăutățirii toxicității anterioare, administrarea trioxidului de arsen poate fi reluată cu doza completă; în cazul reapariției simptomelor, administrarea trebuie redusă la doza utilizată anterior.
- ▶ pentru a preveni apariția sindromului de diferențiere LAP în timpul tratamentului de inducție, se poate administra prednison (0,5 mg/kg de greutate corporală și zi, pe tot parcursul tratamentului de inducție), începând cu ziua 1 de administrare a trioxidului de arsen, până la sfârșitul terapiei de inducție la pacienții cu LAP.
- ▶ nu se recomandă adăugarea chimioterapiei la tratamentul cu corticosteroizi - nu există experiență în ceea ce privește administrarea combinată de corticosteroizi și chimioterapie în sindromul de activare leucocitară determinat de trioxidul de arsen.



Modificări ale electrocardiogramei (ECG)

- ▶ trioxidul de arsen poate determina prelungirea intervalului QT și bloc atrioventricular complet; prelungirea intervalului QT poate duce la apariția unei aritmii ventriculare, potențial fatală, de tip torsada vârfurilor
- ▶ **Înainte de inițierea tratamentului cu trioxid de arsen:**
 - trebuie efectuat un ECG cu 12 derivații
 - trebuie determinați electroliții serici (potasiu, calciu și magneziu) și creatinina serică;
 - anomaliile electrolitice preexistente trebuie corectate
 - dacă este posibil, trebuie întreruptă administrarea medicamentelor despre care se știe că prelungesc intervalul QT.
 - pacienții cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QTc sau factori de risc pentru torsada vârfurilor trebuie supuși monitorizării cardiace continue (ECG).
 - în caz de interval QTc mai mare de 500 milisecunde:
 - » dacă este disponibil, trebuie solicitat sfatul unui medic specialist înainte de a se lua în considerare administrarea trioxidului de arsen
 - » trebuie adoptate măsuri de corectare
 - » QTc trebuie reevaluat prin efectuarea de ECG seriate
- ▶ **În timpul tratamentului cu trioxid de arsen:**
 - concentrațiile de potasiu trebuie menținute la valori mai mari de 4 mEq/l
 - concentrațiile de magneziu trebuie menținute la valori mai mari de 1,8 mg/dl.
 - pacienții la care valoarea absolută a intervalului QT este > 500 milisecunde trebuie reevaluați și trebuie luate măsuri imediate pentru corectarea eventualilor factori de risc asociați; de asemenea, va fi evaluat raportul risc/beneficiu al continuării tratamentului



► În cazul apariției sincopei, ritmului cardiac accelerat sau neregulat:

- pacientul trebuie internat și monitorizat continuu,
 - trebuie evaluați electroliții serici,
 - tratamentul cu trioxid de arsen trebuie oprit temporar, până când intervalul QTc scade sub 460 milisecunde, anomaliile electrolitice sunt corectate și sincopa și ritmul cardiac neregulat se remit.
 - după recuperare, tratamentul trebuie reluat la 50% din doza anterioară zilnică; dacă nu reapare prelungirea intervalului QTc în interval de 7 zile de la reînceperea tratamentului cu doza redusă, tratamentul poate fi reluat cu o doză de 0,11 mg/kg de greutate corporală și zi, pentru o a doua săptămână; doza zilnică poate fi crescută din nou la 100% din doza inițială dacă nu apare nicio prelungire.
- În timpul tratamentului de inducție și de consolidare, electrocardiograma trebuie efectuată de două ori pe săptămână, iar la pacienții instabili clinic mai frecvent.

Modificări ale electrocardiogramei (ECG)

- s-au înregistrat reacții hepatotoxice de gradul 3 sau 4 în timpul tratamentului de inducție sau consolidare cu trioxid de arsen în asociere cu AATR; efectele toxice s-au remis la întreruperea temporară fie a trioxidului de arsen, fie a AATR, fie a ambelor
- tratamentul cu trioxid de arsen trebuie întrerupt înainte de sfârșitul programat al terapiei, la orice moment la care se observă hepatotoxicitate de gradul 3 sau mai mare (conform Criteriilor comune privind toxicitatea ale Institutului Național pentru Cancer).
- imediat ce concentrațiile bilirubinei și/sau ale TGO, și/sau ale fosfatazei alcaline scad sub o valoare mai mică decât un nivel de 4 ori mai crescut față de limita superioară a valorilor normale, tratamentul cu trioxid de arsen trebuie reluat la un nivel de 50% din doza anterioară, în timpul primelor 7 zile; ulterior, în absența înrăutățirii toxicității anterioare, administrarea trioxidului de arsen trebuie reluată cu doza completă.
- în cazul reapariției hepatotoxicității, administrarea trioxidului de arsen trebuie oprită definitiv.



Hiperleucocitoza

4/4

- ▶ poate apărea în timpul tratamentului de inducție
- ▶ cazurile cu leucocitoză susținută pot fi gestionate cu succes cu ajutorul tratamentului cu hidroxiuree; administrarea hidroxiureei trebuie continuată la o anumită doză pentru a menține numărul de leucocite în sânge $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ și ulterior redusă treptat.

Recomandare pentru inițierea administrării de hidroxiuree	
Nr. absolut leucocite	Hidroxiuree
10–50 $\times 10^3/\mu\text{l}$	500 mg de patru ori pe zi
> 50 $\times 10^3/\mu\text{l}$	1000 mg de patru ori pe zi

Apariția unei a doua patologii maligne

- ▶ trioxidul de arsen prezintă potențial carcinogen la om; pacienții trebuie monitorizați din punct de vedere al apariției unei a doua patologii maligne.

Encefalopatie

- ▶ la pacienți cu deficit de vitamina B1 a fost raportată encefalopatia Wernicke după tratamentul cu trioxid de arsen; unele cazuri s-au remis în urma administrării de suplimente cu vitamina B1.
- ▶ pacienții cu risc de deficit de vitamina B1 trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor și simptomelor de encefalopatie după inițierea tratamentului cu trioxid de arsen



Fertilitatea, sarcina și alăptarea

- ▶ femeile aflate la vârstă fertilă și bărbații trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu trioxid de arsen
- ▶ trioxidul de arsen este embriotoxic și teratogen în studii la animale; dacă acest medicament este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, pacienta trebuie informată în legătură cu riscurile posibile pentru făt.
- ▶ arsenul se excretă în laptele uman; alăptarea trebuie întreruptă înainte și pe parcursul întregii perioade de administrare a medicamentului

Supradozaj

- ▶ în cazul apariției simptomelor sugestive de toxicitate acută gravă a arsenului (de exemplu: convulsii, slăbiciune musculară și confuzie), trebuie oprit imediat tratamentul cu trioxid de arsen și administrată terapie de chelare cu penicilamină în doză zilnică ≤ 1 g pe o durată ce trebuie stabilită ținând cont de valorile arsenului urinar.
- ▶ la pacienții care nu pot lua medicamente pe cale orală, poate fi luată în considerare administrarea intramusculară de dimercaprol, în doză de 3 mg/kg, la intervale de 4 ore până la dispariția oricărui efect toxic care ar putea pune în pericol viața; ulterior, poate fi administrată penicilamină în doză zilnică ≤ 1 g.
- ▶ în prezența unei coagulopatii, se recomandă administrarea orală a agentului chelator numit succimer sau acid dimercaptosuccinic (DCI) 10 mg/kg sau 350 mg/m² la intervale de 8 ore, timp de 5 zile și apoi la intervale de 12 ore timp de 2 săptămâni.
- ▶ la pacienții cu supradozaj acut, sever cu arsen, trebuie luată în considerare dializa.

PRESCRIPTORI

- ▶ Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie



INFORMAȚII ABREVIATE DE PRESCRIȚIE

DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI - TRISENOX 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă; **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ** - Fiecare ml de concentrat conține trioxid de arsen. **DATE CLINICE - Indicații terapeutice:** TRISENOX este indicat pentru inducerea remisiunii și consolidare la pacienții adulți care prezintă: • leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată (număr de leucocite $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) în asociere cu acidul all-trans-retinoic (AATR); • leucemie acută promielocitară (LAP) recurentă/refractară (tratamentul anterior trebuie să fi inclus un retinoid și chimioterapie), caracterizată prin prezența translocăției t(15;17) și / sau prezența genei leucemiei promielocitare/receptorului-alfa al acidului retinoic (LPM/RAR-alfa). **Doze și mod de administrare** - Leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată - Schema tratamentului de inducție: TRISENOX trebuie administrat intravenos, în doză de 0,15 mg/kg și zi, în fiecare zi, până la obținerea remisiunii complete. Dacă remisiunea completă nu apare după 60 de zile de tratament, tratamentul trebuie întrerupt. Schema tratamentului de consolidare: TRISENOX trebuie administrat intravenos, în doză de 0,15 mg/kg și zi, 5 zile pe săptămână. Tratamentul trebuie continuat timp de 4 săptămâni, cu 4 săptămâni de pauză, pentru un total de 4 cicluri. Leucemie acută promielocitară (LAP) recurentă/refractară - Schema tratamentului de inducție: TRISENOX trebuie administrat intravenos, în doză fixă, de 0,15 mg/kg și zi, în fiecare zi până la obținerea remisiunii complete (mai puțin de 5% blasti în măduva osoasă la nivel celular, fără prezența de celule leucemice). Dacă remisiunea completă nu apare după 50 de zile de tratament, tratamentul trebuie întrerupt. Schema tratamentului de consolidare: Tratamentul de consolidare trebuie să înceapă la 3-4 săptămâni după terminarea tratamentului de inducție. TRISENOX trebuie administrat intravenos, în doză de 0,15 mg/kg și zi, 25 de doze, administrate astfel: 5 zile pe săptămână, urmate de 2 zile de pauză; tratamentul se va repeta timp de 5 săptămâni. **Mod de administrare** - TRISENOX trebuie administrat în perfuzie intravenoasă cu durată de 1-2 ore. Durata perfuziei poate fi mărită până la 4 ore în caz de reacții vasomotorii. Nu este necesară montarea unui cateter venos central. **Contraindicații** - Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare** - Pacienții cu LAP instabilă clinic au un risc mai mare și vor necesita control mai frecvent al profilului electrolitic și al glicemiei, precum și analize hematologice, hepatice, renale și ale coagulării mai frecvente. Sindromul de activare a leucocitelor (Sindromul de diferențiere LAP) - De la apariția primelor semne care ar putea sugera prezența sindromului (febră inexplicabilă, dispnee și/sau creștere ponderală, zgomote anormale la auscultația pulmonară sau anomalii radiografice), tratamentul cu TRISENOX trebuie întrerupt temporar și trebuie administrate imediat doze mari de corticosteroizi (dexametazonă, pe cale intravenoasă, 10 mg de două ori pe zi), indiferent de numărul de leucocite, și acest tratament trebuie continuat timp de cel puțin 3 zile sau mai mult, până la reducerea semnelor și simptomelor. Dacă se justifică/este necesar din punct de vedere clinic, se recomandă, de asemenea, tratament diuretic concomitent. În majoritatea cazurilor nu este necesară oprirea definitivă a administrării TRISENOX în timpul tratamentului sindromului de diferențiere LAP. Imediat după remiterea semnelor și simptomelor, tratamentul cu TRISENOX poate fi reluat la 50% din doza anterioară, în primele 7 zile. Ulterior, în absența înrăutățirii toxicității anterioare, administrarea TRISENOX poate fi reluată cu doza completă. În cazul reapariției simptomelor, administrarea TRISENOX trebuie redusă la doza utilizată anterior. Pentru a preveni apariția sindromului de diferențiere LAP în timpul tratamentului de inducție, se poate administra prednison (0,5 mg/kg de greutate corporală și zi, pe tot parcursul tratamentului de inducție), începând cu ziua 1 de administrare a TRISENOX, până la sfârșitul terapiei de inducție la pacienții cu LAP. Modificări ale electrocardiografei (ECG) - Trioxidul de arsen poate determina prelungirea intervalului QT și bloc atrioventricular complet. Recomandări pentru monitorizarea ECG și a profilului electrolitic - Înainte de inițierea tratamentului cu TRISENOX, trebuie efectuat un ECG cu 12 derivații și trebuie determinați electrolitii serici (potasiu, calciu și magneziu) și creatinina serică; anomalii electrolitice preexistente trebuie corectate și, dacă este posibil, trebuie întreruptă administrarea medicamentelor despre care se știe că prelungesc intervalul QT. Hepatotoxicitate (gradul 3 sau mai crescută) - Tratamentul cu TRISENOX trebuie întrerupt înainte de sfârșitul programat al terapiei, la orice moment la care se observă hepatotoxicitate de gradul 3 sau mai mare. Tratamentul cu TRISENOX trebuie întrerupt temporar înainte de termenul programat în toate cazurile de apariție a toxicității de gradul 3 sau mai mare. Analize de laborator - Determinarea valorilor electrolitilor și glicemiei, precum și analizele hematologice, hepatice, renale și privind parametrii coagulării ale pacienților, trebuie efectuate cel puțin de două ori pe săptămână și mai frecvent la pacienții instabili clinic, în timpul fazei de inducție și cel puțin săptămânal în timpul fazei de consolidare. Insuficiență renală - se recomandă prudență când se utilizează TRISENOX la pacienții cu insuficiență renală. Insuficiență hepatică - se recomandă prudență când se utilizează TRISENOX la pacienții cu insuficiență hepatică. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune** - Nu s-au efectuat evaluări specifice privind interacțiunile farmacocinetice dintre TRISENOX și alte medicamente. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea** - Contracepția la bărbați și femei - Femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu TRISENOX. Sarcina - Dacă acest medicament este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, pacienta trebuie informată în legătură cu riscurile posibile pentru făt. Alăptarea - alăptarea trebuie întreruptă înainte și pe parcursul întregii perioade de administrare a medicamentului. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje** - TRISENOX nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. **Reacții adverse** - reacții adverse foarte frecvente: hiperglicemie, hipokaliemie, hipomagneziemie, parestezie, amețală, cefalee, tahicardie, sindrom de diferențiere, dispnee, diaree, vărsături, greață, prurit, erupție cutanată tranzitorie, mialgie, pirexie, durere, fatigabilitate, edeme, creșterea alanin-aminotransferazei, creșterea aspartat-aminotransferazei, prelungirea intervalului qt pe electrocardiogramă. **PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE** - Perioada de valabilitate TRISENOX 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă - 4 ani. Precauții speciale pentru păstrare - Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. **DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ** - Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Olanda. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI** - noiembrie 2019





Teva Pharmaceuticals SRL

Calea 13 Septembrie nr. 90, etaj 9, birou 901, Sector 5, București, România.

Tel: + 40 212 306 524; Fax: + 40 212 306 523

E-mail: safety.romania@teva-romania.ro; tevaromedical@teva-romania.ro

www.tevapharm.ro

Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

TSX-RO-00009

Ordinul MS/CNAS nr. 866/649/2020 privind modificarea și completarea anexei nr. 1 la Ordinul MS/CNAS nr. 1.301/500/2008.