

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 1 mg τριοξείδιο του αρσενικού.

Κάθε φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 10 mg τριοξείδιο του αρσενικού.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα)

Στείρο, διαυγές, άχρωμο, υδατικό διάλυμα με pH 7,5 έως 8,5.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Arsenic trioxide Mylan ενδείκνυται για επαγωγή της ύφεσης και σταθεροποίησης σε ενήλικες ασθενείς με:

- Νεοδιαγνωσθείσα χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (APL, Acute Promyelocytic Leukaemia) (αριθμός λευκοκυττάρων,  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) σε συνδυασμό με all-*trans*-ρετινοϊκό οξύ (ATRA, All-Trans-Retinoic Acid)
- Υποτροπιάζουσα/ανθεκτική οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (APL) (η προηγούμενη θεραπεία θα έπρεπε να έχει συμπεριλάβει ρετινοειδές και χημειοθεραπεία) η οποία χαρακτηρίζεται από τη μετατόπιση t(15; 17) ή/και την παρουσία του γονιδίου της προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας/υποδοχέα άλφα του ρετινοϊκού οξέος (PML/RAR- $\alpha$ , promyelocytic leukaemia/retinoic-acid-receptor- $\alpha$ ).

Το ποσοστό ανταπόκρισης άλλων υπομορφών οξείας μυελογενούς λευχαιμίας στο τριοξείδιο του αρσενικού δεν έχει μελετηθεί.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Arsenic trioxide Mylan πρέπει να χορηγείται υπό την παρακολούθηση ιατρού, ο οποίος διαθέτει εμπειρία στη διαχείριση περιστατικών οξείας λευχαιμίας, και οι ειδικές διαδικασίες παρακολούθησης που περιγράφονται στην παράγραφο 4.4 θα πρέπει να ακολουθούνται.

#### Δοσολογία

Η ίδια δόση συνιστάται για ενήλικες και ηλικιωμένους.

Νεοδιαγνωσθείσα χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (APL)

#### *Πρόγραμμα θεραπείας επαγωγής*

Το Arsenic trioxide Mylan πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση των 0,15 mg/kg/ημερησίως, έως ότου επιτευχθεί πλήρης ύφεση. Αν δεν έχει συμβεί πλήρης ύφεση σε διάστημα 60 ημερών, η χορήγηση των δόσεων πρέπει να διακοπεί.

### Πρόγραμμα σταθεροποίησης

Το Arsenic trioxide Mylan πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση των 0,15 mg/kg/ημερησίως, 5 ημέρες την εβδομάδα. Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται για 4 εβδομάδες υπό αγωγή και 4 εβδομάδες χωρίς αγωγή, για ένα σύνολο 4 κύκλων.

### Υποτροπιάζουσα/ανθεκτική οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (APL)

#### Πρόγραμμα θεραπείας επαγωγής

Το Arsenic trioxide Mylan πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως σε σταθερή δόση των 0,15 mg/kg/ημερησίως έως ότου επιτευχθεί πλήρης ύφεση (παρουσία βλαστών στον κυτταρικό μυελό των οστών σε ποσοστό μικρότερο του 5% και απουσία λευχαιμικών κυττάρων). Αν δεν έχει συμβεί πλήρης ύφεση σε διάστημα 50 ημερών, η χορήγηση των δόσεων πρέπει να διακοπεί.

#### Πρόγραμμα σταθεροποίησης

Η θεραπεία σταθεροποίησης πρέπει να αρχίσει 3 έως 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας επαγωγής. Το Arsenic trioxide Mylan πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση των 0,15 mg/kg/ημερησίως για 25 δόσεις. Αυτές θα χορηγούνται 5 ημέρες την εβδομάδα, και στη συνέχεια θα μεσολαβεί διακοπή 2 ημερών, σχήμα το οποίο θα επαναλαμβάνεται για 5 εβδομάδες.

### Καθυστέρηση δόσης, τροποποίηση και επαναχορήγηση

Η θεραπεία με Arsenic trioxide Mylan πρέπει να διακοπεί προσωρινά πριν από το προγραμματισμένο τέλος της θεραπείας, οποιαδήποτε στιγμή παρατηρηθεί βαθμός τοξικότητα 3 ή μεγαλύτερου με βάση τα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας του National Cancer Institute (Common Toxicity Criteria) και κριθεί ότι είναι πιθανό να σχετίζεται με τη θεραπεία με Arsenic trioxide Mylan. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν τέτοιες αντιδράσεις που θεωρείται ότι σχετίζονται με το τριοξειδίο του αρσενικού πρέπει να ξαναρχίζουν τη θεραπεία μόνο μετά τη λύση του τοξικού συμβάντος ή μετά την επαναφορά στην αρχική κατάσταση της ανωμαλίας που οδήγησε στη διακοπή. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η θεραπεία πρέπει να ξαναρχίζει στο 50% της προηγούμενης ημερήσιας δόσης. Αν το τοξικό συμβάν δεν επαναληφθεί μέσα σε 7 ημέρες από την επανεκκίνηση της θεραπείας στη μειωμένη δόση, η ημερήσια δοσολογία μπορεί να κλιμακωθεί πάλι στο 100% της αρχικής δόσης. Ασθενείς που παρουσιάζουν επανάληψη της τοξικότητας πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία.

Για ΗΚΓ, ανωμαλίες ηλεκτρολυτών και ηπατοτοξικότητα, βλ. παράγραφο 4.4.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Εφόσον δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα από όλες τις ομάδες ηπατικής ανεπάρκειας και ενδέχεται να εμφανιστούν ηπατοτοξικές επιδράσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Arsenic trioxide Mylan, συνιστάται προσοχή στη χρήση του Arsenic trioxide Mylan σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8).

#### Νεφρική ανεπάρκεια

Εφόσον δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα από όλες τις ομάδες νεφρικής ανεπάρκειας, συνιστάται προσοχή στη χρήση του Arsenic trioxide Mylan σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Arsenic trioxide Mylan σε παιδιά ηλικίας έως 17 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά ηλικίας 5 έως 16 ετών περιγράφονται στην παράγραφο 5.1, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών.

## Τρόπος χορήγησης

Το Arsenic trioxide Mylan πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως για 1-2 ώρες. Η διαδικασία της έγχυσης μπορεί να διαρκέσει παραπάνω από 4 ώρες σε περίπτωση που παρατηρηθούν αγγειοκινητικές αντιδράσεις. Δεν απαιτείται κεντρικός φλεβικός καθετήρας. Οι ασθενείς πρέπει να εισαχθούν στο νοσοκομείο κατά το ξεκίνημα της θεραπείας λόγω συμπτωμάτων της ασθένειας και προς εξασφάλιση κατάλληλης παρακολούθησης.

Για οδηγίες σχετικά με την παρασκευή του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Οι κλινικά ασταθείς ασθενείς με οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (APL) διατρέχουν ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο και θα χρειαστούν συχνότερη παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών και των επιπέδων γλυκόζης όπως και πιο συχνές αιματολογικές, ηπατικές, νεφρικές εξετάσεις και έλεγχο πήκτικότητας.

#### Σύνδρομο ενεργοποίησης λευκοκυττάρων (σύνδρομο διαφοροποίησης APL)

Το 27% των ασθενών με οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (APL), στο πλαίσιο της υποτροπιάζουσας/ανθεκτικής νόσου, υπό θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού παρουσίασαν συμπτώματα παρόμοια με αυτά του συνδρόμου γνωστού ως σύνδρομο ρετινοϊκού οξέος οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας (RA-APL, retinoic-acid-acute promyelocytic leukaemia) ή σύνδρομο διαφοροποίησης APL, που χαρακτηρίζεται από πυρετό, δύσπνοια, αύξηση σωματικού βάρους, πνευμονικά διηθήματα και υπεζωκοτικές ή περικαρδιακές συλλογές, με ή χωρίς λευκοκυττάρωση. Το σύνδρομο αυτό μπορεί να αποβεί θανατηφόρο. Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με APL οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού και all-*trans*-ρετινοϊκό οξύ (ATRA), σύνδρομο διαφοροποίησης APL παρατηρήθηκε στο 19% συμπεριλαμβανομένων 5 σοβαρών περιστατικών. Κατά την εμφάνιση των πρώτων ενδεικτικών συμπτωμάτων του συνδρόμου (ανεξήγητος πυρετός, δύσπνοια ή/και αύξηση του σωματικού βάρους, μη φυσιολογικά ακροαστικά ευρήματα στο θώρακα ή ακτινογραφικές ανωμαλίες), η θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού πρέπει να διακοπεί προσωρινά και η χορήγηση υψηλών δόσεων στεροειδών (δεξαμεθαζόνη 10 mg ενδοφλεβίως δύο φορές ημερησίως) πρέπει να αρχίσει άμεσα, ανεξάρτητα από τον αριθμό των λευκοκυττάρων και να συνεχιστεί για τουλάχιστον 3 ημέρες ή περισσότερο μέχρι να υποχωρήσουν τα σημεία και τα συμπτώματα. Εάν δικαιολογείται/απαιτείται κλινικά, συνιστάται επίσης ταυτόχρονη θεραπεία με διουρητικά. Η πλειονότητα των ασθενών δεν απαιτεί τη μόνιμη διακοπή της θεραπείας με τριοξειδίο του αρσενικού κατά τη διάρκεια της θεραπείας του συνδρόμου διαφοροποίησης APL. Μόλις έχουν υποχωρήσει τα σημεία και συμπτώματα, η θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού μπορεί να συνεχιστεί στο 50% της προηγούμενης δόσης κατά τη διάρκεια των πρώτων 7 ημερών. Στη συνέχεια, υπό την απουσία επιδείνωσης της προηγούμενης τοξικότητας, το τριοξειδίο του αρσενικού θα μπορούσε να συνεχιστεί στην πλήρη δοσολογία. Στην περίπτωση επανεμφάνισης των συμπτωμάτων, το τριοξειδίο του αρσενικού θα πρέπει να μειωθεί στην προηγούμενη δοσολογία. Προκειμένου να αποφευχθεί η ανάπτυξη του συνδρόμου διαφοροποίησης APL κατά τη διάρκεια της θεραπείας επαγωγής, πρεδνιζόνη (0,5 mg/kg σωματικού βάρους ανά ημέρα καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας επαγωγής) μπορεί να χορηγηθεί από την ημέρα 1 της εφαρμογής του τριοξειδίου του αρσενικού μέχρι το τέλος της θεραπείας επαγωγής στους ασθενείς με APL. Συνιστάται να μην προστεθεί χημειοθεραπεία στη θεραπεία με στεροειδή καθώς δεν υπάρχει εμπειρία με την παράλληλη χορήγηση και στεροειδών και χημειοθεραπείας κατά τη διάρκεια της θεραπείας του συνδρόμου ενεργοποίησης λευκοκυττάρων που οφείλεται στο τριοξειδίο του αρσενικού. Η εμπειρία έπεται από τη διάθεση του προϊόντος στην κυκλοφορία υποδηλώνει ότι παρόμοιο σύνδρομο ενδέχεται να παρουσιάσουν ασθενείς με άλλους τύπους κακοήθειας. Η παρακολούθηση και ο χειρισμός των ασθενών αυτών θα πρέπει να έχουν όπως περιγράφεται ανωτέρω.

### Ανωμαλίες ηλεκτροκαρδιογραφημάτων (ΗΚΓ)

Το τριοξειδίο του αρσενικού μπορεί να προκαλέσει παράταση του διαστήματος QT και πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Η παράταση QT μπορεί να προκαλέσει έναν τύπο πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας (torsade de pointes) η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρα. Η προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνες ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QT. Ο κίνδυνος πρόκλησης torsade de pointes σχετίζεται με το βαθμό παράτασης QT, τη συνχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που παρατείνουν το διάστημα QT [όπως αντιαρρυθμικών τύπου Ia ή III (π.χ. quinidine, amiodarone, sotalol, dofetilide), αντιψυχωσικών (π.χ. thioridazine), αντικαταθλιπτικών (π.χ. amitriptyline), ορισμένων μακρολιδών (π.χ. erythromycin), ορισμένων αντιϊσταμινικών (π.χ. terfenadine ή astemizole), ορισμένων αντιβιοτικών κινολόνης (π.χ. sparfloxacin), ή άλλων μεμονωμένων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι αυξάνουν το διάστημα QT (π.χ. cisapride)], το ιστορικό torsade de pointes, την προϋπάρχουσα παράταση διαστήματος QT, τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, τη χορήγηση διουρητικών με αποβολή καλίου, την αμφοτερικίνη Β ή άλλες καταστάσεις που προκαλούν υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία. Σε κλινικές δοκιμές, στο πλαίσιο της υποτροπιάζουσας/ανθεκτικής νόσου, το 40% των ασθενών που υποβαλλόταν σε θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού παρουσίασε τουλάχιστον μία παράταση του διορθωμένου διαστήματος QT (QTc) μεγαλύτερη από 500 msec. Η παράταση του QTc παρατηρήθηκε 1 με 5 εβδομάδες έπειτα από την έγχυση τριοξειδίου του αρσενικού, και είχε επιστρέψει στην αρχική τιμή μέχρι το πέρας 8 εβδομάδων έπειτα από την έγχυση τριοξειδίου του αρσενικού. Ένας ασθενής (ο οποίος υποβαλλόταν σε ταυτόχρονη θεραπεία με πολλαπλά φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένης της αμφοτερικίνης Β) παρουσίασε ασυμπτωματικό torsade de pointes κατά τη διάρκεια θεραπείας επαγωγής με τριοξειδίο του αρσενικού λόγω υποτροπής APL. Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με APL, 15,6% έδειξαν παράταση του QTc με το τριοξειδίο του αρσενικού σε συνδυασμό με ATRA (βλ. παράγραφο 4.8). Σε έναν νεοδιαγνωσθέντα ασθενή η θεραπεία επαγωγής τερματίστηκε λόγω σοβαρής παράτασης του διαστήματος QTc και ανωμαλιών των ηλεκτρολυτών κατά την ημέρα 3 της θεραπείας επαγωγής.

### Συστάσεις για τα ΗΚΓ και την παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών

Πριν την έναρξη της θεραπείας με τριοξειδίο του αρσενικού, πρέπει να πραγματοποιηθεί ΗΚΓ 12 απαγωγών και να αξιολογηθούν ηλεκτρολύτες ορού (κάλιο, ασβέστιο και μαγνήσιο) και κρεατινίνη. Προϋπάρχουσες ηλεκτρολυτικές διαταραχές πρέπει να αποκατασταθούν και, εάν είναι δυνατόν, να διακοπεί η χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που συντελούν στην παράταση του διαστήματος QT. Οι ασθενείς με παράγοντες κινδύνου παράτασης του διαστήματος QTc ή με παράγοντες κινδύνου πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας θα πρέπει να βρίσκονται συνεχώς υπό καρδιακή παρακολούθηση (ΗΚΓ). Αν η τιμή διαστήματος QTc είναι μεγαλύτερη των 500 msec, τα μέτρα αποκατάστασης πρέπει να ολοκληρωθούν και να αξιολογηθεί εκ νέου το διάστημα QTc με μία σειρά από ΗΚΓ και, εάν διατίθεται, θα μπορούσε να ζητηθεί η συμβουλή ειδικού, πριν ληφθεί απόφαση για τη χρήση τριοξειδίου του αρσενικού. Κατά τη θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού, οι συγκεντρώσεις καλίου πρέπει να διατηρηθούν πάνω από 4 mEq/l και οι συγκεντρώσεις μαγνησίου πάνω από 1,8 mg/dl. Για τους ασθενείς που φτάνουν σε απόλυτη τιμή διαστήματος QT >500 msec πρέπει να πραγματοποιηθεί εκ νέου αξιολόγηση και να ληφθούν άμεσα μέτρα για την αποκατάσταση, αν υφίστανται, συνακόλουθων παραγόντων κινδύνου ενώ εξετάζεται ο κίνδυνος/όφελος συνέχισης της θεραπείας με τριοξειδίο του αρσενικού σε σύγκριση με την αναστολή της θεραπείας. Αν παρατηρηθούν συγκοπτική κρίση, ταχυκαρδία ή αρρυθμία, ο ασθενής πρέπει να εισαχθεί στο νοσοκομείο και να παρακολουθείται συνεχώς, πρέπει να αξιολογηθούν οι ηλεκτρολύτες, η θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού πρέπει να διακοπεί προσωρινά μέχρι η τιμή διαστήματος QTc να υποχωρήσει κάτω από 460 msec, οι ανωμαλίες των ηλεκτρολυτών να αποκατασταθούν και να παύσουν τα συμπτώματα συγκοπτικής κρίσης και αρρυθμίας. Μετά την ανάκαμψη, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί στο 50% της προηγούμενης ημερήσιας δόσης. Εάν η παράταση QTc δεν επανεμφανιστεί εντός 7 ημερών από την επανέναρξη της θεραπείας στη μειωμένη δόση, η θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού μπορεί να συνεχιστεί στα 0,11 mg/kg σωματικού βάρους ανά ημέρα για μια δεύτερη εβδομάδα. Η ημερήσια δόση μπορεί να κλιμακωθεί πίσω στο 100% της αρχικής δόσης εάν δεν συμβεί παράταση. Δεν υπάρχουν στοιχεία για την επίδραση του τριοξειδίου του αρσενικού στην τιμή διαστήματος QTc κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Τα ΗΚΓ πρέπει να λαμβάνονται δύο φορές εβδομαδιαίως, και συχνότερα για κλινικά ασταθείς ασθενείς κατά την επαγωγή και τη σταθεροποίηση.

### Ηπατοτοξικότητα (βαθμού 3 ή μεγαλύτερη)

Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου APL, 63,2% ανέπτυξαν βαθμού 3 ή 4 ηπατοτοξικές επιδράσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας επαγωγής ή σταθεροποίησης με τριοξειδίο του αρσενικού σε συνδυασμό με ATRA (βλ. παράγραφο 4.8). Ωστόσο, οι τοξικές επιδράσεις επιλύθηκαν με την προσωρινή διακοπή είτε του τριοξειδίου του αρσενικού, είτε του ATRA ή και των δύο. Η θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού πρέπει να διακοπεί πριν το προγραμματισμένο τέλος της θεραπείας οποιαδήποτε στιγμή παρατηρηθεί ηπατοτοξικότητα βαθμού 3 ή μεγαλύτερη σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας του National Cancer Institute (Common Toxicity Criteria). Μόλις η χολερυθρίνη ή/και η SGOT ή/και η αλκαλική φωσφατάση μειωθούν σε τιμές χαμηλότερες από 4 φορές το ανώτατο φυσιολογικό επίπεδο, η θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού πρέπει να συνεχιστεί στο 50% της προηγούμενης δόσης κατά τη διάρκεια των πρώτων 7 ημερών. Στη συνέχεια, υπό απουσία επιδείνωσης της προηγούμενης τοξικότητας, το τριοξειδίο του αρσενικού θα πρέπει να συνεχιστεί στην πλήρη δοσολογία. Στην περίπτωση επανεμφάνισης της ηπατοτοξικότητας, το τριοξειδίο του αρσενικού πρέπει να διακοπεί μόνιμα.

### Καθυστέρηση δοσολογίας και τροποποίηση

Η θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού πρέπει να διακοπεί προσωρινά πριν από την προκαθορισμένη λήξη της θεραπείας σε οποιαδήποτε φάση παρατηρηθεί τοξικότητα βαθμού 3 ή μεγαλύτερου σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας του National Cancer Institute (Common Toxicity Criteria), η οποία κριθεί ότι πιθανώς σχετίζεται με τη θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού. (βλ. παράγραφο 4.2)

### Εργαστηριακές δοκιμές

Τα επίπεδα ηλεκτρολυτών και γλυκόζης αίματος καθώς και αιματολογικές, ηπατικές, νεφρικές εξετάσεις και έλεγχος πηκτικότητας πρέπει να διενεργούνται τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα, και συχνότερα για κλινικά ασταθείς ασθενείς κατά τη φάση της επαγωγής και τουλάχιστον εβδομαδιαίως στη φάση της σταθεροποίησης.

### Νεφρική ανεπάρκεια

Εφόσον δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα από όλες τις ομάδες νεφρικής ανεπάρκειας, συνιστάται προσοχή στη χρήση του τριοξειδίου του αρσενικού σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η εμπειρία με ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια είναι ανεπαρκής ώστε να καθορίσει εάν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Δεν έχει μελετηθεί η χρήση του τριοξειδίου του αρσενικού σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση.

### Ηπατική ανεπάρκεια

Εφόσον δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα από όλες τις ομάδες ηπατικής ανεπάρκειας και ενδέχεται να εμφανιστούν ηπατοτοξικές επιδράσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τριοξειδίο του αρσενικού, συνιστάται προσοχή στη χρήση του τριοξειδίου του αρσενικού σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4 σχετικά με την ηπατοτοξικότητα και παράγραφο 4.8). Η εμπειρία με ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια είναι ανεπαρκής ώστε να καθορίσει εάν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

### Ηλικιωμένοι

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση τριοξειδίου του αρσενικού σε ηλικιωμένους ασθενείς. Η συγκεκριμένη ομάδα ασθενών απαιτεί προσοχή.

### Υπερλευκοκυττάρωση

Η θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη υπερλευκοκυττάρωσης ( $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) σε ορισμένους ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική APL. Δεν αποδείχτηκε ότι υπήρχε σχέση μεταξύ του αριθμού λευκοκυττάρων (WBC) κατά την έναρξη της θεραπείας και της ανάπτυξης υπερλευκοκυττάρωσης. Επίσης, δεν προέκυψε συσχετισμός μεταξύ του αριθμού λευκοκυττάρων κατά την έναρξη της θεραπείας και της μέγιστης τιμής των WBC. Η υπερλευκοκυττάρωση δεν αντιμετωπίστηκε ποτέ με πρόσθετη χημειοθεραπεία και υποχώρησε με τη συνέχιση του τριοξειδίου του αρσενικού. Ο αριθμός WBC κατά τη σταθεροποίηση δεν ήταν τόσο υψηλός όσο κατά τη θεραπεία επαγωγής και ανερχόταν σε  $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ , εκτός από την περίπτωση ενός ασθενούς με αριθμό WBC  $22 \times 10^3/\mu\text{l}$  κατά τη σταθεροποίηση. Είκοσι ασθενείς με

υποτροπιάζουσα/ανθεκτική APL (50%) παρουσίασαν λευκοκυττάρωση. Ωστόσο, σε όλους αυτούς τους ασθενείς, ο αριθμός WBC παρουσίαζε μείωση ή είχε επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα μέχρι την ύφεση στο μυελό των οστών και δεν απαιτήθηκε κυτταροτοξική χημειοθεραπεία ή λευκαφαίρεση. Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου APL αναπτύχθηκε λευκοκυττάρωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας επαγωγής σε 35 από 74 (47%) ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8). Ωστόσο, όλα τα περιστατικά αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με θεραπεία με υδροξυουρία.

Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς και σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική APL οι οποίοι αναπτύσσουν συνεχή λευκοκυττάρωση μετά την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να χορηγηθεί υδροξυουρία. Η υδροξυουρία πρέπει να συνεχιστεί σε μια δεδομένη δόση για να διατηρηθεί ο αριθμός των λευκοκυττάρων  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ , και ακολούθως να μειωθεί σταδιακά.

Πίνακας 1 Σύσταση για έναρξη της υδροξυουρίας

| WBC                                      | Υδροξυουρία                       |
|--|-----------------------------------|
| $10 \text{ } 50 \times 10^3/\mu\text{l}$ | 500 mg τέσσερις φορές την ημέρα   |
| $>50 \times 10^3/\mu\text{l}$            | 1.000 mg τέσσερις φορές την ημέρα |

#### Ανάπτυξη δεύτερων πρωτοπαθών κακοηθειών

Το δραστικό συστατικό του Arsenic trioxide Mylan, τριοξειδίο του αρσενικού, είναι καρκινογόνο για τον άνθρωπο. Παρακολουθείτε τους ασθενείς για την ανάπτυξη δεύτερων πρωτοπαθών κακοηθειών.

#### Εγκεφαλοπάθεια

Περιστατικά εγκεφαλοπάθειας αναφέρθηκαν με τη θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού. Εγκεφαλοπάθεια του Wernicke μετά από θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού αναφέρθηκε σε ασθενείς με ανεπάρκεια της βιταμίνης B<sub>1</sub>. Οι ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ανεπάρκειας B<sub>1</sub> θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα εγκεφαλοπάθειας μετά την έναρξη τριοξειδίου του αρσενικού. Ορισμένα περιστατικά παρουσίασαν ανάκαμψη με τη χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης B<sub>1</sub>.

#### Έκδοχο με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες αξιολογήσεις φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ του τριοξειδίου του αρσενικού και άλλων θεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων.

#### Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν παράταση του διαστήματος QT/QTc, υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία

Η παράταση QT/QTc αναμένεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τριοξειδίο του αρσενικού, ενώ έχουν αναφερθεί περιστατικά torsade de pointes και καρδιακού αποκλεισμού. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία, ή έχουν υποβληθεί σε θεραπεία, με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία, όπως διουρητικά ή αμφοτερικίνη B, ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για εκδήλωση torsade de pointes. Συνιστάται προσοχή σε περίπτωση που το Arsenic trioxide Mylan χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν παράταση διαστήματος QT/QTc όπως μακρολίδες, το αντιψυχωσικό θειοριδαζίνη, ή φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία. Πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τους φαρμακευτικούς παράγοντες παράτασης του διαστήματος QT, παρέχονται στην παράγραφο 4.4.

#### Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν ηπατοτοξικές επιδράσεις

Ενδέχεται να εμφανιστούν ηπατοτοξικές επιδράσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τριοξειδίο του αρσενικού. Συνιστάται προσοχή όταν το Arsenic trioxide Mylan συγχρηγείται με άλλα

φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν ηπατοτοξικές επιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8).

#### Άλλα αντιλευχαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν γνωρίζουμε την επίδραση του Arsenic trioxide Mylan στην αποτελεσματικότητα άλλων αντιλευχαιμικών φαρμακευτικών προϊόντων.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Λόγω του γονοτοξικού κινδύνου των ενώσεων αρσενικού (βλ. παράγραφο 5.3), οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και οι άνδρες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά αντισυλληπτικά μέτρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Arsenic trioxide Mylan και για 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Οι άνδρες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά αντισυλληπτικά μέτρα και να ενημερώνονται να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια της λήψης του Arsenic trioxide Mylan και για 3 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

#### Κύηση

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι το τριοξειδίο του αρσενικού είναι εμβρυοτοξικό και τερατογόνο (βλέπε παράγραφο 5.3).

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε έγκυες γυναίκες που χρησιμοποιούν Arsenic trioxide Mylan. Εάν το παρόν φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή εάν η ασθενής βρεθεί σε κατάσταση εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια λήψης του φαρμάκου, πρέπει να ενημερωθεί για τις πιθανές βλαβερές συνέπειες στο έμβρυο.

#### Θηλασμός

Το αρσενικό απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Επειδή υπάρχει πιθανότητα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από το Arsenic trioxide Mylan σε παιδιά που θηλάζουν, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου και για δύο εβδομάδες μετά την τελευταία δόση.

#### Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές ή μη-κλινικές μελέτες γονιμότητας με το Arsenic trioxide Mylan.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Arsenic trioxide Mylan δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 και 4 (βάσει των Συνήθων Κριτηρίων Τοξικότητας) σε ποσοστό 37% των ασθενών με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική APL. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ήταν υπεργλυκαιμία, υποκαλιαμία, ουδετεροπενία και αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT). Λευκοκυττάρωση εκδηλώθηκε σε 50% των ασθενών με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική APL, όπως προέκυψε πμε βάση αιματολογικές αξιολογήσεις.

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συχνές (1 - 10%) και όχι μη αναμενόμενες στον πληθυσμό με υποτροπιάζουσα/ ανθεκτική νόσο. Αυτές οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στο τριοξειδίο του αρσενικού συμπεριελάμβαναν το σύνδρομο διαφοροποίησης APL (3), λευκοκυττάρωση (3), παρατεταμένο διάστημα QT (4, 1 με πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (torsade de pointes), κολπική μαρμαρυγή /κολπικό πτερυγισμό (1), υπεργλυκαιμία (2) και διάφορες άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αιμορραγία, λοιμώξεις, πόνο, διάρροια, ναυτία.



Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που οφείλονταν στη θεραπεία έτειναν να μειώνονται, σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική APL ενδεχομένως λόγω της βελτίωσης της υποκείμενης νόσου. Οι ασθενείς παρουσίασαν ανοχή στη θεραπεία σταθεροποίησης και συντήρησης με χαμηλότερη τοξικότητα σε σχέση με τη θεραπεία επαγωγής. Αυτό πιθανόν οφείλεται στη σύγχυση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων από τη μη ελεγχόμενη νόσο νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και της συγχρόνησης πολυάριθμων φαρμακευτικών προϊόντων που απαιτούνται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων και της νοσηρότητας.

Σε μια πολυκεντρική δοκιμή μη κατωτερότητας φάσης 3, που σύγκρινε το all-*trans*-ρετινοϊκό οξύ (ATRA) συν χημειοθεραπεία με το ATRA συν τριοξειδίο του αρσενικού σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου APL (Μελέτη APL0406, βλ. επίσης παράγραφο 5.1), σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένης ηπατοτοξικότητας, θρομβοπενίας, ουδετεροπενίας και παράτασης του διαστήματος QTc παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί στη μελέτη APL0406 σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς και σε κλινικές δοκιμές και/ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική APL. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται στον πίνακα 2 παρακάτω ως προτιμώμενος όρος κατά MedDRA ανά τάξη οργανικού συστήματος και συχνότητες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών τριοξειδίου του αρσενικού σε 52 ασθενείς με ανθεκτική/υποτροπιάζουσα APL. Οι συχνότητες ορίζονται ως: (πολύ συχνές  $\geq 1/10$ ), (συχνές  $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), (όχι συχνές  $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 2

|   | Όλοι οι βαθμοί | Βαθμοί $\geq 3$ |
|---|----------------|-----------------|
| <b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>                               |                |                 |
| Έρπης ζωστήρας  | Συχνές         | Μη γνωστές      |
| Σήψη  | Μη γνωστές     | Μη γνωστές      |
| Πνευμονία   | Μη γνωστές     | Μη γνωστές      |
| <b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b> |                |                 |
| Εμπύρετη ουδετεροπενία  | Συχνές         | Συχνές          |
| Λευκοκυττάρωση  | Συχνές         | Συχνές          |
| Ουδετεροπενία   | Συχνές         | Συχνές          |
| Πανκυτταροπενία   | Συχνές         | Συχνές          |
| Θρομβοπενία   | Συχνές         | Συχνές          |
| Αναιμία   | Συχνές         | Μη γνωστές      |
| Λευκοπενία  | Μη γνωστές     | Μη γνωστές      |
| Λεμφοπενία  | Μη γνωστές     | Μη γνωστές      |

|   | <b>Όλοι οι βαθμοί</b> | <b>Βαθμοί <math>\geq 3</math></b> |
|---|-----------------------|-----------------------------------|
| <b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b> |                       |                                   |
| Υπεργλυκαιμία                                     | Πολύ συχνές           | Πολύ συχνές                       |
| Υποκαλιαιμία                                      | Πολύ συχνές           | Πολύ συχνές                       |
| Υπομαγνησιαμία                                    | Πολύ συχνές           | Συχνές                            |
| Υπερνατριαμία                                     | Συχνές                | Συχνές                            |
| Κετοξέωση   | Συχνές                | Συχνές                            |
| Υπερμαγνησιαμία                                   | Συχνές                | Μη γνωστές                        |
| Αφυδάτωση   | Μη γνωστές            | Μη γνωστές                        |
| Κατακράτηση υγρών                                 | Μη γνωστές            | Μη γνωστές                        |
| <b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>                     |                       |                                   |
| Συγχυτική κατάσταση                               | Μη γνωστές            | Μη γνωστές                        |
| <b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>         |                       |                                   |
| Παραισθησία                                       | Πολύ συχνές           | Συχνές                            |
| Ζάλη  | Πολύ συχνές           | Μη γνωστές                        |
| Κεφαλαλγία  | Πολύ συχνές           | Μη γνωστές                        |
| Σπασμός   | Συχνές                | Μη γνωστές                        |
| Εγκεφαλοπάθεια, Εγκεφαλοπάθεια του Wernicke       | Μη γνωστές            | Μη γνωστές                        |
| <b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>                      |                       |                                   |
| Όραση θαμπή                                       | Συχνές                | Μη γνωστές                        |
| <b>Καρδιακές διαταραχές</b>                       |                       |                                   |
| Ταχυκαρδία  | Πολύ συχνές           | Συχνές                            |
| Περικαρδιακή συλλογή                              | Συχνές                | Συχνές                            |
| Κοιλιακές έκτακτες συστολές                       | Συχνές                | Μη γνωστές                        |
| Καρδιακή ανεπάρκεια                               | Μη γνωστές            | Μη γνωστές                        |
| Κοιλιακή ταχυκαρδία                               | Μη γνωστές            | Μη γνωστές                        |
| <b>Αγγειακές διαταραχές</b>                       |                       |                                   |
| Αγείτιδα  | Συχνές                | Συχνές                            |
| Υπόταση   | Συχνές                | Μη γνωστές                        |

|   | Όλοι οι βαθμοί | Βαθμοί ≥3   |
|---|----------------|-------------|
| <b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b> |                |             |
| Σύνδρομο διαφοροποίησης   | Πολύ συχνές    | Πολύ συχνές |
| Δύσπνοια  | Πολύ συχνές    | Συχνές      |
| Υποξία  | Συχνές         | Συχνές      |
| Υπεζωκοτική συλλογή   | Συχνές         | Συχνές      |
| Πλευριτικός πόνος   | Συχνές         | Συχνές      |
| Κυψελιδική αιμορραγία πνεύμονα  | Συχνές         | Συχνές      |
| Πνευμονίτιδα  | Μη γνωστές     | Μη γνωστές  |
| <b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>  |                |             |
| Διάρροια  | Πολύ συχνές    | Συχνές      |
| Έμετος  | Πολύ συχνές    | Μη γνωστές  |
| Ναυτία  | Πολύ συχνές    | Μη γνωστές  |
| Κοιλιακό άλγος  | Συχνές         | Συχνές      |
| <b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>                          |                |             |
| Κνησμός   | Πολύ συχνές    | Μη γνωστές  |
| Εξάνθημα  | Πολύ συχνές    | Μη γνωστές  |
| Ερύθημα   | Συχνές         | Συχνές      |
| Οίδημα προσώπου   | Συχνές         | Μη γνωστές  |
| <b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>         |                |             |
| Μυαλγία   | Πολύ συχνές    | Συχνές      |
| Αρθραλγία   | Συχνές         | Συχνές      |
| Οστικός πόνος   | Συχνές         | Συχνές      |
| <b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>                             |                |             |
| Νεφρική ανεπάρκεια  | Συχνές         | Μη γνωστές  |
| <b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>                    |                |             |
| Πυρεξία   | Πολύ συχνές    | Συχνές      |
| Άλγος   | Πολύ συχνές    | Συχνές      |
| Κόπωση  | Πολύ συχνές    | Μη γνωστές  |
| Οίδημα  | Πολύ συχνές    | Μη γνωστές  |
| Θωρακικό άλγος  | Συχνές         | Συχνές      |
| Ρίγη  | Συχνές         | Μη γνωστές  |

|  | Όλοι οι βαθμοί | Βαθμοί $\geq 3$ |
|--|----------------|-----------------|
| <b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>                  |                |                 |
| Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη         | Πολύ συχνές    | Συχνές          |
| Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη            | Πολύ συχνές    | Συχνές          |
| Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο | Πολύ συχνές    | Συχνές          |
| Υπερχοληρυθριναιμία                            | Συχνές         | Συχνές          |
| Κρεατινίνη αίματος αυξημένη                    | Συχνές         | Μη γνωστές      |
| Σωματικό βάρος αυξημένο                        | Συχνές         | Μη γνωστές      |
| Γάμμα-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη*           | Μη γνωστές*    | Μη γνωστές*     |

\*Στη μελέτη CALGB C9710, αναφέρθηκαν 2 περιστατικά αύξησης της γGT βαθμού  $\geq 3$  σε σύνολο 200 ασθενών που λάμβαναν κύκλους σταθεροποίησης τριοξειδίου του αρσενικού (κύκλος 1 και κύκλος 2) έναντι κανενός στο σκέλος ελέγχου.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Σύνδρομο διαφοροποίησης*

Κατά τη χορήγηση του τριοξειδίου του αρσενικού, 14 από τους 52 ασθενείς στις μελέτες APL στην κατηγορία της υποτροπιάζουσας νόσου παρουσίασαν ένα ή περισσότερα συμπτώματα συνδρόμου διαφοροποίησης APL με τα εξής χαρακτηριστικά: πυρετός, δύσπνοια, αύξηση βάρους, πνευμονικές διηθήσεις και υπεζωκοτικές ή περικαρδιακές συλλογές, με ή δίχως λευκοκυττάρωση (βλ. παράγραφο 4.4.). Είκοσι επτά ασθενείς είχαν λευκοκυττάρωση ( $WBC \geq 10 \times 10^3/\mu l$ ) κατά την επαγωγή, 4 από τους οποίους σημείωσαν τιμές πάνω από 100.000/ $\mu l$ . Ο αριθμός των λευκοκυττάρων κατά την έναρξη (WBC) δεν συσχετίστηκε με την ανάπτυξη λευκοκυττάρωσης κατά τη μελέτη, ενώ δεν ήταν τόσο υψηλός κατά τη θεραπεία σταθεροποίησης όσο κατά την επαγωγή. Στις μελέτες αυτές, η λευκοκυττάρωση δεν αντιμετωπίστηκε με χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων συχνά επιδεινώνουν τις τοξικότητες που σχετίζονται με τη λευκοκυττάρωση, και καμία μέθοδος προσέγγισης δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική. Ένας ασθενής που υποβαλλόταν σε θεραπεία με πρόγραμμα παρηγορητικής χρήσης πέθανε από εγκεφαλικό έμφρακτο που προκλήθηκε από λευκοκυττάρωση, ακολουθώντας θεραπεία με χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα για τη μείωση του αριθμού WBC. Η συνιστώμενη προσέγγιση είναι η παρακολούθηση με παρέμβαση μόνο σε επιλεγμένες περιπτώσεις..

Η θνησιμότητα στις πιλοτικές μελέτες στις περιπτώσεις υποτροπιάζουσας νόσου από αιμορραγία σχετιζόμενη με διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC, disseminated intravascular coagulation) ήταν πολύ συχνή (>10%), και συμφωνούσε με την πρόιμη θνησιμότητα που αναφέρεται στη βιβλιογραφία.

Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου APL, σύνδρομο διαφοροποίησης παρατηρήθηκε στο 19% συμπεριλαμβανομένων 5 σοβαρών περιπτώσεων.

Από τη μετεγκριτική εμπειρία του προϊόντος, ένα σύνδρομο διαφοροποίησης, όπως το σύνδρομο ρετινοϊκού οξέος, έχει επίσης αναφερθεί για τη θεραπεία άλλων κακοηθειών εκτός του APL με το τριοξείδιο του αρσενικού.

##### *Παράταση του διαστήματος QT*

Το τριοξείδιο του αρσενικού μπορεί να προκαλέσει παράταση του διαστήματος QT (βλ. παράγραφο 4.4). Η παράταση QT μπορεί να προκαλέσει έναν τύπο πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας (torsade de pointes) η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρα. Ο κίνδυνος torsade de pointes σχετίζεται με το βαθμό παράτασης QT, τη συνχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που παρατείνουν το διάστημα QT, το ιστορικό torsade de pointes, προϋπάρχουσα παράταση διαστήματος

QT, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, χορήγηση διουρητικών με αποβολή του καλίου, ή άλλες συνθήκες που προκαλούν υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία. Ένας ασθενής (ο οποίος υποβαλλόταν σε παράλληλη θεραπεία με πολλαπλά φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένης της αμφοτερικίνης Β) παρουσίασε ασυμπτωματική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (torsade de pointes) κατά τη διάρκεια θεραπείας επαγωγής με τριοξειδίου του αρσενικού για υποτροπιάζουσα APL. Συνέχισε τη θεραπεία σταθεροποίησης χωρίς περαιτέρω ενδείξεις παράτασης QT.

Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου APL, παράταση του QTc παρατηρήθηκε στο 15,6%. Σε έναν ασθενή η θεραπεία επαγωγής τερματίστηκε λόγω σοβαρής παράτασης του διαστήματος QTc και ανωμαλιών των ηλεκτρολυτών κατά την ημέρα 3.

#### *Περιφερική νευροπάθεια*

Η περιφερική νευροπάθεια, η οποία χαρακτηρίζεται από παραισθησία/δυσαισθησία, είναι συνήθης και γνωστή επίδραση του περιβαλλοντικού αρσενικού. Μόνο 2 ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική APL διέκοψαν τη θεραπεία σε αρχικό στάδιο λόγω αυτής της ανεπιθύμητης αντίδρασης και ένας συνέχισε τη λήψη πρόσθετης ποσότητας τριοξειδίου του αρσενικού σύμφωνα με διαδοχικό πρωτόκολλο. Το 40% των ασθενών με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική APL παρουσίασε συμπτώματα που μπορεί να σχετίζονται με νευροπάθεια. Τα περισσότερα ήταν ήπια έως μέτρια και ήταν αναστρέψιμα με την παύση της θεραπείας με τριοξειδίου του αρσενικού.

#### *Ηπατοτοξικότητα (βαθμού 3-4)*

Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου APL 63,2% ανέπτυξαν βαθμού 3 ή 4 ηπατοτοξικές επιδράσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας επαγωγής ή σταθεροποίησης με τριοξειδίου του αρσενικού σε συνδυασμό με ATRA. Ωστόσο, οι τοξικές επιδράσεις επιλύθηκαν με την προσωρινή διακοπή είτε του τριοξειδίου του αρσενικού, είτε του ATRA ή και των δύο (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Αιματολογική και γαστρεντερική τοξικότητα*

Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου APL, εμφανίστηκε γαστρεντερική τοξικότητα, ουδετεροπενία βαθμού 3 και θρομβοπενία, βαθμού 3 ή 4 ωστόσο αυτές ήταν κατά 2,2 φορές λιγότερο συχνές σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τριοξειδίου του αρσενικού σε συνδυασμό με ATRA σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ATRA + χημειοθεραπεία.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε περίπτωση που παρουσιαστούν συμπτώματα ενδεικτικά σοβαρής οξείας τοξικότητας αρσενικού (π.χ. σπασμοί, μυϊκή αδυναμία και σύγχυση), πρέπει να διακοπεί αμέσως η χορήγηση του Arsenic trioxide Mylan και να εξεταστεί το ενδεχόμενο χηλικής θεραπείας με χορήγηση πενικιλλαμίνης σε ημερήσια δόση  $\leq 1$  g ημερησίως. Η διάρκεια της θεραπείας με πενικιλλαμίνη πρέπει να αξιολογείται λαμβάνοντας υπόψη τις εργαστηριακές τιμές του αρσενικού στα ούρα. Για τους ασθενείς στους οποίους δεν είναι δυνατή η χορήγηση φαρμακευτικού προϊόντος από το στόμα, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης διμερκαπρόλης σε δόση 3 mg/kg ενδομυϊκά κάθε 4 ώρες, έως ότου υποχωρήσει οποιαδήποτε τοξικότητα απειλεί άμεσα τη ζωή του ασθενούς. Στη συνέχεια, μπορεί να ακολουθήσει θεραπεία με πενικιλλαμίνη σε ημερήσια δόση  $\leq 1$  g ημερησίως. Αν παρουσιαστεί διαταραχή στην πήξη του αίματος, συνιστάται η χορήγηση από το στόμα του χηλικού παράγοντα Succimer ή Dimercaptosuccinic Acid (DCI) 10 mg/kg ή 350 mg/m<sup>2</sup> κάθε 8 ώρες για 5 ημέρες και στη συνέχεια κάθε 12 ώρες για 2 εβδομάδες. Για τους ασθενείς με σοβαρή, οξεία υπερδοσολογία αρσενικού, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αιμοκάθαρσης.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XX27

#### Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός δράσης του Arsenic trioxide Mylan δεν είναι απόλυτα κατανοητός. Το τριοξείδιο του αρσενικού προκαλεί *in vitro* μορφολογικές μεταβολές και πολυμερισμό του δεοξυριβονουκλεϊνικού οξέος (DNA), χαρακτηριστικά απόπτωσης των ανθρώπινων κυττάρων προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας NB4. Το τριοξείδιο του αρσενικού προκαλεί επίσης καταστροφή ή διάσπαση της πρωτεΐνης σύντηξης προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας/υποδοχέα άλφα του ρετινοϊκού οξέος (PML/RAR άλφα).

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### Νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με μη υψηλού κινδύνου APL

Το τριοξείδιο του αρσενικού έχει μελετηθεί σε 77 νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου APL, σε μια ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη μη κατωτερότητας Φάσης 3 που σύγκρινε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του τριοξειδίου του αρσενικού σε συνδυασμό με *all-trans*-ρετινοϊκό οξύ (ATRA) με εκείνες του ATRA+χημειοθεραπεία (π.χ. ιδارουβικίνη και μιτοξαντρόνη) (Μελέτη APL0406). Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα APL που επιβεβαιώθηκε από την παρουσία t(15; 17) ή PML-RARα μέσω RT-PCR ή μικρο-στικτής (micro speckled) πυρηνικής κατανομής PML στα λευχαιμικά κύτταρα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με μεταθέσεις παραλλαγής όπως t(11; 17) (PLZF/RARα). Ασθενείς με σημαντικές αρρυθμίες, ανωμαλίες του ΗΚΓ (συγγενές σύνδρομο μακρού QT, ιστορικό ή παρουσία σημαντικής κοιλιακής ή κολπικής ταχυαρρυθμίας, κλινικά σημαντική βραδυκαρδία σε ανάπαυση (<50 παλμοί ανά λεπτό), QTc >450 msec στο ΗΚΓ προσυμπτωματικού ελέγχου, αποκλεισμό δεξιού σκέλους συν αριστερό πρόσθιο ημιαποκλεισμό, διδεσμικό αποκλεισμό) ή νευροπάθεια αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι ασθενείς στην ομάδα θεραπείας ATRA+ τριοξείδιο του αρσενικού έλαβαν από στόματος ATRA στα 45 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως και IV τριοξείδιο του αρσενικού στα 0,15 mg/kg ημερησίως μέχρι την πλήρη ύφεση (CR, complete remission). Κατά τη διάρκεια της σταθεροποίησης, το ATRA χορηγήθηκε στην ίδια δόση για περιόδους 2 εβδομάδων υπό αγωγή και 2 εβδομάδων χωρίς αγωγή για ένα σύνολο 7 κύκλων, και το τριοξείδιο του αρσενικού χορηγήθηκε στην ίδια δόση 5 ημέρες την εβδομάδα, 4 εβδομάδες υπό αγωγή και 4 εβδομάδες χωρίς αγωγή, για ένα σύνολο 4 κύκλων. Οι ασθενείς στην ομάδα θεραπείας ATRA+ χημειοθεραπεία έλαβαν IV ιδارουβικίνη στα 12 mg/m<sup>2</sup> κατά τις ημέρες 2, 4, 6 και 8 και από στόματος ATRA στα 45 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως μέχρι την πλήρη ύφεση. Κατά τη διάρκεια της σταθεροποίησης, οι ασθενείς έλαβαν ιδارουβικίνη στα 5 mg/m<sup>2</sup> κατά τις ημέρες 1 έως 4 και ATRA στα 45 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως για 15 ημέρες, στη συνέχεια IV μιτοξαντρόνη στα 10 mg/m<sup>2</sup> κατά τις ημέρες 1 έως 5 και ATRA ξανά στα 45 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως για 15 ημέρες, και τέλος μία εφάπαξ δόση ιδارουβικίνης στα 12 mg/m<sup>2</sup> και ATRA στα 45 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως για 15 ημέρες. Κάθε κύκλος σταθεροποίησης άρχιζε στην αιματολογική ανάκαμψη από τον προηγούμενο κύκλο οριζόμενη ως απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων >1,5 × 10<sup>9</sup>/l και αιμοπεταλίων >100 × 10<sup>9</sup>/l. Οι ασθενείς στην ομάδα θεραπείας ATRA+ χημειοθεραπεία επίσης έλαβαν θεραπεία συντήρησης για έως 2 χρόνια, αποτελούμενη από δμερκαπτοπουρίνη στα 50 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως, ενδομυϊκή μεθοτρεξάτη στα 15 mg/m<sup>2</sup> εβδομαδιαίως, και ATRA στα 45 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως για 15 ημέρες κάθε 3 μήνες.

Τα κύρια δεδομένα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον πίνακα 3 παρακάτω:

Πίνακας 3

| Τελικό σημείο                              | ATRA + τριοξείδιο του αρσενικού<br>(n=77)<br>[%] | ATRA + χημειοθεραπεία<br>(n=79)<br>[%] | Διάστημα εμπιστοσύνης (CI)                     | Τιμή P  |
|--|--|--|--|---|
| 2ετής επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων (EFS)   | 97   | 86                                     | 95% CI για τη διαφορά, 222 ποσοστιαίες μονάδες | p<0,001 για μη κατωτερότητα<br>p=0,02 για ανωτερότητα του ATRA + τριοξείδιο του αρσενικού |
| Αιματολογική πλήρης ύφεση (HCR)            | 100  | 95                                     |  | p=0,12  |
| 2-ετής συνολική επιβίωση (OS)              | 99   | 91                                     |  | p=0,02  |
| 2-ετής επιβίωση ελεύθερη νόσου (DFS)       | 97   | 90                                     |  | p=0,11  |
| 2-ετής αθροιστική επίπτωση υποτροπής (CIR) | 1  | 6                                      |  | p=0,24  |

APL = οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία, ATRA = all-trans-ρετινοϊκό οξύ

#### Υποτροπιάζουσα/ανθεκτική APL

Η δράση του τριοξειδίου του αρσενικού εξετάστηκε σε 52 ασθενείς με APL, που υποβλήθηκαν προηγουμένως σε θεραπεία με ανθρακυκλίνη και ρετινοειδή, σε δύο ανοικτής επισήμανσης, ενός σκέλους, μη συγκριτικές μελέτες. Πρόκειται για μια μονοκεντρική κλινική μελέτη (n=12) και μια πολυκεντρική μελέτη 9 ιδρυμάτων (n=40). Οι ασθενείς στην πρώτη μελέτη έλαβαν διάμεση δόση 0,16 mg/kg/ημερησίως τριοξειδίου του αρσενικού (μεταξύ 0,06 έως 0,20 mg/kg/ημερησίως) και οι ασθενείς που συμμετείχαν στην πολυκεντρική μελέτη έλαβαν σταθερή δόση 0,15 mg/kg/ημερησίως. Το τριοξείδιο του αρσενικού χορηγούνταν ενδοφλεβίως για 1 έως 2 ώρες έως ότου εδραιωθεί η απουσία των λευχαιμικών κυττάρων από τον μυελό των οστών, με μέγιστο διάστημα 60 ημερών. Οι ασθενείς που παρουσίασαν πλήρη ύφεση ακολούθησαν θεραπεία σταθεροποίησης με τριοξείδιο του αρσενικού λαμβάνοντας 25 πρόσθετες δόσεις για διάστημα 5 εβδομάδων. Η έναρξη της θεραπείας σταθεροποίησης πραγματοποιήθηκε 6 εβδομάδες (μεταξύ 38) μετά την επαγωγή στη μελέτη ενιαίου κέντρου και 4 εβδομάδες (μεταξύ 36) στην πολυκεντρική μελέτη. Η πλήρης ύφεση (CR) ορίστηκε από την απουσία ορατών λευχαιμικών κυττάρων στον μυελό των οστών και περιφερική αποκατάσταση των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων.

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μονοκεντρική μελέτη παρουσίασαν υποτροπή μετά από 1-6 προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα και 2 ασθενείς παρουσίασαν υποτροπή μετά από μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στην πολυκεντρική μελέτη παρουσίασαν υποτροπή μετά από 1-4 προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα και 5 ασθενείς παρουσίασαν υποτροπή μετά από μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων. Η διάμεση ηλικία στη μονοκεντρική μελέτη ήταν



33 έτη (εύρος ηλικίας 9 έως 75). Στην πολυκεντρική μελέτη, η διάμεση ηλικία ήταν 40 έτη (εύρος ηλικίας 5 έως 73).

Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα 4.

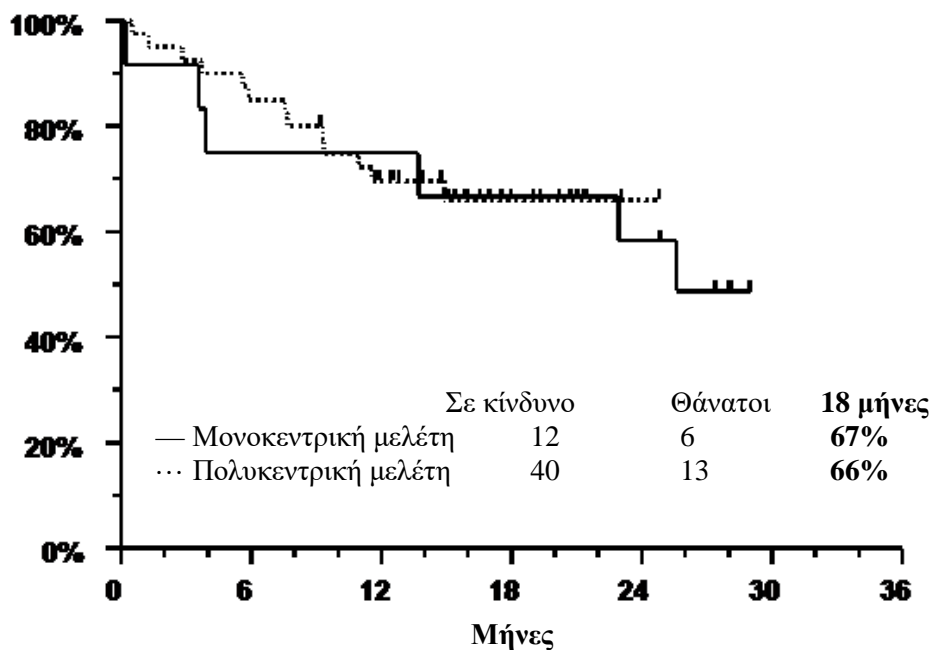
Πίνακας 4

|   | <b>Μονοκεντρική μελέτη</b><br><b>N=12</b> | <b>Πολυκεντρική μελέτη</b><br><b>N=40</b> |
|---|---|---|
| Δόση τριοξειδίου του αρσενικού, mg/kg/ημερησίως (διάμεσος, εύρος) | 0,16 (0,060,20)                           | 0,15                                      |
| Πλήρης ύφεση  | 11 (92%)                                  | 34 (85%)                                  |
| <b>Χρόνος έως την ύφεση στον μυελό των οστών (διάμεση τιμή)</b>   | 32 ημέρες                                 | 35 ημέρες                                 |
| <b>Χρόνος έως την CR (διάμεση τιμή)</b>                           | 54 ημέρες                                 | 59 ημέρες                                 |
| Επιβίωση 18 μηνών   | 67%                                       | 66%                                       |

Η μονοκεντρική μελέτη περιελάμβανε 2 παιδιατρικούς ασθενείς (<18 ετών), στους οποίους επιτεύχθηκε πλήρης ύφεση (CR). Η πολυκεντρική μελέτη περιελάμβανε 5 παιδιατρικούς ασθενείς (<18 ετών), σε 3 από τους οποίους επιτεύχθηκε πλήρης ύφεση (CR). Δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία παιδιά κάτω των 5 ετών.

Σε θεραπεία παρακολούθησης μετά τη σταθεροποίηση, 7 ασθενείς που συμμετείχαν στη μονοκεντρική μελέτη και 18 ασθενείς που συμμετείχαν στην πολυκεντρική μελέτη ακολούθησαν περαιτέρω θεραπεία συντήρησης με τριοξείδιο του αρσενικού. Τρεις ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μονοκεντρική μελέτη και 15 ασθενείς που συμμετείχαν στην πολυκεντρική μελέτη υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με τριοξείδιο του αρσενικού. Η διάμεση τιμή κατά Kaplan-Meier για τη διάρκεια πλήρους ύφεσης για τη μονοκεντρική μελέτη είναι 14 μήνες το οποίο δεν επιτεύχθηκε στην πολυκεντρική μελέτη. Κατά την τελευταία παρακολούθηση, 6 από τους 12 ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μονοκεντρική μελέτη βρίσκονταν στη ζωή με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 28 μήνες (μεταξύ 25 έως 29). Όσον αφορά την πολυκεντρική μελέτη, 27 από τους 40 ασθενείς ήταν στη ζωή με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 16 μήνες (μεταξύ 9 έως 25). Οι εκτιμήσεις Kaplan-Meier για επιβίωσης 18 μηνών σε κάθε μελέτη απεικονίζονται παρακάτω.





Η κυτταρογενετική επιβεβαίωση της μετατροπής σε φυσιολογικό γονότυπο και ο εντοπισμός της μετατροπής της PML/RARα σε φυσιολογική μέσω ανάστροφης μεταγραφάσης — αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (RT-PCR, reverse transcriptase polymerase chain reaction) απεικονίζονται στον ακόλουθο πίνακα 5.

#### Κυτταρογενετική μετά τη θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού

Πίνακας 5

|                                       | Πιλοτική μονοκεντρική μελέτη<br>N με CR=11 | Πολυκεντρική μελέτη<br>N με CR=34 |
|---------------------------------------|--|-----------------------------------|
| Συμβατική κυτταρογενετική [t(15; 17)] |  |                                   |
| <b>Απόν</b>                           | 8 (73%)                                    | 31 (91%)                          |
| <b>Παρόν</b>                          | 1 (9%)                                     | 0%                                |
| <b>Μη αξιολογήσιμο</b>                | 2 (18%)                                    | 3 (9%)                            |
| RT-PCR για PML/RARα                   |  |                                   |
| <b>Αρνητική</b>                       | 8 (73%)                                    | 27 (79%)                          |
| <b>Θετική</b>                         | 3 (27%)                                    | 4 (12%)                           |
| <b>Μη αξιολογήσιμη</b>                | 0  | 3 (9%)                            |

Ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν σε όλες τις ηλικιακές ομάδες που εξετάστηκαν, μεταξύ 6 έως 75 ετών. Το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν σχεδόν το ίδιο και στα δύο φύλα. Δεν έχει δοκιμαστεί η επίδραση του τριοξειδίου του αρσενικού στην παραλλαγή APL που περιέχει τις χρωμοσωματικές μεταθέσεις t(11; 17) και t(5; 17).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η εμπειρία στα παιδιά είναι περιορισμένη. Από τους 7 ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών (εύρος 5 έως 16 ετη) σε θεραπεία με τριοξείδιο του αρσενικού στη συνιστώμενη δόση των 0,15 mg/kg/ημέρα, 5 ασθενείς πέτυχαν πλήρη ανταπόκριση (βλ. παράγραφο 4.2).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η ανόργανη, λυοφιλοποιημένη μορφή του τριοξειδίου του αρσενικού, όταν διαλύεται, σχηματίζει αμέσως το προϊόν υδρόλυσης αρσενικό οξύ ( $As^{III}$ ). Το  $As^{III}$  είναι ο φαρμακολογικά δραστικός τύπος του τριοξειδίου του αρσενικού.

### Κατανομή

Ο όγκος κατανομής (Vd) του  $As^{III}$  είναι μεγάλος (>400 lt) υποδεικνύοντας σημαντική κατανομή στους ιστούς με αμελητέα πρωτεϊνική σύνδεση. Ο Vd είναι επίσης εξαρτώμενος από το βάρος, αυξανόμενος με την αύξηση του σωματικού βάρους. Το συνολικό αρσενικό συσσωρεύεται κυρίως στο ήπαρ, στους νεφρούς και στην καρδιά και σε μικρότερο βαθμό στον πνεύμονα, στα μαλλιά και στους όνυχες.

### Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός του τριοξειδίου του αρσενικού περιλαμβάνει την οξειδωση του αρσενικό οξέος  $As^{III}$ , του δραστικού τύπου του τριοξειδίου του αρσενικού, σε αρσενικό οξύ ( $As^V$ ), καθώς επίσης την οξειδωτική μεθυλίωση σε μονομεθυλαρσενικό οξύ ( $MMA^V$ ) και σε διμεθυλαρσενικό οξύ ( $DMA^V$ ) από μεθυλτρανσφεράσες, κυρίως στο ήπαρ. Οι πεντασθενείς μεταβολίτες,  $MMA^V$  και  $DMA^V$  εμφανίζονται αργά στο πλάσμα (περίπου 10-24 ώρες μετά την πρώτη χορήγηση τριοξειδίου του αρσενικού), αλλά εξαιτίας του μεγαλύτερου χρόνου ημίσειας ζωής, συσσωρεύονται περισσότερο έπειτα από πολλαπλές δόσεις σε σύγκριση με το  $As^{III}$ . Η έκταση της συσσώρευσης αυτών των μεταβολιτών εξαρτάται από το δοσολογικό σχήμα. Κατά προσέγγιση η συσσώρευση κυμάνθηκε από 1,4 σε 8 φορές πολλαπλάσια έπειτα από πολλαπλή χορήγηση συγκρινόμενη με αυτή έπειτα από εφάπαξ δόση. Το  $As^V$  εμφανίζεται στο πλάσμα μόνο σε σχετικά χαμηλά επίπεδα.

*In vitro* ενζυματικές μελέτες με ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα απεκάλυψαν ότι το τριοξείδιο του αρσενικού δεν έχει ανασταλτική δράση στα υποστρώματα των βασικών ενζύμων του κυτοχρώματος P450 όπως τα 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Ουσίες που είναι υποστρώματα για αυτά τα ένζυμα του P450 δεν αναμένονται να αλληλεπιδρούν με το Arsenic trioxide Mylan.

### Αποβολή

Περίπου το 15% της χορηγούμενης δόσης Arsenic trioxide Mylan απεκκρίνεται στα ούρα ως αμετάβλητο  $As^{III}$ . Οι μεθυλιωμένοι μεταβολίτες του  $As^{III}$  ( $MMA^V$ ,  $DMA^V$ ) απεκκρίνονται κατά κύριο λόγο στα ούρα. Η συγκέντρωση του  $As^{III}$  στο πλάσμα ελαττώνεται από τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα με ένα διφασικό τρόπο με μία μέση ημίσεια ζωή τελικής αποβολής των 10 έως 14 ωρών. Η ολική κάθαρση του  $As^{III}$  μετά από εφάπαξ δόση εύρους 7-32 mg (χορηγούμενης ως 0,15 mg/kg) είναι 49 l/h και η νεφρική κάθαρση είναι 9 l/h. Η κάθαρση δεν εξαρτάται από το βάρος του ασθενούς ή τη χορηγούμενη δόση αναφορικά με το δοσολογικό εύρος που μελετήθηκε. Οι υπολογιζόμενες μέσες τιμές ημίσειας ζωής της τελικής αποβολής των μεταβολιτών  $MMA^V$  και  $DMA^V$  είναι 32 ώρες και 72 ώρες αντίστοιχα.

### Νεφρική ανεπάρκεια

Η κάθαρση του πλάσματος του  $As^{III}$  δε μεταβλήθηκε σε ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 ml/min) ή μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30-49 ml/min). Η κάθαρση του πλάσματος του  $As^{III}$  σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min) ήταν 40% χαμηλότερη σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4.)

Η συστηματική έκθεση στους  $MMA^V$  και  $DMA^V$  έτεινε να είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η κλινική συνέπεια αυτού είναι άγνωστη αλλά δεν παρατηρήθηκε αυξημένη τοξικότητα.

### Ηπατική ανεπάρκεια

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια δείχνουν ότι το As<sup>III</sup> ή As<sup>V</sup> δε συσσωρεύεται μετά από εγχύσεις δύο φορές την εβδομάδα. Δεν παρατηρήθηκε καμία καθαρή τάση αύξησης της συστηματικής έκθεσης στα As<sup>III</sup>, As<sup>V</sup>, MMA<sup>V</sup> ή DMA<sup>V</sup> με τη μείωση του επιπέδου της ηπατικής λειτουργίας όπως εκτιμήθηκε από την AUC κανονικοποιημένης δόσης (dose-normalized)(ανά mg δόσης).

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Στη συνολική εφάπαξ δόση εύρους 7 έως 32 mg (χορηγούμενης ως 0,15 mg/kg), η συστηματική έκθεση (AUC) εμφανίζεται να είναι γραμμική. Η πτώση από τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα του As<sup>III</sup> συμβαίνει με ένα διφασικό τρόπο και χαρακτηρίζεται από μία αρχική γρήγορη φάση κατανομής ακολουθούμενη από μία πιο αργή τελική φάση αποβολής. Μετά τη χορήγηση 0,15 mg/kg σε σχήμα ημερήσιο (n=6) ή δύο φορές την εβδομάδα (n=3), παρατηρήθηκε περίπου διπλάσια συσσώρευση As<sup>III</sup> συγκριτικά με την εφάπαξ έγχυση. Αυτή η συσσώρευση ήταν ελαφρώς περισσότερη από την αναμενόμενη βάσει των αποτελεσμάτων της εφάπαξ δόσης.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Περιορισμένες έκτασης μελέτες σχετικά με την τοξικότητα του τριοξειδίου του αρσενικού στην αναπαραγωγή των ζώων κατέδειξαν τον εμβρυοτοξικό και τερατογόνο χαρακτήρα του (ατέλειες του νευρικού σωλήνα, ανοφθαλμία και μικροφθαλμία) όταν χορηγείται σε δόσεις 1-10 φορές μεγαλύτερες από τη συνιστώμενη κλινική δόση (mg/m<sup>2</sup>). Μελέτες σχετικές με τη γονιμότητα δεν έχουν διεξαχθεί για το Arsenic trioxide Mylan. Οι ενώσεις του αρσενικού προκαλούν χρωμοσωμακές παρεκκλίσεις και μορφολογικούς μετασχηματισμούς των κυττάρων των θηλαστικών *in vitro* και *in vivo*. Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες σχετικά με την καρκινογόνο ιδιότητα του τριοξειδίου του αρσενικού. Ωστόσο, το τριοξείδιο του αρσενικού και άλλες ανόργανες ενώσεις του αρσενικού θεωρούνται καρκινογόνοι παράγοντες.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Νατρίου υδροξείδιο  
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)  
Ύδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείπει μελετών σχετικά με την ασυμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

#### Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια

#### Μετά το πρώτο άνοιγμα

Το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

#### Μετά την αραίωση

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 30 μέρες στους 15-25°C και για 30 μέρες στους 2°C-8°C. Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Αν δε χρησιμοποιηθεί άμεσα, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες στους 2°C-8°C, εκτός και αν η αραίωση πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και εγκεκριμένες άσηπτες συνθήκες.

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση των φαρμακευτικών προϊόντων, βλ. παράγραφο 6.3.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Διαυγές γυάλινο φιαλίδιο τύπου I με πόματα βρωμοβουτυλίου και αλουμινένιο ανοιγόμενο καπάκι που περιέχει 10 ml πυκνού διαλύματος. Κάθε συσκευασία περιέχει 1 ή 10 φιαλίδια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

##### Παρασκευή του Arsenic trioxide Mylan

Πρέπει να εφαρμόζεται αυστηρά άσηπτη τεχνική κατά τον χειρισμό του Arsenic trioxide Mylan καθώς δεν περιέχεται συντηρητικό.

Το Arsenic trioxide Mylan πρέπει να διαλύεται με 100 έως 250 ml ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 50 mg/ml (5%), ή ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), αμέσως μετά την αφαίρεση από το φιαλίδιο.

Το Arsenic trioxide Mylan δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να χορηγείται διαμέσου του ίδιου ενδοφλέβιου σωλήνα ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Όλα τα παρεντερικά διαλύματα πρέπει να εξετάζονται οπτικά για τυχόν σωματιδιακό υλικό ή αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Να μη χρησιμοποιείτε το παρασκεύασμα αν περιέχει ξένο σωματιδιακό υλικό.

##### Διαδικασία για ασφαλή απόρριψη

Το Arsenic trioxide Mylan προορίζεται για μία μόνο χρήση και οποιεσδήποτε ποσότητες του φιαλιδίου που δεν χρησιμοποιούνται πρέπει να απορρίπτονται όπως απαιτείται. Μην φυλάσσετε μη χρησιμοποιημένες ποσότητες για να χορηγηθούν αργότερα.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν, αντικείμενα που έρχονται σε επαφή με το προϊόν, ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
Ιρλανδία

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1427/001  
EU/1/20/1427/002

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 01-Απριλίου 2020

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH  
Pfaffenrieder Straße 5  
82515 Wolfratshausen  
Γερμανία

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
τριοξείδιο του αρσενικού

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΙΕΣ)**

Ένα ml περιέχει 1 mg τριοξείδιο του αρσενικού.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης: νατρίου υδροξείδιο, υδροχλωρικό οξύ (ως ρυθμιστή pH) και ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

1 φιαλίδιο  
10 φιαλίδια

10 mg/10 ml

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση  
Μίας μόνο χρήσης.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Κυτταροτοξικό: χειριστείτε με προσοχή.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ  
Για τη διάρκεια ζωής του αραιωμένου προϊόντος, διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μην καταρύγετε.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1427/001 1 φιαλίδιο  
EU/1/20/1427/002 10 φιαλίδια

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα  
τριοξείδιο του αρσενικού  
Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

10 mg/10 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### **Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση** τριοξειδίου του αρσενικού

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών**

1. Τι είναι το Arsenic trioxide Mylan και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Arsenic trioxide Mylan
3. Πώς να πάρετε το Arsenic trioxide Mylan
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Arsenic trioxide Mylan
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Arsenic trioxide Mylan και ποια είναι η χρήση του**

Το Arsenic trioxide Mylan χρησιμοποιείται σε ενήλικους ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία, και σε ενήλικους ασθενείς, όταν η νόσος δεν έχει ανταποκριθεί σε άλλες θεραπείες. Η οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία είναι ένας τύπος μυελογενούς λευχαιμίας, μία ασθένεια που παρουσιάζει μη φυσιολογικό αριθμό λευκοκυττάρων καθώς και μη φυσιολογική αιμορραγία και μώλωπες.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Arsenic trioxide Mylan**

Το Arsenic trioxide Mylan πρέπει να δίνεται υπό την παρακολούθηση γιατρού που διαθέτει εμπειρία στην αντιμετώπιση περιστατικών οξείας λευχαιμίας.

#### **Μην πάρετε το Arsenic trioxide Mylan**

Σε περίπτωση αλλεργίας στο τριοξείδιο του αρσενικού ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

#### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Arsenic trioxide Mylan, εάν

- έχετε διαταραγμένη νεφρική λειτουργία.
- έχετε οποιαδήποτε ηπατικά προβλήματα.

Ο γιατρός σας θα λάβει τις εξής προφυλάξεις:

- Θα γίνουν εξετάσεις ώστε να ελεγχθεί η ποσότητα καλίου, μαγνησίου, ασβεστίου και κρεατινίνης στο αίμα σας πριν την πρώτη δόση του Arsenic trioxide Mylan.
- Πρέπει να έχετε υποβληθεί σε ηλεκτρική καταγραφή της καρδιάς (ηλεκτροκαρδιογράφημα, ΗΚΓ) πριν από την πρώτη σας δόση.
- Οι εξετάσεις αίματος (κάλιο, μαγνήσιο, ασβέστιο, ηπατική λειτουργία) πρέπει να επαναλαμβάνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Arsenic trioxide Mylan.
- Επιπλέον, θα υποβάλλεστε σε ηλεκτροκαρδιογράφημα δύο φορές την εβδομάδα.
- Αν διατρέχετε κίνδυνο για συγκεκριμένο τύπο ανώμαλου καρδιακού ρυθμού (π.χ. πολύμορφης κολιακής ταχυκαρδίας (torsade de pointes) ή παράτασης του διαστήματος QTc), θα βρίσκεστε υπό συνεχή καρδιακή παρακολούθηση.

- Ο γιατρός σας μπορεί να παρακολουθεί την υγεία σας κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία, καθώς το τριοξείδιο του αρσενικού, η δραστική ουσία στο Arsenic trioxide Mylan, μπορεί να προκαλέσει άλλους καρκίνους. Πρέπει να αναφέρετε οποιαδήποτε νέα και ασυνήθιστα συμπτώματα και καταστάσεις όποτε επισκέπτεστε τον γιατρό σας.
- Παρακολούθηση των γνωστικών και κινητικών λειτουργιών σας εάν διατρέχετε κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης B<sub>1</sub>.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Arsenic trioxide Mylan δε συνιστάται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και Arsenic trioxide Mylan**

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Ειδικότερα, ενημερώστε τον γιατρό σας

- εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τους διαφόρους τύπους φαρμάκων που μπορούν να προκαλέσουν μία αλλαγή στο ρυθμό του καρδιακού σας παλμού. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται:
  - ορισμένοι τύποι αντιαρρυθμικών (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη διόρθωση του ανώμαλου καρδιακού παλμού, π.χ. quinidine, amiodarone, sotalol, dofetilide)
  - φάρμακα για τη θεραπεία ψύχωσης (απώλεια επαφής με την πραγματικότητα, π.χ. thioridazine)
  - φάρμακα κατά της κατάθλιψης (π.χ. amitriptyline)
  - ορισμένοι τύποι φαρμάκων για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων (π.χ. erythromycin και sparfloxacin)
  - ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία αλλεργιών όπως πυρετός εκ χόρτου (αλλεργική ρινίτιδα), που ονομάζονται αντισταμινικά (π.χ. terfenadine και astemizole)
  - οιοδήποτε φάρμακο προκαλεί μείωση του μαγνησίου ή του καλίου στο αίμα σας (π.χ. amphotericin B)
  - η cisapride (φάρμακο που χρησιμοποιείται για την ανακούφιση ορισμένων στομαχικών προβλημάτων).

Η επίδραση αυτών των φαρμάκων στους καρδιακούς σας παλμούς μπορεί να επιδεινωθεί με τη λήψη του Arsenic trioxide Mylan. Πρέπει οπωσδήποτε να ενημερώσετε τον γιατρό σας σχετικά με όλα τα φάρμακα που χρησιμοποιείτε.

- εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα τα οποία επηρεάζουν το ήπαρ σας. Εάν δεν είστε βέβαιοι, δείξτε τη φιάλη ή τη συσκευασία στον γιατρό σας.

### **Το Arsenic trioxide Mylan με τροφή και ποτό**

Δεν υπάρχουν περιορισμοί στην κατανάλωση τροφής ή ποτού ενώ παίρνετε το Arsenic trioxide Mylan.

### **Κύηση**

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Το Arsenic trioxide Mylan ενδέχεται να προκαλέσει βλαβερές συνέπειες στο έμβρυο όταν χρησιμοποιείται από έγκυες γυναίκες.

Αν μπορείτε να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Arsenic trioxide Mylan και για 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Εάν είστε έγκυος ή βρεθείτε σε κατάσταση εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Arsenic trioxide Mylan, πρέπει να ζητήσετε τη συμβουλή του γιατρού σας.

Οι άνδρες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη και να ενημερώνονται να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια της λήψης του Arsenic trioxide Mylan και για 3 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

### **Θηλασμός**

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Το αρσενικό του Arsenic trioxide Mylan περνά στο μητρικό γάλα.

Λόγω του ενδεχομένου πρόκλησης βλαβών από το Arsenic trioxide Mylan σε βρέφη που θηλάζουν, μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μέχρι δύο εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του Arsenic trioxide Mylan.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Arsenic trioxide Mylan αναμένεται να μην έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Εάν αισθανθείτε ενοχλήσεις ή αδιαθεσία μετά την ένεση με Arsenic trioxide Mylan, πρέπει να περιμένετε έως ότου τα συμπτώματα υποχωρήσουν πριν οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα.

### **Το Arsenic trioxide Mylan περιέχει νάτριο**

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς χορηγείται το Arsenic trioxide Mylan**

### **Διάρκεια και συχνότητα της θεραπείας**

#### Ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία

Ο γιατρός σας θα σας χορηγεί το Arsenic trioxide Mylan μία φορά ημερησίως ως μία έγχυση. Κατά τον πρώτο κύκλο της θεραπείας σας, μπορεί να υποβάλλεστε σε θεραπεία κάθε μέρα για διάστημα μέχρι και 60 ημέρες το μέγιστο ή μέχρι ο γιατρός σας να αποφασίσει ότι η πορεία της ασθένειάς σας έχει βελτιωθεί. Αν η ασθένειά σας αποκριθεί στη χορήγηση του Arsenic trioxide Mylan, θα υποβληθείτε σε 4 πρόσθετους κύκλους θεραπείας. Κάθε κύκλος αποτελείται από 20 δόσεις, που θα χορηγούνται 5 ημέρες την εβδομάδα (και θα ακολουθούνται από διακοπή 2 ημερών) για 4 εβδομάδες και θα ακολουθούνται από διακοπή 4 εβδομάδων. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για το διάστημα που απαιτείται η συνέχιση της θεραπείας με Arsenic trioxide Mylan.

#### Ασθενείς με οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία, των οποίων η ασθένεια δεν έχει αποκριθεί σε άλλες θεραπείες

Ο γιατρός σας θα σας χορηγεί το Arsenic trioxide Mylan μία φορά ημερησίως ως μία έγχυση. Κατά τον πρώτο κύκλο της θεραπείας σας, μπορεί να υποβάλλεστε σε θεραπεία κάθε μέρα για διάστημα μέχρι και 50 ημέρες το μέγιστο ή μέχρι ο γιατρός σας να αποφασίσει ότι η πορεία της ασθένειάς σας έχει βελτιωθεί. Αν η ασθένειά σας αποκριθεί στη χορήγηση του Arsenic trioxide Mylan, θα υποβληθείτε σε δεύτερο κύκλο θεραπείας των 25 δόσεων, που θα χορηγείται 5 ημέρες την εβδομάδα (και θα ακολουθείται από διακοπή 2 ημερών) για 5 εβδομάδες. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για το διάστημα που απαιτείται η συνέχιση της θεραπείας με Arsenic trioxide Mylan.

### **Τρόπος και οδός χορήγησης**

Το Arsenic trioxide Mylan πρέπει να αραιώνεται με διάλυμα που περιέχει γλυκόζη ή διάλυμα που περιέχει χλωριούχο νάτριο.

Το Arsenic trioxide Mylan χορηγείται συνήθως από γιατρό ή νοσοκόμο. Χορηγείται με τη μορφή ορού (έγχυσης) μέσα σε φλέβα, σε διάστημα 1 - 2 ωρών αλλά η έγχυση μπορεί να παραταθεί εάν παρατηρηθούν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως έξαψη ή ζάλη.

Το Arsenic trioxide Mylan δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να εγχύεται διαμέσου του ίδιου σωλήνα με άλλα φάρμακα.

### **Εάν ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας χορηγήσει μεγαλύτερη δόση Arsenic trioxide Mylan από την κανονική**

Μπορεί να προκληθούν σπασμοί, αδυναμία των μυών και σύγχυση. Στην περίπτωση αυτή, η θεραπεία με το Arsenic trioxide Mylan πρέπει να διακοπεί αμέσως και ο γιατρός σας θα αντιμετωπίσει τα συμπτώματα από την υπερβολική δόση αρσενικού.



Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αν παρατηρήσετε τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς μπορεί να είναι σημάδια μιας σοβαρής κατάστασης που ονομάζεται «σύνδρομο διαφοροποίησης», που μπορεί να είναι μοιραία:**

- δυσκολία στην αναπνοή
- βήχας
- πόνος στο στήθος
- πυρετός

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αν παρατηρήσετε μια ή περισσότερες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς μπορεί να είναι σημάδια αλλεργικής αντίδρασης:**

- δυσκολία στην αναπνοή
- πυρετός
- ξαφνική αύξηση βάρους
- κατακράτηση νερού
- λιποθυμικά επεισόδια
- αίσθημα παλμών (δυνατοί καρδιακοί παλμοί που αισθάνεστε στο στήθος)

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Arsenic trioxide Mylan, ενδέχεται να παρουσιαστούν ορισμένες από τις ακόλουθες αντιδράσεις:

*Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):*

- κόπωση (κούραση), πόνος, πυρετός, πονοκέφαλος
- ναυτία, έμετος, διάρροια
- ζάλη, μυϊκός πόνος, αιμωδία ή μυρμήγκιασμα
- εξάνθημα ή κνησμός, αυξημένο σάκχαρο αίματος, οίδημα (πρήξιμο εξαιτίας υπερβολικού υγρού)
- λαχάνιασμα, γρήγορος καρδιακός παλμός, μη φυσιολογικό ΗΚΓ
- μειωμένο κάλιο ή μαγνήσιο στο αίμα, μη φυσιολογικοί έλεγχοι ηπατικής λειτουργίας περιλαμβανομένης της παρουσίας μεγάλης ποσότητας χολερυθρίνης ή γάμμα-γλουταμυλτρανσφεράσης στο αίμα

*Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):*

- μείωση του αριθμού των κυττάρων του αίματος (αιμοπετάλια, ερυθροκύτταρα και/ή λευκοκύτταρα), αυξημένα λευκοκύτταρα
- ρίγη, αυξημένο βάρος
- πυρετός οφειλόμενος σε λοίμωξη και χαμηλά επίπεδα λευκοκυττάρων, λοίμωξη έρπητα ζωστήρα
- πόνος στο στήθος, αιμορραγία στον πνεύμονα, υποξία (χαμηλό επίπεδο οξυγόνου), συλλογή υγρού γύρω από την καρδιά ή τον πνεύμονα, χαμηλή πίεση αίματος, ανώμαλος καρδιακός ρυθμός
- παροξυσμός, πόνος αρθρώσεως ή οστού, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων
- αυξημένο νάτριο ή μαγνήσιο, κετόνες στο αίμα και στα ούρα (κετοξέωση), μη φυσιολογικές εξετάσεις νεφρικής λειτουργίας, νεφρική ανεπάρκεια
- στομαχικός πόνος (πονόκοιλος)
- ερυθρότητα του δέρματος, πρήξιμο του προσώπου, θαμπή όραση

*Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):*

- λοίμωξη του πνεύμονα, λοίμωξη του αίματος
- φλεγμονή των πνευμόνων που προκαλεί πόνο στο στήθος και δυσκολία στην αναπνοή, καρδιακή ανεπάρκεια
- αφυδάτωση, σύγχυση
- εγκεφαλική νόσος (εγκεφαλοπάθεια, εγκεφαλοπάθεια του Wernicke) με διάφορες εκδηλώσεις συμπεριλαμβανομένων δυσκολιών στη χρήση των χεριών και των ποδιών, διαταραχών της ομιλίας και σύγχυσης

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Arsenic trioxide Mylan**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση του φιαλιδίου και στο κουτί.

Μην καταψύχετε.

Μετά την αραιώση, αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το χρονικό διάστημα και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του γιατρού σας και κανονικά δεν ξεπερνούν τις 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, εκτός και αν η αραιώση πραγματοποιήθηκε σε στείρο περιβάλλον.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ξένο σωματιδιακό υλικό ή αν το διάλυμα έχει αποχρωματιστεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Arsenic trioxide Mylan**

- Η δραστική ουσία είναι το τριοξείδιο του αρσενικού. Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 1 mg τριοξείδιο του αρσενικού. Κάθε φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 10 mg τριοξείδιο του αρσενικού.
- Τα άλλα συστατικά είναι νατρίου υδροξείδιο, υδροχλωρικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα. Βλ. παράγραφο 2 «**Το Arsenic trioxide Mylan περιέχει νάτριο**».

#### **Εμφάνιση του Arsenic trioxide Mylan και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Arsenic trioxide Mylan είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείο πυκνό διάλυμα). Διατίθεται σε γυάλινα φιαλίδια ως συμπυκνωμένο, διαυγές, άχρωμο, υδατικό διάλυμα. Κάθε κουτί περιέχει 1 ή 10 γυάλινα φιαλίδια μίας χρήσης.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
Ιρλανδία

**Παρασκευαστής**

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH  
Pfaffenrieder Straße 5  
82515 Wolfratshausen  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Viatris CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Magyarország**

Mylan EPD Kft.  
Tel: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatris ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Deutschland**

Viatris Healthcare GmbH  
Tel: + 49-800 0700 800

**Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Viatris AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**España**

Viatris Pharmaceuticals, S.L.U.  
Tel: + 34 900 102 712

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 546 64 00

**France**

Viatris Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**Hrvatska**

Viatrix Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatrix d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatrix Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatrix Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatrix AB  
Tel: +46 (0) 8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

**Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:**

ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΦΑΡΜΟΖΕΤΑΙ ΑΥΣΤΗΡΑ ΑΣΗΠΤΗ ΤΕΧΝΙΚΗ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΧΕΙΡΙΣΜΟ ΤΟΥ Arsenic trioxide Mylan ΚΑΘΩΣ ΔΕΝ ΠΕΡΙΕΧΕΤΑΙ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΟ.

**Αραίωση του Arsenic trioxide Mylan**

Το Arsenic trioxide Mylan πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χορήγηση.

Το προσωπικό θα πρέπει να εκπαιδεύεται στον χειρισμό και την αραίωση του τριοξειδίου του αρσενικού και θα πρέπει να φορά κατάλληλο προστατευτικό ρουχισμό.

Αραίωση: Εισαγάγετε προσεκτικά τη βελόνα μίας σύριγγας μέσα στο φιαλίδιο και αναρροφήστε ολόκληρο το περιεχόμενο. Το Arsenic trioxide Mylan θα πρέπει κατόπιν να αραιώνεται αμέσως με 100 έως 250 ml ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 50 mg/ml (5%) ή ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Το Arsenic trioxide Mylan παρέχεται για μία μόνο χρήση. Μη χρησιμοποιημένες ποσότητες κάθε φιαλιδίου πρέπει να απορρίπτονται με τον ενδεδειγμένο τρόπο. Μην φυλάσσετε μη χρησιμοποιημένες ποσότητες για να χορηγηθούν αργότερα.

### **Χρήση του Arsenic trioxide Mylan**

Το Arsenic trioxide Mylan δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να χορηγείται διαμέσου του ίδιου ενδοφλέβιου σωλήνα ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Το Arsenic trioxide Mylan πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως για 1 - 2 ώρες. Η διαδικασία της έγχυσης μπορεί να διαρκέσει παραπάνω από 4 ώρες σε περίπτωση που παρατηρηθούν αγγειοκινητικές αντιδράσεις. Δεν απαιτείται κεντρικός φλεβικός καθετήρας.

Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Όλα τα παρεντερικά διαλύματα πρέπει να εξετάζονται οπτικά για τυχόν σωματιδιακό υλικό ή αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Να μη χρησιμοποιείτε το παρασκεύασμα αν περιέχει ξένο σωματιδιακό υλικό.

Μετά την αραιώση σε ενδοφλέβια διαλύματα, η φυσικοχημική κατάσταση του Arsenic trioxide Mylan παραμένει σταθερή για 30 ημέρες στους 15-25°C και για 30 ημέρες σε θερμοκρασία ψυγείου (28°C). Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Αν δε χρησιμοποιηθεί άμεσα, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες στους 28°C, εκτός και αν η αραιώση πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και εγκεκριμένες άσηπτες συνθήκες.

### **Διαδικασία για ασφαλή απόρριψη**

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν, αντικείμενα που έρχονται σε επαφή με το προϊόν και υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.