

Wichtige Informationen für Angehörige der medizinischen Fachkreise

31. Juli 2017

Versorgungsengpass Trisenox (Arsentrioxid, 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung): Ersatz durch Import von Arsentrioxid-Injektion 1 mg/ml (Phenasen) während Lieferengpass

Sehr geehrte(r) Angehörige(r) der medizinischen Fachkreise:

Teva B.V. (Inhaber der Zulassung für Trisenox) möchte Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über Folgendes in Kenntnis setzen:

Zusammenfassung

- **Aufgrund von Problemen in der Fertigung von Trisenox gehen wir davon aus, dass es Mitte/Ende August 2017 zu Lieferengpässen auf dem europäischen Markt kommen wird. Diese Fertigungsprobleme haben jedoch keinerlei Auswirkungen auf die Sicherheit und Wirksamkeit des derzeit auf dem Markt erhältlichen Produkts.**
- **Um die Versorgungssicherheit weiterhin gewährleisten zu können, hat Teva beschlossen, für die EU eine äquivalente Injektion mit 1 mg/ml Arsentrioxid (Handelsname Phenasen der Firma Phebra Pty Ltd) aus Australien zu importieren.**
- **Phenasen und Trisenox enthalten denselben Wirkstoff (Arsentrioxid) in derselben Gesamtkonzentration: 10 mg Arsentrioxid in 10 ml. Im Unterschied zu Trisenox (Breachampullen) ist Phenasen in Durchstechflaschen erhältlich.**

Hintergrund

TRISENOX wird angewendet zur Induktion einer Remission und Konsolidierung bei erwachsenen Patienten mit:

- neu diagnostizierter akuter Promyelozytenleukämie (APL) mit niedrigem bis mittlerem Risiko (Leukozytenzahl $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) in Kombination mit all-trans-Retinsäure (ATRA)
- rezidivierender/refraktärer akuter Promyelozytenleukämie (APL) (Die Patienten sollten zuvor mit einem Retinoid und Chemotherapie behandelt worden sein),

die durch Vorhandensein einer t(15;17)-Translokation und/oder des Promyelozytenleukämie/Retinsäurerezeptor-alpha (PML/RAR-alpha) Gens gekennzeichnet ist.

Teva hat vor Kurzem den Hersteller von Trisenox gewechselt, der am 5. Mai 2017 in der EU zugelassen wurde. Leider gibt es einige Fertigungsprobleme mit dem neuen Hersteller, der verschiedene Maßnahmen ergriffen hat, um diese Probleme schnellstmöglich zu beseitigen. Bei der Sichtprüfung einiger Trisenox-Chargen war die Lösung in den Ampullen nicht klar, sondern halbtransparent. Die Ursache hierfür wird derzeit geprüft, um die erforderlichen Gegen- und Vorbeugemaßnahmen zu treffen. Bis im Rahmen dieser Untersuchungen ein zufriedenstellendes Ergebnis erzielt wurde, werden für den EU-Markt keine Chargen von diesem neuen Lieferanten freigegeben. Die derzeit auf dem Markt erhältlichen Trisenox-Ampullen sind von diesen Fertigungsproblemen nicht betroffen.

Der europäische Markt wird momentan mit Trisenox-Ampullen beliefert, die aus Beständen des vorherigen registrierten Herstellers stammen. Da diese Bestände jedoch allmählich zur Neige gehen und obwohl Teva sich nach besten Kräften bemüht, die Bestände innerhalb der EU-Märkte umzuverteilen, gehen wir davon aus, dass es Mitte/Ende August 2017 zu einem Lieferengpass kommen wird. Um die Versorgungssicherheit weiterhin gewährleisten zu können, hat Teva beschlossen, für die EU eine äquivalente Injektion mit 1 mg/ml Arsentrioxid (Handelsname Phenasen der Firma Phebra Pty Ltd) aus Australien zu importieren.

Phenasen und Trisenox enthalten denselben Wirkstoff (Arsentrioxid) in derselben Gesamtkonzentration: 10 mg Arsentrioxid in 10 ml. Bitte beachten Sie, dass Phenasen im Unterschied zu Trisenox (Breachampullen) in Durchstechflaschen erhältlich ist.

Firmenansprechpartner

Bei weiteren Fragen zur Produktverfügbarkeit oder Bestellung von Trisenox[®] (Injektion) wenden Sie sich bitte an **Frau Stephanie Waßmuth, stephanie.wassmuth@teva.de**
Telephone: +49 30 40 9008-542 | Mobile: +49 160 96 38 63 55

Spezifische Fragen

Gesundheitsdienstleister und Patienten werden gebeten, sich an die Abteilung für medizinische Informationen von Teva unter **0049 / (0) 800 - 800 50 22** zu wenden, wenn Sie Fragen zu folgenden Themen haben:

- hinsichtlich der Meldung von Qualitätsproblemen und aller unerwünschter Ereignisse bei Patienten, die Trisenox-Injektionen anwenden
- in Bezug auf Informationen in diesem Schreiben oder die sichere und wirksame Anwendung von Trisenox-Injektionen.

Pharmakovigilanz Angelegenheiten:

Bitte denken Sie daran, alle Nebenwirkungsverdachtsfälle einschließlich Fälle von Medikationsfehlern mit Arsentrioxid-haltigen Arzneimitteln (Trisenox, Phenasen) an die Abteilung Pharmakovigilanz der Teva GmbH, 89079 Ulm, Deutschland zu melden. Bitte geben Sie in dem Zusammen sofern zugänglich, unbedingt die Chargennummer des Produktes an:

E-mail: Safety.Germany@teva.de

Fax: 0049 / (0)731 - 402 5577

Alternativ können Sie Nebenwirkungsverdachtsfälle einschließlich Fälle von Medikationsfehlern auch an das BfArM (www.bfarm.de > Pharmakovigilanz > Formulare; Fax: 0049 / (0)228 – 207 5207) oder die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (<http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/index.html>) oder Fax: 0049 / (0) 30 – 400 456 555 melden.

Anhänge

Trisenox und Phenasen (Arsentrioxid) Injektion: Unterschiede in den Produktinformationen

Mit freundlichen Grüßen



i.V. Dr. med. Christiane Thielen
Cluster Medical Director Germany, Austria, Switzerland
Teva GmbH



i.V. Dr. rer. nat. Jadranka Tadic
Leitung Pharmakovigilanz Deutschland
Stufenplanbeauftragte Teva
Deutschland

Anhänge

Amsterdam, den 31. Juli 2017

**Wichtige Arzneimittelinformationen
Trisenox und Phenasen (Arsentrioxid)
1mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:
Unterschiede in den Produktinformationen**

Produktinformation Phenasen

Jeweils 10 ml enthalten 10 mg des Wirkstoffs Arsentrioxid. Es enthält auch Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Salzsäure zur Einstellung des pH-Wertes ist ebenfalls enthalten. Es ist eine sterile Lösung zum einmaligen Gebrauch, die keine antibakteriellen Konservierungsmittel enthält. Der pH-Bereich von Phenasen beträgt 5,0-8,5. Vor der Anwendung muss Phenasen verdünnt werden. Phenasen (Arsentrioxid-Injektion, 10 mg/10 ml) ist erhältlich in Kartons mit 10 Durchstechflaschen zu jeweils 10 ml.

Bei weniger als 30°C lagern.

Anwendungsgebiete

- Zur Induktion einer Remission und Konsolidierung bei Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie (APL), die einem Retinoid und einer Anthracyclin-Chemotherapie gegenüber refraktär sind oder ein Rezidiv erlitten haben, und deren APL durch Vorhandensein einer t(15:17)-Translokation oder Expression des PML/RAR-alpha-Gens gekennzeichnet ist.
- Zur Induktion einer Remission und Konsolidierung bei Patienten mit bisher unbehandelter akuter Promyelozytenleukämie (APL) in Kombination mit *all-trans*-Retinsäure (ATRA) und/oder Chemotherapie, und deren APL durch Vorhandensein einer t(15:17)-Translokation oder Expression des PML/RAR-alpha-Gens gekennzeichnet ist. (Das Anwendungsgebiet ist nicht auf APL Patienten mit einem niedrigen bis intermediärem Risiko begrenzt).

Dosierung und Art der Anwendung

0,15 mg/kg/Tag, verdünnt mit 100-250 ml einer 5 %igen Glucoselösung für Injektionszwecke oder 0,9 %igen Natriumchloridlösung für Injektionszwecke, 2 Stunden lang intravenös (i.v.) verabreicht.

Einmal verdünnt, sollte die Lösung schnellstmöglich verwendet werden. Es ist eine sterile Lösung zum einmaligen Gebrauch und enthält keinen antimikrobiellen Schutz. Falls eine Aufbewahrung der vorbereiteten Lösung erforderlich ist, sollte diese zwischen 2°C and 8°C gekühlt und nicht länger als 24 Stunden bis zum Verwerfen aufbewahrt werden.

Dosierung

Neu diagnostizierte Patienten (Patienten mit denovo APL) werden wie folgt unterteilt:

APL Patienten mit hohem Risiko: ATO in Kombination mit ATRA + Chemotherapie (Dieser Anwendungsbereich ist nicht in der Trisenox Fachinformation enthalten).

APL Patienten mit niedrigem bis intermediärem Risiko: ATO in Kombination mit ATRA.

- Induktion: 0.15 mg/kg/Tag von Tag 1 bis hämatologischen Vollremission. Maximal bis zu 60 Tagen. Tritt bis zum 60. Tag keine Vollremission ein, muss die Therapie abgesetzt werden. (Entspricht dem Applikationsschema und der Dosierung der Trisenox Fachinformation).
- Konsolidierungstherapie: 0.15 mg/kg/Tag an fünf Tagen pro Woche. Für die Dauer von 4 Wochen, gefolgt von 4 Wochen Pause, über insgesamt 4 Behandlungszyklen (Entspricht dem Applikationsschema und der Dosierung der Trisenox Fachinformation).

Patienten mit Akuter Promyelozyten Leukämie (APL), die einem Retinoid und einer Anthracyclin-Therapie gegenüber refraktär sind oder ein Rezidiv erlitten haben:

Induktionstherapie

- Induktionstherapie: Zur Induktion wird solange eine tägliche Infusion von 0,15 mg/kg/Tag gegeben, bis eine Knochenmarkremission erreicht wird. Tritt bis Tag 60 keine Knochenmarkremission ein, muss die Therapie beendet werden. (Entspricht dem Applikationsschema und der Dosierung der Trisenox Fachinformation).
- Konsolidierungstherapie: Die Konsolidierungsbehandlung kann 3 bis 4 Wochen nach Beenden der Induktionstherapie eingeleitet werden. Die Dosierung ist die Gleiche wie bei der Induktionstherapie, mit der Ausnahme, dass 25 Tagesdosen über einen Zeitraum von 5 Wochen gegeben werden. (Entspricht dem Applikationsschema und der Dosierung der Trisenox Fachinformation).

Produktinformation: Trisenox

TRISENOX 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Arsentrioxid. 1 ml enthält 1 mg Arsentrioxid. 10 Ampullen zu je 10 ml (10 mg/10 ml). Sonstige Bestandteile: Natriumhydroxid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke. **BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG:** Nicht einfrieren.

Anwendungsgebiete

TRISENOX wird angewendet zur Induktion einer Remission und Konsolidierung bei erwachsenen Patienten mit:

- neu diagnostizierter akuter Promyelozytenleukämie (APL) mit niedrigem bis mittlerem Risiko (Leukozytenzahl $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) in Kombination mit all-trans-Retinsäure (ATRA).
- rezidivierender/refraktärer akuter Promyelozytenleukämie (APL) (Die Patienten sollten zuvor mit einem Retinoid und Chemotherapie behandelt worden sein.),

die durch Vorhandensein einer t(15;17)-Translokation und/oder des Promyelozytenleukämie/Retinsäurerezeptor-alpha (PML/RAR-alpha) Gens gekennzeichnet ist.

Das Ansprechen anderer Subtypen der akuten myeloischen Leukämie auf Arsenitrioxid wurde nicht untersucht.

Dosierung und Art der Anwendung

TRISENOX muss unmittelbar nach Aufziehen aus der Ampulle mit 100 bis 250 ml einer 50 mg/ml (5 %) Glucose-Injektionslösung oder einer 9 mg/ml (0,9 %) physiologischen Kochsalz-Injektionslösung verdünnt werden. Es ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt und verbleibende Restmengen in der Ampulle müssen ordnungsgemäß entsorgt werden. Nicht verwendete Mengen nicht zur späteren Anwendung aufbewahren.

Nach Verdünnung in intravenösen Lösungen ist TRISENOX für 24 Stunden bei 15 °C – 30 °C und für 48 Stunden gekühlt (2 °C – 8 °C) chemisch und physikalisch stabil. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer der Aufbewahrung und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung verantwortlich. Wobei in der Regel 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nicht überschritten werden sollten, es sei denn die Verdünnung fand unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

Dosierung

Neu diagnostizierte akute Promyelozytenleukämie (APL) mit niedrigem bis mittlerem Risiko

- Induktionstherapie TRISENOX ist täglich intravenös mit einer Dosierung von 0,15 mg/kg/Tag zu geben, bis eine Vollremission erreicht wird. Tritt bis zum 60. Tag keine Vollremission ein, muss die Therapie abgesetzt werden.
- Konsolidierungstherapie TRISENOX ist an fünf Tagen pro Woche intravenös mit einer Dosierung von 0,15 mg/kg/Tag zu geben. Die Behandlung ist für die Dauer von 4 Wochen fortzusetzen, gefolgt von 4 Wochen Pause, über insgesamt 4 Behandlungszyklen.

Rezidivierende/refraktäre akute Promyelozytenleukämie (APL)

- Induktionstherapie: TRISENOX ist täglich intravenös mit einer gleichbleibenden Dosierung von 0,15 mg/kg/Tag zu geben, bis eine Vollremission erreicht wird (Blastenanteil weniger als 5 % der Knochenmarkzellen und keine leukämischen Zellen mehr nachweisbar). Tritt bis zum 50. Tag keine Vollremission ein, muss die Therapie abgesetzt werden.
- Konsolidierungstherapie: Die Konsolidierungsbehandlung ist 3 bis 4 Wochen nach Beenden der Induktionstherapie einzuleiten. TRISENOX wird intravenös mit einer Dosierung von 0,15 mg/kg/Tag 25 mal gegeben. TRISENOX wird täglich an fünf Tagen pro Woche, gefolgt von zwei Tagen Pause für die Dauer von 5 Wochen angewendet.

KOMMENTAR

Phenasen und Trisenox: Beide Produkte enthalten als aktive Substanz Arsentrioxid in der gleichen Dosierung: 10 ml enthalten 10 mg Arsentiroxid, allerdings:

- Ist Phenasen in einer Durchstechflasche erhältlich
- Ist Trisenox in einer Ampulle erhältlich

ANWENDUNGSBEREICH

Neu diagnostizierte APL Patienten:

- Phenasen: Anwendungsbereich nicht beschränkt auf APL Patienten mit niedrigem bis intermediärem Risiko
- Trisenox: Anwendungsbereich beschränkt auf auf APL Patienten mit niedrigem bis intermediärem Risiko

Außerdem kann Phenasen bei neu diagnostizierten APL Patienten, abhängig von der Risiko Stratifizierung, in Kombination mit all-Transretinolsäure (ATRA) und/oder Chemotherapie gegeben werden.

DOSIERUNG UND ANWENDUNG

- Phenasen: Bei neu diagnostizierten APL Patienten unterscheidet sich die Anwendung, abhängig von der Risiko Stratifizierung:
 - Hohes Risiko (Zahl der weißen Blutkörperchen $\geq 10 \times 10^9/L$) beinhaltet die Kombination von ATRA + Chemotherapie + ATRO (Dieser Anwendungsbereich ist nicht in der Trisenox Fachinformation enthalten).
 - Niedriges bis intermediäres Risiko (Zahl der weißen Blutkörperchen $\leq 10 \times 10^9/L$) beinhaltet ATRA + ATO. Dosierung und Anwendung sind laut Produktinformationen für Phenasen und Trisenox gleich
- Phenasen: Bei rezidivierenden/refraktären APL Patienten unterscheidet sich die Anwendung:
 - Die Dauer der Induktionstherapie beträgt laut Phenasen Produktinformation 60 Tage und laut Fachinformation Trisenox 50 Tage.
 - Konsolidierungstherapie: Dosierung und Anwendung sind laut Produktinformation für Trisenox und Phenasen gleich
- Die Behandlung muss jederzeit ausgesetzt, angepasst oder vor dem eigentlichen Therapieende abgesetzt werden, sobald es zu einer toxischen Reaktion von Grad 3 (nach den Allgemeinen Toxizitätskriterien des National Cancer Institute) oder höher kommt, die möglicherweise auf die Behandlung mit Arsentrioxid zurückzuführen ist. Patienten, bei denen es zu solchen mit der Medikation in Zusammenhang stehenden Reaktionen kommt, dürfen die Behandlung erst dann wieder aufnehmen, wenn sich das toxische Ereignis zurückgebildet hat oder die Abweichung, die

zur Unterbrechung führte, zum Ausgangsstatus zurückgekehrt ist. In solchen Fällen darf die Behandlung nur mit 50 % der zuletzt gegebenen Tagesdosis fortgesetzt werden. Es gibt einen geringen Unterschied bezüglich der Zeit bis zur erneuten Eskalation auf 100 % der ursprünglichen Dosis erhöht werden:

- Phenasen: Falls das toxische Ereignis innerhalb von 3 Tagen nach Wiederaufnahme der Behandlung bei reduzierter Dosis nicht wiederkehrt, kann die Tagesdosis wieder auf 100 % der ursprünglichen Dosis erhöht werden. Die Behandlung muss bei Patienten, bei denen die Toxizität erneut auftritt, beendet werden.
- Trisenox: Falls das toxische Ereignis innerhalb von 7 Tagen nach Wiederaufnahme der Behandlung bei reduzierter Dosis nicht wiederkehrt, kann die Tagesdosis wieder auf 100 % der ursprünglichen Dosis erhöht werden. Die Behandlung muss bei Patienten, bei denen die Toxizität erneut auftritt, beendet werden.
- Darüber hinaus sieht die Trisenox Fachinformation bei Symptomen, die auf einer QTc Verlängerung folgende Dosisanpassungen und Maßnahmen vor: Bei QTc- Intervallen von mehr als 500 msec müssen korrektive Maßnahmen vor Erwägen einer TRISENOX-Therapie abgeschlossen und der QTc-Wert anhand von wiederholten EKGs überprüft sein und könnte, falls verfügbar, der Rat eines Spezialisten eingeholt werden. Während einer Therapie mit TRISENOX ist darauf zu achten, dass die Kalium-Konzentrationen immer über 4 mEq/l und die Magnesium-Konzentrationen über 1,8 mg/dl liegen. Erreichen Patienten eine absolute QT-Zeit von > 500 msec, müssen sie erneut untersucht und gleichzeitig bestehende Risikofaktoren unverzüglich korrigiert werden; hierbei ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis zwischen Fortsetzen und Aussetzen der TRISENOX-Therapie abzuwägen. Treten Synkopen oder schneller bzw unregelmäßiger Herzschlag auf, so ist der Patient stationär aufzunehmen und kontinuierlich zu überwachen, die Serumelektrolyte sind zu bestimmen, und die TRISENOX-Therapie ist zu unterbrechen, bis die QTc-Zeit auf unter 460 msec zurückgegangen ist, die Elektrolytverschiebungen korrigiert wurden und keine Synkopen oder Rhythmusstörungen mehr auftreten. Nach der Zurückbildung ist die Behandlung bei 50 % der vorher gegebenen Tagesdosis fortzusetzen. Sofern innerhalb von 7 Tagen nach Wiederaufnahme der Therapie bei reduzierter Dosis eine QTc-Verlängerung nicht wieder auftritt, kann die Behandlung mit TRISENOX für eine zweite Woche bei einer Tagesdosis von 0,11 mg/kg Körpergewicht fortgesetzt werden. Die Tagesdosis kann wieder auf 100 % der Ausgangsdosis erhöht werden, wenn keine Verlängerung auftritt. Zur Beeinflussung des QTc-Intervalls durch Arsentrioxid während der Infusion liegen keine Erkenntnisse vor. Ein EKG ist während der Induktions- und der Konsolidierungsphase mindestens zweimal wöchentlich aufzuzeichnen, bei klinisch instabilen Patienten häufiger. Diese spezifische reduzierte Dosisanpassung in 2 Stufen bei Patienten mit Synkopen und Herzrhythmusstörungen und QTc Verlängerung wird in der Phenasen Produktinformation nicht erwähnt.



Pharmaceuticals

Mario Cepparulo
MD PhD
Associate Medical Director
Teva Pharmaceuticals BV