

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Triossido di Arsenico Mylan 1 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL di concentrato contiene 1 mg di triossido di arsenico.

Ogni flaconcino da 10 mL contiene 10 mg di triossido di arsenico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile)

Soluzione acquosa sterile, trasparente e incolore con pH da 7,5 a 8,5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Triossido di Arsenico Mylan è indicato per l'induzione della remissione e come terapia di consolidamento in pazienti adulti affetti da:

- leucemia promielocitica acuta (LPA) di nuova diagnosi a rischio basso/intermedio (conta leucocitaria $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$) in combinazione con acido *all-trans* retinoico (ATRA)
- leucemia promielocitica acuta (LPA) recidivata/refrattaria (il trattamento precedente deve aver incluso un retinoide e chemioterapia)

caratterizzata dalla presenza della traslocazione t(15;17) e/o dalla presenza del gene leucemia promielocitica/recettore alfa dell'acido retinoico (PML/RAR-alfa).

Il tasso di risposta al triossido di arsenico di altri sottotipi di leucemia mieloide acuta non è stato esaminato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Triossido di Arsenico Mylan deve essere somministrato sotto il controllo di un medico esperto nel trattamento delle leucemie acute e in conformità alle speciali procedure di monitoraggio descritte nel paragrafo 4.4.

Posologia

La dose consigliata è la stessa per adulti ed anziani.

Leucemia promielocitica acuta (LPA) di nuova diagnosi a rischio basso/intermedio

Programma del trattamento di induzione

Triossido di Arsenico Mylan deve essere somministrato per via endovenosa ad una dose di 0,15 mg/kg/die tutti i giorni, fino alla remissione completa. Se la remissione completa non si verifica entro il 60° giorno, la somministrazione deve essere interrotta.

Programma del trattamento di consolidamento

Triossido di Arsenico Mylan deve essere somministrato per via endovenosa ad una dose di 0,15 mg/kg/die 5 giorni a settimana. Il trattamento deve essere proseguito per 4 settimane, seguite da 4 settimane di sospensione, per un totale di 4 cicli.

Leucemia promielocitica acuta (LPA) recidivata/refrattaria

Programma del trattamento di induzione

Triossido di Arsenico Mylan deve essere somministrato per via endovenosa ad una dose fissa di 0,15 mg/kg/die tutti i giorni, fino alla remissione completa (presenza di meno del 5% di blasti nel midollo osseo cellulare, con nessun segno della presenza di cellule leucemiche). Se la remissione completa non si verifica entro il 50° giorno, la somministrazione deve essere interrotta.

Programma del trattamento di consolidamento

Il trattamento di consolidamento deve iniziare tra le 3 e le 4 settimane successive al completamento della terapia di induzione. Triossido di Arsenico Mylan deve essere somministrato per via endovenosa ad una dose di 0,15 mg/kg/die per 25 dosi, somministrata 5 giorni la settimana, seguita da 2 giorni di sospensione e ripetuta per 5 settimane.

Differimento, modificazione e nuovo inizio della somministrazione

Il trattamento con Triossido di Arsenico Mylan deve essere temporaneamente interrotto prima della fine prevista della terapia ogniqualvolta si osservi una tossicità di Grado 3 o maggiore secondo i National Cancer Institute Common Toxicity Criteria e la si giudichi possibilmente correlata al trattamento con Triossido di Arsenico Mylan. I pazienti che presentano queste reazioni che sono considerate essere correlate a triossido di arsenico devono riprendere il trattamento solo dopo la risoluzione dell'evento tossico o il recupero delle condizioni basali dalla anomalia che ha provocato l'interruzione. In tali casi, il trattamento deve essere ripreso ad una dose pari al 50% di quella giornaliera precedente. Se l'evento tossico non si ripresenta entro 7 giorni dalla ripresa del trattamento alla dose ridotta, la dose giornaliera può essere nuovamente aumentata al 100% di quella originale. I pazienti che manifestino una tossicità ricorrente devono essere esclusi dal trattamento. Per quanto riguarda l'ECG, le anomalie elettrolitiche e l'epatotossicità, vedere paragrafo 4.4.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Poiché non sono disponibili dati per quanto riguarda tutti i gruppi con compromissione epatica e possono verificarsi effetti epatotossici durante il trattamento con Triossido di Arsenico Mylan, si consiglia cautela nell'uso di Triossido di Arsenico Mylan nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4 e 4.8).

Compromissione renale

Poiché non sono disponibili dati per quanto riguarda tutti i gruppi con compromissione renale, si consiglia cautela nell'uso di Triossido di Arsenico Mylan in questo tipo di pazienti.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Triossido di Arsenico Mylan nei bambini di età fino a 17 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili per i bambini di età compresa tra 5 e 16 anni sono riportati nel paragrafo 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia. Per i bambini di età inferiore a 5 anni non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Triossido di Arsenico Mylan deve essere somministrato per via endovenosa nell'arco di 1 - 2 ore. La durata dell'infusione può essere prolungata ad un massimo di 4 ore se si osservano reazioni vasomotorie. Non c'è bisogno di catetere venoso centrale. A causa dei sintomi connessi alla patologia, per i pazienti sarà necessario procedere a ricovero all'inizio del trattamento onde assicurare un monitoraggio adeguato.

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I pazienti clinicamente instabili affetti da LPA sono a rischio particolarmente alto e richiederanno un monitoraggio più frequente dei livelli di elettroliti e glicemia, oltre ad analisi più frequenti dei parametri ematologici, epatici, renali e della coagulazione.

Sindrome da attivazione leucocitaria (Sindrome da differenziazione LPA)

Il 27% dei pazienti affetti da LPA nel setting recidivato/refrattario trattati con triossido di arsenico ha accusato sintomi simili ad una sindrome denominata sindrome da acido retinoico-leucemica promielocitica acuta (AR-LPA) o sindrome da differenziazione LPA, caratterizzata da febbre, dispnea, aumento del peso, infiltrati polmonari e versamento pleurico o pericardico con o senza leucocitosi. Questa sindrome può rivelarsi fatale. Nei pazienti con LPA di nuova diagnosi trattati con triossido di arsenico e acido all-*trans* retinoico (ATRA), la sindrome da differenziazione LPA è stata osservata nel 19% dei casi, 5 dei quali severi. Al manifestarsi dei primi segni clinici (febbre ingiustificata, dispnea e/o aumento del peso, reperti anomali all'auscultazione toracica o anomalie radiografiche), il trattamento con triossido di arsenico deve essere temporaneamente interrotto e deve essere cominciato immediatamente il trattamento con steroidi ad alte dosi (desametasone 10 mg, somministrato per via endovenosa due volte al giorno), indipendentemente dalla conta leucocitaria. Il trattamento deve essere continuato per almeno 3 giorni o più, fino alla remissione dei segni e sintomi. Se clinicamente giustificato/necessario, si consiglia anche una terapia diuretica concomitante. La maggioranza dei pazienti non richiede l'interruzione permanente della terapia con triossido di arsenico durante il trattamento della sindrome da differenziazione LPA. Non appena i segni e sintomi risultano attenuati, il trattamento con triossido di arsenico può essere ripreso a una dose pari alla metà della dose precedente per i primi 7 giorni. Successivamente, in assenza di un peggioramento della precedente tossicità, il trattamento con triossido di arsenico può essere ripreso al dosaggio pieno. Se i sintomi si ripresentano, il triossido di arsenico deve essere ridotto al dosaggio precedente. Per prevenire lo sviluppo di una sindrome da differenziazione LPA durante il trattamento di induzione, può essere somministrato prednisone (0,5 mg/kg di peso corporeo al giorno per l'intera durata del trattamento di induzione) dal 1° giorno di somministrazione di triossido di arsenico al termine della terapia di induzione nei pazienti con LPA. Si consiglia di astenersi dall'aggiungere la chemioterapia al trattamento steroideo, vista l'assenza di esperienza con la somministrazione concomitante di steroidi e chemioterapia durante il trattamento della sindrome da attivazione leucocitaria dovuta a triossido di arsenico. L'esperienza successiva all'immissione in commercio suggerisce che una sindrome simile si può verificare in pazienti affetti da altre neoplasie. Per il monitoraggio e la gestione di questi pazienti, attenersi a quanto descritto sopra.

Anomalie dell'elettrocardiogramma (ECG)

Il triossido di arsenico può provocare un prolungamento dell'intervallo QT e blocco atrioventricolare completo. Il prolungamento del tratto QT può portare ad un'aritmia ventricolare del tipo torsione di punta, che può essere fatale. Un precedente trattamento con antracicline può aumentare il rischio del prolungamento QT. Il rischio di torsioni di punta è correlato all'entità del prolungamento QT, alla somministrazione concomitante di medicinali che prolungano il tratto QT [quali gli antiaritmici di classe Ia e III (es. chinidina, amiodarone, sotalolo, dofetilide), gli antipsicotici (es. tioridazina), gli

antidepressivi (es. amitriptilina), alcuni macrolidi (es. eritromicina), alcuni antistaminici (es. terfenadina e astemizolo), alcuni chinolonici (es. sparfloxacina) ed altri farmaci noti per prolungare l'intervallo QT (es. cisapride)], un'anamnesi di torsioni di punta, prolungamento preesistente dell'intervallo QT, insufficienza cardiaca congestizia, somministrazione di diuretici potassio-disperdenti, amfotericina B ed altre condizioni che portano ad ipokaliemia o ipomagnesiemia. Nei trial clinici, nel setting recidivato/refrattario, il 40% dei pazienti trattati con triossido di arsenico ha riportato almeno un prolungamento dell'intervallo QT-corretto (QTc) maggiore di 500 ms. È stato osservato un prolungamento dell'intervallo QTc tra 1 e 5 settimane dopo l'infusione di triossido di arsenico, che è poi ritornato ai valori basali entro 8 settimane dall'infusione di triossido di arsenico. Un paziente (che riceveva politerapia, inclusa amfotericina B) ha avuto torsione di punta asintomatica nel corso della terapia di induzione per LPA recidivata con triossido di arsenico. Dei pazienti con LPA di nuova diagnosi, il 15,6% ha mostrato un prolungamento dell'intervallo QTc con il triossido di arsenico in combinazione con ATRA (vedere paragrafo 4.8). In un paziente di nuova diagnosi il trattamento di induzione è stato interrotto a causa di un severo prolungamento dell'intervallo QTc e di anomalie elettrolitiche al 3° giorno del trattamento di induzione.

Raccomandazioni per il monitoraggio di ECG ed elettroliti

Prima di iniziare la terapia con triossido di arsenico, devono essere eseguiti un ECG a 12 derivazioni e l'analisi degli elettroliti sierici (potassio, calcio e magnesio) e della creatinina. Eventuali anomalie elettrolitiche preesistenti devono essere corrette e, se possibile, i medicinali noti per prolungare l'intervallo QT devono essere interrotti. Nei pazienti con rischio di prolungamento dell'intervallo QTc o di torsione di punta deve essere effettuato un monitoraggio elettrocardiografico continuo. Nel caso di pazienti con QTc maggiore di 500 ms, è necessario completare misure correttive e rivalutare il QTc con ECG seriali e, se disponibile, richiedere il consulto di uno specialista prima di considerare l'uso di triossido di arsenico. Durante la terapia con triossido di arsenico, le concentrazioni di potassio devono essere mantenute sopra i 4 mEq/L e quelle di magnesio sopra gli 1,8 mg/dL. I pazienti che raggiungono un valore assoluto dell'intervallo QT > 500 ms devono essere riesaminati e, se necessario, devono essere prese misure immediate per correggere i fattori di rischio concomitanti, considerando nel contempo il rapporto rischio/beneficio del proseguimento rispetto alla sospensione della terapia con triossido di arsenico. Se si verifica sincope o battito cardiaco rapido o irregolare, il paziente deve essere ricoverato e monitorato in maniera continua, e dovranno essere determinati gli elettroliti sierici e interrotta la terapia con triossido di arsenico finché l'intervallo QTc regredirà a meno di 460 ms, finché non saranno corrette le anomalie elettrolitiche e finché sincope e battito cardiaco irregolare cesseranno. Dopo il recupero, il trattamento deve essere ripreso ad una dose pari al 50% di quella giornaliera precedente. Se il prolungamento dell'intervallo QTc non si ripresenta entro 7 giorni dalla ripresa del trattamento alla dose ridotta, il trattamento con triossido di arsenico può essere ripreso ad una dose di 0,11 mg/kg di peso corporeo al giorno per una seconda settimana. La dose giornaliera può essere nuovamente aumentata al 100% di quella originale se non si verifica alcun prolungamento. Non vi sono dati sull'effetto del triossido di arsenico sull'intervallo del QTc durante l'infusione. L'elettrocardiogramma deve essere eseguito due volte la settimana, e con maggiore frequenza nei pazienti clinicamente instabili, durante il trattamento di induzione e di consolidamento.

Epatotossicità (di grado 3 o superiore)

Il 63,2% dei pazienti con LPA a rischio basso/intermedio di nuova diagnosi ha sviluppato effetti tossici epatici di grado 3 o 4 durante il trattamento di induzione o di consolidamento con triossido di arsenico in combinazione con ATRA (vedere paragrafo 4.8). Tuttavia, gli effetti tossici si sono risolti con la sospensione temporanea del triossido di arsenico, ATRA o di entrambi. Il trattamento con triossido di arsenico deve essere interrotto prima del termine programmato della terapia ogniqualvolta si osservi un'epatotossicità di grado 3 o superiore in base ai National Cancer Institute Common Toxicity Criteria. Non appena i valori di bilirubina e/o SGOT e/o fosfatasi alcalina scendono a 4 volte al di sotto del limite superiore di normalità, il trattamento con triossido di arsenico deve essere ripreso ad una dose pari al 50% di quella giornaliera precedente per i primi 7 giorni. Successivamente, in assenza di un peggioramento della precedente tossicità, il trattamento con triossido di arsenico deve essere ripreso al dosaggio pieno. Se l'epatotossicità si ripresenta, il trattamento con triossido di arsenico dovrà essere interrotto permanentemente.

Differimento e modificazioni della somministrazione

Il trattamento con triossido di arsenico deve essere temporaneamente interrotto prima della fine prevista della terapia ogniqualvolta si osservi una tossicità di Grado 3 o maggiore secondo i National Cancer Institute Common Toxicity Criteria e la si giudichi possibilmente correlata al trattamento con triossido di arsenico (vedere paragrafo 4.2).

Analisi di laboratorio

I livelli di elettroliti e glicemia, oltre alle analisi dei parametri ematologici, epatici, renali e della coagulazione del paziente devono essere monitorati almeno due volte la settimana, e con maggiore frequenza nei pazienti clinicamente instabili, durante la fase di induzione ed almeno una volta la settimana nella fase di consolidamento.

Compromissione renale

Poiché non sono disponibili dati per quanto riguarda tutti i gruppi con compromissione renale, si consiglia cautela nell'uso di triossido di arsenico in questo tipo di pazienti. L'esperienza in pazienti con compromissione renale severa è insufficiente a stabilire se è necessario un aggiustamento della dose.

L'uso di triossido di arsenico nei pazienti in dialisi non è stato studiato.

Compromissione epatica

Poiché non sono disponibili dati per quanto riguarda tutti i gruppi con compromissione epatica e possono verificarsi effetti epatotossici durante il trattamento con triossido di arsenico, si consiglia cautela nell'uso di triossido di arsenico nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4 sull'epatotossicità e paragrafo 4.8). L'esperienza in pazienti con compromissione epatica grave è insufficiente per stabilire se è necessario un aggiustamento della dose.

Persone anziane

I dati clinici disponibili sull'uso di triossido di arsenico negli anziani sono limitati. Si richiede cautela in questi pazienti.

Iperleucocitosi

In alcuni pazienti con LPA recidivata/refrattaria, il trattamento con triossido di arsenico è stato associato allo sviluppo di iperleucocitosi ($\geq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$). Non sembrava esserci alcun rapporto fra la conta leucocitaria basale e lo sviluppo di iperleucocitosi, né una correlazione fra la conta leucocitaria basale e le conte leucocitarie di picco. L'iperleucocitosi non è mai stata trattata con ulteriore chemioterapia e si è risolta con il proseguimento del trattamento con triossido di arsenico. Le conte leucocitarie durante la terapia di consolidamento non erano alte come durante il trattamento di induzione ed erano di $<10 \times 10^3/\mu\text{L}$, ad eccezione di un solo paziente che aveva una conta leucocitaria di $22 \times 10^3/\mu\text{L}$ durante il trattamento di consolidamento. Venti pazienti (50%) con LPA recidivata/refrattaria hanno sviluppato leucocitosi. Tuttavia, in tutti questi pazienti, la conta leucocitaria era in calo oppure si era normalizzata entro l'inizio della remissione del midollo osseo, e pertanto non è stato necessario procedere a chemioterapia citotossica o a leucoferesi. Tra i pazienti con LPA a rischio basso/intermedio di nuova diagnosi, 35 pazienti su 74 (47%) hanno sviluppato leucocitosi durante la terapia di induzione (vedere paragrafo 4.8). Tuttavia, tutti i casi sono stati efficacemente trattati con una terapia a base di idrossiurea.

Nei pazienti di nuova diagnosi e nei pazienti con LPA recidivata/refrattaria che sviluppano una leucocitosi sostenuta dopo l'avvio della terapia, deve essere somministrata idrossiurea. La terapia con idrossiurea deve essere proseguita alla dose stabilita per mantenere la conta leucocitaria $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$, e successivamente procedere alla progressiva riduzione.

Tabella 1 Raccomandazione per l'avvio della terapia con idrossiurea

Leucociti (WBC)	Idrossiurea
$10 - 50 \times 10^3/\mu\text{L}$	500 mg quattro volte/die
$>50 \times 10^3/\mu\text{L}$	1.000 mg quattro volte/die

Sviluppo di seconde neoplasie primitive

Il principio attivo di Triossido di Arsenico Mylan, il triossido di arsenico, è cancerogeno per gli esseri umani. Monitorare i pazienti per lo sviluppo di seconde neoplasie primitive.

Encefalopatia

Con il trattamento con triossido di arsenico sono stati segnalati casi di encefalopatia. In pazienti con carenza di vitamina B₁ è stata segnalata l'encefalopatia di Wernicke dopo trattamento con triossido di arsenico. I pazienti a rischio di carenza di vitamina B₁ devono essere strettamente monitorati in merito ai segni e sintomi di encefalopatia dopo l'inizio del trattamento con triossido di arsenico. Alcuni casi si sono risolti con un'integrazione di vitamina B₁.

Eccipiente con effetti noti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono state condotte valutazioni formali delle interazioni farmacocinetiche fra triossido di arsenico ed altri medicinali terapeutici.

Medicinali che causano prolungamento dell'intervallo QT/QTc, ipokaliemia o ipomagnesiemia

Il prolungamento dell'intervallo QT/QTc è previsto durante il trattamento con triossido di arsenico e sono stati inoltre osservati casi di torsione di punta e arresto cardiaco completo. I pazienti che assumono o che hanno assunto medicinali che provocano ipokaliemia o ipomagnesiemia, quali i diuretici o l'amfotericina B, possono essere a rischio maggiore per le torsioni di punta. Si consiglia cautela quando Triossido di Arsenico Mylan è somministrato insieme ad altri medicinali che provocano il prolungamento dell'intervallo QT/QTc, quali gli antibiotici macrolidi, l'antipsicotico tioridazina, o medicinali che provocano ipokaliemia o ipomagnesiemia. Il paragrafo 4.4 contiene ulteriori informazioni sui medicinali che prolungano l'intervallo QT.

Medicinali che causano effetti epatotossici

Possono verificarsi effetti epatotossici durante il trattamento con triossido di arsenico. Si consiglia cautela quando Triossido di Arsenico Mylan viene somministrato in concomitanza con altri medicinali che causano effetti epatotossici (vedere paragrafo 4.4 e 4.8)

Altri medicinali antileucemici

Non si conosce l'influenza di Triossido di Arsenico Mylan sull'efficacia di altri medicinali antileucemici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contraccezione maschile e femminile

A causa del rischio di genotossicità dei composti dell'arsenico (vedere paragrafo 5.3), le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Triossido di Arsenico Mylan e per 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Gli uomini devono usare misure contraccettive efficaci e devono essere avvisati di non concepire un figlio durante il trattamento con Triossido di Arsenico Mylan e per 3 mesi dopo la fine del trattamento.

Gravidanza

Il triossido di arsenico si è dimostrato embriotossico e teratogeno negli studi sugli animali (vedere paragrafo 5.3). Non sono stati effettuati studi in donne in gravidanza che assumono Triossido di Arsenico Mylan.

Se questo medicinale è utilizzato durante la gravidanza, oppure se la paziente inizia una gravidanza mentre assume questo prodotto, la paziente deve essere informata del possibile rischio per il feto.

Allattamento

L'arsenico è escreto nel latte materno. Per il rischio di potenziali reazioni avverse gravi da Triossido di Arsenico Mylan nei bambini, l'allattamento deve essere interrotto prima e durante l'intero periodo di somministrazione e per due settimane dopo l'ultima dose.

Fertilità

Con Triossido di Arsenico Mylan non sono stati condotti studi clinici o non-clinici sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Triossido di Arsenico Mylan non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nel corso degli studi clinici controllati si sono verificate reazioni avverse correlate di grado CTC 3 e 4 nel 37% dei pazienti con LPA recidivata/refrattaria. Le reazioni riferite con più frequenza sono state iperglicemia, ipokaliemia, neutropenia ed aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT). La leucocitosi si è verificata nel 50% dei pazienti con LPA recidivata/refrattaria, come determinata da esami ematologici.

Le reazioni avverse gravi erano comuni (1 - 10%) e non inaspettate nella popolazione recidivata/refrattaria. Le reazioni avverse gravi attribuite al triossido di arsenico includevano sindrome da differenziazione LPA (3), leucocitosi (3), prolungamento dell'intervallo QT (4, di cui 1 con torsione di punta), fibrillazione atriale/flutter atriale (1), iperglicemia (2), ed una varietà di reazioni avverse gravi associati ad emorragia, infezioni, dolore, diarrea, nausea.

In generale, le reazioni avverse insorte col trattamento tendevano a ridursi col tempo nei pazienti con LPA recidivata/refrattaria, forse grazie al miglioramento del processo patologico di base. I pazienti tendevano a tollerare la terapia di consolidamento e mantenimento con meno tossicità rispetto al trattamento di induzione. Ciò è dovuto probabilmente all'effetto confondente della malattia sulle reazioni avverse e ai numerosi medicinali concomitanti necessari per controllare i sintomi e la morbosità.

In uno studio di fase 3 multicentrico, di non inferiorità, che ha messo a confronto l'acido all-*trans* retinoico (ATRA)+chemioterapia con ATRA+triossido di arsenico nei pazienti con LPA a rischio basso/intermedio di nuova diagnosi (Studio APL0406; vedere anche il paragrafo 5.1), per i pazienti trattati con triossido di arsenico sono state osservate reazioni avverse tra cui tossicità epatica, trombocitopenia, neutropenia e prolungamento dell'intervallo QTc.

Tabella delle reazioni avverse

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati durante lo studio clinico APL0406 nei pazienti di nuova diagnosi e in studi clinici e/o nell'esperienza post-marketing nei pazienti con LPA recidivata/refrattaria. Gli effetti indesiderati sono elencati sotto alla tabella 2 usando la terminologia MedDRA in base alla classificazione per sistemi e organi e frequenza osservati nei trial clinici con triossido di arsenico in 52 pazienti con APL refrattaria/recidivata. Le frequenze sono definite come: (molto comune $\geq 1/10$), (comune $\geq 1/100$, $< 1/10$), (non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Nell'ambito di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2

	Tutti i gradi	Gradi ≥ 3
Infezioni ed infestazioni		
Herpes zoster	Comune	Non nota
Sepsi	Non nota	Non nota
Polmonite	Non nota	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Neutropenia febbrile	Comune	Comune
Leucocitosi	Comune	Comune
Neutropenia	Comune	Comune
Pancitopenia	Comune	Comune
Piastrinopenia	Comune	Comune
Anemia	Comune	Non nota
Leucopenia	Non nota	Non nota
Linfopenia	Non nota	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Iperglicemia	Molto comune	Molto comune
Ipokaliemia	Molto comune	Molto comune
Ipomagnesiemia	Molto comune	Comune
Ipernatremia	Comune	Comune
Chetoacidosi	Comune	Comune
Ipermagnesiemia	Comune	Non nota
Disidratazione	Non nota	Non nota
Ritenzione dei liquidi	Non nota	Non nota
Disturbi psichiatrici		
Stato confusionale	Non nota	Non nota
Patologie del sistema nervoso		
Parestesie	Molto comune	Comune
Capogiri	Molto comune	Non nota
Cefalea	Molto comune	Non nota
Convulsioni	Comune	Non nota
Encefalopatia, encefalopatia di Wernicke	Non nota	Non nota
Patologie dell'occhio		
Visione confusa	Comune	Non nota
Patologie cardiache		
Tachicardia	Molto comune	Comune
Versamento pericardico	Comune	Comune
Extrasistoli ventricolari	Comune	Non nota
Insufficienza cardiaca	Non nota	Non nota
Tachicardia ventricolare	Non nota	Non nota
Patologie vascolari		
Vasculite	Comune	Comune
Ipotensione	Comune	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Sindrome da differenziazione	Molto comune	Molto comune
Dispnea	Molto comune	Comune
Ipossia	Comune	Comune
Versamento pleurico	Comune	Comune
Dolore pleuritico	Comune	Comune
Emorragia alveolare polmonare	Comune	Comune
Polmonite	Non nota	Non nota

	Tutti i gradi	Gradi ≥ 3
Patologie gastrointestinali		
Diarrea	Molto comune	Comune
Vomito	Molto comune	Non nota
Nausea	Molto comune	Non nota
Dolore addominale	Comune	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Prurito	Molto comune	Non nota
Eruzioni cutanee	Molto comune	Non nota
Eritema	Comune	Comune
Edema facciale	Comune	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Mialgia	Molto comune	Comune
Artralgia	Comune	Comune
Dolore osseo	Comune	Comune
Patologie renali e urinarie		
Insufficienza renale	Comune	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Febbre	Molto comune	Comune
Dolore	Molto comune	Comune
Fatica	Molto comune	Non nota
Edema	Molto comune	Non nota
Dolore toracico	Comune	Comune
Brividi	Comune	Non nota
Esami diagnostici		
Aumento dell'alaninaamminotransferasi (ALT)	Molto comune	Comune
Aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST)	Molto comune	Comune
Prolungamento dell'intervallo QT nell'ECG	Molto comune	Comune
Iperbilirubinemia	Comune	Comune
Aumento della creatininemia	Comune	Non nota
Incremento ponderale	Comune	Non nota
Gamma-glutamilttransferasi (GGT) aumentata*	Non nota*	Non nota*

**Nello studio CALGB C9710 sono stati riportati 2 casi di aumento della GGT di grado ≥ 3 su 200 pazienti che assumevano triossido di arsenico in cicli di consolidamento (ciclo 1 e ciclo 2), mentre nessun caso è stato osservato nel braccio di controllo.*

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sindrome da differenziazione

Durante il trattamento con triossido di arsenico, 14 dei 52 pazienti partecipanti agli studi sulla LPA nel setting recidivato hanno sviluppato uno o più sintomi della sindrome da differenziazione LPA, caratterizzati da febbre, dispnea, aumento di peso, infiltrati polmonari e versamenti pleurici o pericardici, con o senza leucocitosi (vedere paragrafo 4.4). Ventisette pazienti hanno avuto leucocitosi (conta leucocitaria basale $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$) durante la terapia di induzione, e 4 di essi avevano valori superiori a $100.000/\mu\text{L}$. La conta leucocitaria basale non era correlata allo sviluppo della leucocitosi e le conte leucocitarie durante la terapia di consolidamento non erano così alte come durante la terapia di induzione. In questi studi la leucocitosi non era trattata con medicinali chemioterapici. I medicinali usati per ridurre la conta leucocitaria spesso aggravano le tossicità associate alla leucocitosi e nessun approccio standard si è dimostrato efficace. Un paziente trattato con un protocollo sperimentale è deceduto per infarto cerebrale dovuto a leucocitosi, a seguito del trattamento con chemioterapici per ridurre la conta leucocitaria. L'approccio consigliato è l'osservazione, con intervento solo in casi selezionati.

La mortalità negli studi principali nel setting recidivato dovuta all'emorragia associata a coagulazione intravascolare disseminata (CID) era molto comune (>10%), in linea con la mortalità precoce osservata in letteratura.

Nei pazienti di nuova diagnosi con LPA a rischio basso/intermedio, la sindrome da differenziazione è stata osservata nel 19% dei casi, 5 dei quali severi.

Nell'esperienza post-marketing, una sindrome da differenziazione simile alla sindrome da acido retinoico è stata riportata anche per il trattamento con triossido di arsenico di neoplasie maligne diverse da LPA.

Prolungamento dell'intervallo QT

Il triossido di arsenico può provocare un prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.4). Il prolungamento QT può portare ad un'aritmia ventricolare del tipo torsione di punta, che può essere fatale. Il rischio di torsioni di punta è correlato all'entità del prolungamento QT, alla somministrazione concomitante di medicinali noti per prolungare l'intervallo QT, ad un'anamnesi di torsioni di punta, prolungamento preesistente dell'intervallo QT, insufficienza cardiaca congestizia, somministrazione di diuretici potassio-disperdenti ed altre condizioni che portano ipokaliemia o ipomagnesiemia. Un paziente (che riceveva politerapia, inclusa amfotericina B) ha avuto torsione di punta asintomatica durante la terapia di induzione per LPA recidivata con triossido di arsenico. La paziente ha proseguito con la terapia di consolidamento senza ulteriori episodi di prolungamento dell'intervallo QT.

Nei pazienti di nuova diagnosi con LPA a rischio basso/intermedio, il prolungamento dell'intervallo QTc è stato osservato nel 15,6% dei pazienti. In un paziente, il trattamento di induzione è stato interrotto a causa di un severo prolungamento dell'intervallo QTc e di anomalie elettrolitiche al 3° giorno.

Neuropatia periferica

La neuropatia periferica, caratterizzata da parestesie/disestesie, è un effetto comune e ben attestato dell'arsenico ambientale. Solo 2 pazienti con LPA recidivata/refrattaria hanno interrotto il trattamento prima del previsto a causa di questo evento indesiderato, ed uno di essi ha continuato con ulteriore triossido di arsenico in un protocollo successivo. Il 44% dei pazienti con LPA recidivata/refrattaria ha accusato sintomi associabili alla neuropatia. Gran parte di questi sintomi era di entità da lieve a moderata, e reversibile terminando il trattamento con triossido di arsenico.

Epatotossicità (grado 3-4)

Il 63,2% dei pazienti di nuova diagnosi con LPA a rischio basso/intermedio ha sviluppato effetti epatotossici di grado 3 o 4 durante il trattamento di induzione o di consolidamento con triossido di arsenico in combinazione con ATRA. Tuttavia, gli effetti tossici si sono risolti con la sospensione temporanea di triossido di arsenico, ATRA o di entrambi (vedere paragrafo 4.4).

Tossicità ematologica e gastrointestinale

Nei pazienti di nuova diagnosi con LPA a rischio basso/intermedio si sono verificate tossicità gastrointestinale, neutropenia di grado 3-4 e trombocitopenia di grado 3 o 4, tuttavia con una frequenza 2,2 volte inferiore nei pazienti trattati con triossido di arsenico in combinazione con ATRA rispetto ai pazienti trattati con ATRA + chemioterapia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Se compaiono sintomi che suggeriscono una grave tossicità acuta da arsenico (es. convulsioni, debolezza muscolare e stato confusionale), Triossido di Arsenico Mylan deve essere immediatamente

sospeso e si può prendere in considerazione la terapia chelante con penicillamina a dosi giornaliere di ≤ 1 g/die. La durata del trattamento con penicillamina deve essere valutata in base ai valori di laboratorio per l'arsenico urinario. Per quei pazienti non in grado di assumere medicinali per via orale, è consigliabile il dimercapolo somministrato alla dose di 3 mg/kg per via intramuscolare ogni 4 ore fino al regresso della tossicità ad esito potenzialmente fatale. Successivamente, si può somministrare penicillamina a dosi giornaliere di ≤ 1 g/die. In presenza di coagulopatia, si consiglia la somministrazione dell'agente chelante succimero o acido dimercaptosuccinico (DCI) 10 mg/kg oppure 350 mg/m² ogni 8 ore per 5 giorni, e poi ogni 12 ore per 2 settimane. Nel caso di pazienti con sovradosaggio di arsenico severo e acuto, la dialisi deve essere presa in considerazione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XX27

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione di Triossido di Arsenico Mylan non è completamente noto. Il triossido di arsenico provoca cambiamenti morfologici e la frammentazione dell'acido desossiribonucleico (DNA) caratteristica dell'apoptosi nelle cellule NB4 della leucemia promielocitica umana *in vitro*. Il triossido di arsenico causa inoltre danno o degradazione a carico della proteina di fusione PML/RAR-alfa.

Efficacia e sicurezza clinica

Pazienti con LPA non ad alto rischio di nuova diagnosi

Il triossido di arsenico è stato studiato in 77 pazienti di nuova diagnosi affetti da LPA a rischio basso/intermedio in uno studio clinico di fase 3 controllato, randomizzato, di non inferiorità, che ha messo a confronto l'efficacia e la sicurezza del triossido di arsenico in associazione ad acido all-*trans* retinoico (ATRA) con quelle di ATRA+chemioterapia (es. idarubicina e mitoxantrone) (studio APL0406). Lo studio ha incluso pazienti con LPA di nuova diagnosi confermata dalla presenza di t(15; 17) o PML-RAR α alla RT-PCR o di distribuzione nucleare di PML microgranulare nelle cellule leucemiche. Non ci sono dati disponibili relativi a pazienti con traslocazioni varianti come t(11; 17) (PLZF/RAR α). Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con aritmie significative, anomalie all'ECG (sindrome del QT lungo congenito, anamnesi o presenza di tachiaritmia ventricolare o atriale significativa, bradicardia a riposo clinicamente significativa (<50 battiti al minuto), QTc >450 msec all'ECG di screening, blocco di branca destra più emblocco anteriore sinistro, blocco bifascicolare) o neuropatia. I pazienti del gruppo di trattamento con ATRA+triossido di arsenico hanno ricevuto ATRA per via orale a dosi giornaliere di 45 mg/m² e triossido di arsenico e.v. a dosi giornaliere di 0,15 mg/kg fino alla remissione completa (*complete remission*, CR). Durante la terapia di consolidamento, ATRA è stato somministrato alla stessa dose per periodi di 2 settimane di trattamento seguite da 2 settimane di sospensione, per un totale di 7 cicli, e il triossido di arsenico è stato somministrato alla stessa dose per 5 giorni a settimana, per 4 settimane di trattamento seguite da 4 settimane di sospensione, per un totale di 4 cicli. I pazienti nel gruppo di trattamento con ATRA+chemioterapia hanno ricevuto idarubicina e.v. a dosi di 12 mg/m² i giorni 2, 4, 6 e 8 e ATRA per via orale a dosi giornaliere di 45 mg/m² fino alla CR. Durante il trattamento di consolidamento, i pazienti hanno ricevuto idarubicina a dosi di 5 mg/m² nei giorni da 1 a 4 e ATRA a dosi giornaliere di 45 mg/m² per 15 giorni, quindi mitoxantrone e.v. a dosi di 10 mg/m² nei giorni da 1 a 5 e di nuovo ATRA a dosi giornaliere di 45 mg/m² per 15 giorni, e infine una singola dose di idarubicina di 12 mg/m² e ATRA a dosi giornaliere di 45 mg/m² per 15 giorni. Ogni ciclo del trattamento di consolidamento è stato avviato al recupero ematologico dal ciclo precedente, definito come conta assoluta dei neutrofili $>1,5 \times 10^9/L$ e piastrine $>100 \times 10^9/L$. I pazienti del gruppo di trattamento con ATRA+chemioterapia hanno ricevuto anche un trattamento di mantenimento a base di 6-mercaptopurina per via orale a dosi giornaliere di 50 mg/m², metotressato per via intramuscolare a dosi settimanali di 15 mg/m² e ATRA a dosi giornaliere di 45 mg/m² per 15 giorni ogni 3 mesi, per un massimo di 2 anni.

I principali risultati di efficacia sono sintetizzati nella tabella 3 di seguito

Tabella 3

Endpoint	ATRA+triossido di arsenico (n=77) [%]	ATRA+chemioterapia (n=79) [%]	Intervallo di confidenza (IC)	p-value
Sopravvivenza libera da eventi (<i>event-free survival</i> , EFS) a 2 anni	97	86	IC 95% per la differenza, 2 - 22 punti percentuali	p<0,001 per la non-inferiorità p=0,02 per la superiorità di ATRA+triossido di arsenico
Remissione ematologica completa (<i>hematologic complete remission</i> , HCR)	100	95		p=0,12
Sopravvivenza globale (<i>overall survival</i> , OS) a 2 anni	99	91		p=0,02
Sopravvivenza libera da malattia (<i>disease-free survival</i> , DFS) a 2 anni	97	90		p=0,11
Incidenza cumulativa di recidiva (<i>cumulative incidence of relapse</i> , CIR) a 2 anni	1	6		p=0,24

LPA = leucemia promielocitica acuta; ATRA = acido all-*trans* retinoico

LPA recidivata/refrattaria

Il triossido di arsenico è stato studiato in 52 pazienti affetti da LPA, precedentemente trattati con un regime a base di antraciclina e retinoidi, in due studi in aperto, a braccio singolo e non comparativi. Uno era uno studio clinico che ha coinvolto un unico centro (n=12) e l'altro era uno studio multicentrico che coinvolgeva 9 istituti (n=40). I pazienti partecipanti al primo studio hanno ricevuto una dose mediana di 0,16 mg/kg/die di triossido di arsenico (dosi comprese fra 0,06 e 0,20 mg/kg/die), mentre i pazienti partecipanti allo studio multicentrico hanno ricevuto una dose fissa di 0,15 mg/kg/die. Il triossido di arsenico è stato somministrato per via endovenosa nell'arco di 1 - 2 ore finché il midollo osseo risultava esente dalle cellule leucemiche, fino ad un massimo di 60 giorni. I pazienti con remissione completa hanno ricevuto una terapia di consolidamento con triossido di arsenico per altre 25 dosi in un periodo di 5 settimane. La terapia di consolidamento è cominciata 6 settimane (range 3-8) dopo il trattamento di induzione nello studio monocentrico e 4 settimane (range 3-6) dopo il trattamento di induzione nello studio multicentrico. La remissione completa (RC) è

stata definita come l'assenza di cellule leucemiche visibili all'interno del midollo osseo e recupero periferico di piastrine e leucociti.

I pazienti partecipanti allo studio monocentrico avevano avuto una recidiva a seguito di 1 - 6 regimi precedenti, e 2 pazienti avevano avuto una recidiva a seguito del trapianto di cellule staminali. I pazienti partecipanti allo studio multicentrico avevano avuto una recidiva a seguito di 1 - 4 regimi precedenti e 5 pazienti avevano avuto una recidiva a seguito del trapianto di cellule staminali. L'età mediana dei partecipanti allo studio monocentrico era di 33 anni (età compresa fra 9 e 75 anni). L'età mediana dei partecipanti allo studio multicentrico era di 40 anni (età compresa fra 5 e 73 anni).

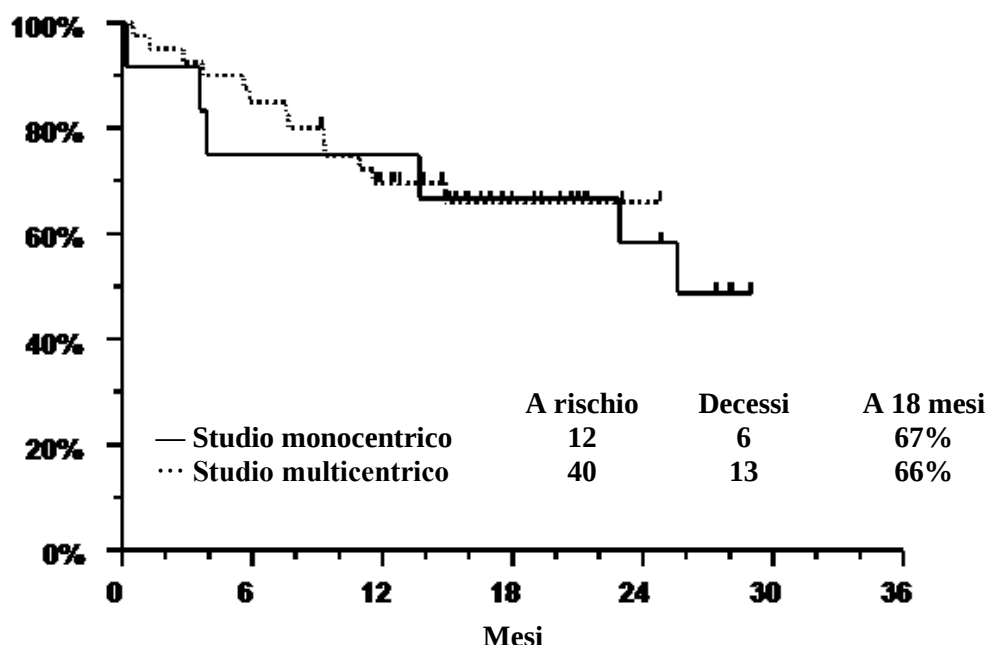
I risultati sono sintetizzati nella tabella 4 di seguito.

Tabella 4

	Studio monocentrico N=12	Studio multicentrico N=40
Dose di triossido di arsenico, mg/kg/die (mediana, range)	0,16 (0,06-0,20)	0,15
Remissione completa	11 (92%)	34 (85%)
Tempo alla remissione del midollo osseo (mediana)	32 giorni	35 giorni
Tempo alla remissione completa (mediana)	54 giorni	59 giorni
Sopravvivenza a 18 mesi	67%	66%

Lo studio monocentrico comprendeva 2 pazienti pediatrici (<18 anni di età), entrambi i quali hanno raggiunto una remissione completa. Lo studio multicentrico comprendeva 5 pazienti pediatrici (<18 anni di età), 3 dei quali hanno raggiunto una remissione completa. Non sono stati trattati bambini sotto i 5 anni d'età.

Nel trattamento di follow-up successivo alla terapia di consolidamento, 7 pazienti partecipanti allo studio monocentrico e 18 pazienti partecipanti allo studio multicentrico hanno ricevuto ulteriore terapia di mantenimento con triossido di arsenico. Tre pazienti partecipanti allo studio monocentrico e 15 pazienti partecipanti allo studio multicentrico hanno ricevuto il trapianto di cellule staminali dopo aver completato la terapia con triossido di arsenico. La durata mediana della remissione completa sulla base della misurazione col metodo di Kaplan-Meier per lo studio monocentrico è di 14 mesi, e non è stata raggiunta per lo studio multicentrico. Al momento dell'ultimo follow-up, 6 dei 12 pazienti partecipanti allo studio monocentrico erano vivi con un follow-up mediano di 28 mesi (range da 25 a 29). Nello studio multicentrico, 27 dei 40 pazienti partecipanti erano vivi con follow-up mediano di 16 mesi (range da 9 a 25). Le stime di Kaplan-Meier della sopravvivenza a 18 mesi per ciascuno studio sono mostrate di seguito.



La conferma citogenetica della conversione in un normale genotipo e il rilevamento mediante trascrittasi inversa - reazione a catena della polimerasi (RT-PCR) della conversione del PML/RAR-alfa in normale sono mostrati nella tabella 5 sottostante.

Citogenetica a seguito della terapia con triossido di arsenico

Tabella 5

	Studio pilota monocentrico N con RC = 11	Studio multicentrico N con RC = 34
Citogenetica tradizionale [t(15;17)]		
Assente	8 (73%)	31 (91%)
Presente	1 (9%)	0%
Non misurabile	2 (18%)	3 (9%)
RT-PCR per PML/RAR-alfa		
Negativa	8 (73%)	27 (79%)
Positiva	3 (27%)	4 (12%)
Non misurabile	0	3 (9%)

Sono state osservate risposte in tutti i gruppi d'età esaminati, da 6 a 75 anni. Il tasso di risposta era simile per i due sessi. Non si ha esperienza dell'effetto del triossido di arsenico sulla variante APL contenente le traslocazioni cromosomiche t(11;17) e t(5;17).

Popolazione pediatrica

L'esperienza nei bambini è limitata. Su 7 pazienti di età <18 anni (range 5 - 16 anni) trattati con triossido di arsenico alla dose raccomandata di 0,15 mg/kg/die, 5 hanno ottenuto una risposta completa (vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La forma inorganica, liofilizzata del triossido di arsenico, quando posta in soluzione, immediatamente dà origine al prodotto di idrolisi acido arsenioso (As^{III}). L'As^{III} è la specie farmacologicamente attiva del triossido di arsenico.

Distribuzione

Il volume di distribuzione (V_d) dell' As^{III} è grande ($>400\text{ L}$), indicando una distribuzione significativa nei tessuti, con trascurabile legame proteico. Il V_d dipende anche dal peso corporeo, aumentando con l'aumento di questo. L'arsenico totale si accumula principalmente nel fegato, nei reni, nel cuore e, in misura minore, nei polmoni, nei capelli e nelle unghie.

Biotrasformazione

Il metabolismo del triossido di arsenico coinvolge l'ossidazione dell'acido arsenioso (As^{III}), la specie attiva del triossido di arsenico, ad acido arsenico (As^V), nonché la metilazione ossidativa ad acido monometilarsonico (MMA^V) e acido dimetilarsonico (DMA^V) ad opera di metiltransferasi, soprattutto nel fegato. I metaboliti pentavalenti MMA^V e DMA^V compaiono lentamente nel plasma (circa 10 - 24 ore dopo la prima somministrazione di triossido di arsenico) ma, a causa della loro più lunga emivita, in seguito a somministrazioni multiple, si accumulano maggiormente rispetto all' As^{III} . Il prolungato accumulo di questi metaboliti è dipendente dal regime posologico. In confronto alla somministrazione unica, dopo somministrazioni multiple questo accumulo varia da 1,4 a 8 volte. L' As^V è presente nel plasma solo a livelli relativamente bassi.

Studi enzimatici condotti *in vitro* con microsomi epatici umani hanno dimostrato che il triossido di arsenico non ha attività inibitrice sui substrati dei principali enzimi del citocromo P450, quali 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Non ci si aspetta quindi che le sostanze che sono substrati per questi enzimi P450 interagiscano con Triossido di Arsenico Mylan.

Eliminazione

Circa il 15% della dose di Triossido di Arsenico Mylan somministrata viene escreta nelle urine come As^{III} immodificato. I metaboliti metilati dell' As^{III} (MMA^V , DMA^V) sono escreti principalmente nelle urine. La concentrazione plasmatica di As^{III} si abbassa da quella di picco in maniera bifasica, con una emivita di eliminazione terminale media di 10 - 14 ore. La clearance totale dell' As^{III} nel range posologico di 7 - 32 mg a dose singola (somministrati in una dose di 0,15 mg/kg) è di 49 L/h, e la clearance renale di 9 L/h. La clearance non dipende dal peso corporeo del soggetto o della dose somministrata nel range posologico studiato. Le emivite di eliminazione terminali dei metaboliti MMA^V e DMA^V stimate sono, rispettivamente, di 32 ore e 70 ore.

Compromissione renale

La clearance plasmatica dell' As^{III} non è risultata alterata in pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina 50 - 80 mL/min) o moderata (clearance della creatinina: 30 - 49 mL/min). La clearance plasmatica dell' As^{III} nei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina $<30\text{ mL/min}$) era del 40% inferiore a quella dei pazienti con normale funzione renale (vedere paragrafo 4.4).

L'esposizione sistemica a MMA^V e DMA^V tendeva ad essere maggiore nei pazienti con compromissione renale; le conseguenze cliniche di ciò non sono note, ma non è stata osservata un'aumentata tossicità.

Compromissione epatica

I dati farmacocinetici relativi a pazienti con carcinoma epatocellulare con compromissione epatica da lieve a moderata indicano che l' As^{III} o l' As^V non si accumulano dopo infusioni bi-settimanali. Non si è osservata alcuna chiara tendenza all'aumento dell'esposizione sistemica ad As^{III} , As^V , MMA^V o DMA^V con livelli decrescenti di funzione epatica valutati per mezzo dell'AUC normalizzata per la dose (in milligrammi).

Linearità/Non linearità

Nel range posologico totale a dose singola da 7 a 32 mg (somministrato alla dose di 0.15 mg/Kg), l'esposizione sistemica (AUC) appare lineare. Il declino della concentrazione plasmatica di picco dell' As^{III} ha luogo in maniera bifasica ed è caratterizzato da una fase rapida iniziale di distribuzione seguita da una fase più lenta di eliminazione terminale. Dopo somministrazione di una dose di 0,15 mg/kg in un regime giornaliero ($n=6$) o bisettimanale ($n=3$), è stato osservato un accumulo di

As^{III} di circa 2 volte rispetto ad una infusione unica. Tale accumulo era lievemente superiore a quello atteso sulla base dei risultati ottenuti con la dose singola.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I limitati studi sulla tossicità riproduttiva del triossido di arsenico negli animali indicano embriotossicità e teratogenicità (difetti del tubo neurale, anoftalmia e microftalmia) con la somministrazione di dosi superiori di 1 - 10 volte alla dose clinica consigliata (mg/m²). Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla fertilità di Triossido di Arsenico Mylan. I composti dell'arsenico inducono aberrazioni cromosomiche e trasformazioni morfologiche delle cellule di mammifero *in vitro* e *in vivo*. Non sono stati condotti studi formali sul potenziale cancerogeno del triossido di arsenico. Tuttavia, il triossido di arsenico ed altri composti inorganici dell'arsenico sono riconosciuti come cancerogeni per gli esseri umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossido di sodio
Acido cloridrico (per regolare il pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso
4 anni

Dopo la prima apertura
Il prodotto deve essere usato immediatamente.

Dopo la diluizione
La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 30 giorni a 15-25°C e per 30 giorni a temperature comprese tra 2°C e 8°C. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se esso non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso, prima dell'utilizzo del prodotto, sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare 24 ore a 2°C-8°C, a meno che non si sia effettuata la diluizione in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro trasparente di tipo I- chiuso con tappi in bromobutile e cappuccio flip-off, contenente 10 mL di concentrato. Ogni confezione contiene 1 o 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione di Triossido di Arsenico Mylan

Per tutte le procedure di manipolazione di Triossido di Arsenico Mylan deve essere rigorosamente osservata una tecnica asettica, vista l'assenza di conservante nel prodotto.

Triossido di Arsenico Mylan deve essere diluito con 100 - 250 mL di soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%), o soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%), immediatamente dopo averlo aspirato dal flaconcino.

Triossido di Arsenico Mylan non deve essere miscelato con altri medicinali né somministrato simultaneamente a loro nella stessa linea endovenosa.

La soluzione diluita deve essere limpida e incolore. Tutte le soluzioni parenterali devono essere ispezionate a vista, per escludere la presenza di materia particellare e scolorimento prima della somministrazione. Non usare la preparazione se essa contiene materia particellare estranea.

Procedura per il corretto smaltimento

Triossido di Arsenico Mylan è solo monouso e le parti inutilizzate di ciascun flaconcino devono essere smaltite secondo modalità appropriate. Non conservare le parti non utilizzate per una somministrazione successiva.

Il medicinale non utilizzato, gli articoli che vengono a contatto con il prodotto ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 1 aprile 2020
Data del rinnovo più recente: 14 novembre 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2022

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

SVUS Pharma a.s.
Smetanovo Nábřeží 1238/20A
500 02 Hradec Králové
Cechia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Triossido di Arsenico Mylan 1 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
triossido di arsenico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un mL contiene 1 mg di triossido di arsenico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Inoltre contiene: idrossido di sodio, acido cloridrico (come regolatore di pH) e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione.

1 flaconcino
10 flaconcini

10 mg/10 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso dopo diluizione.
Solo monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico: maneggiare con cautela.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Per la validità del prodotto diluito consultare il foglio illustrativo.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1427/001 1 flaconcino
EU/1/20/1427/002 10 flaconcini

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Triossido di Arsenico Mylan 1 mg/mL concentrato sterile

triossido di arsenico

Uso e.v. dopo diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 mg/10 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Triossido di Arsenico Mylan 1 mg/mL concentrato per soluzione per infusione **triossido di arsenico**

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Triossido di Arsenico Mylan e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Triossido di Arsenico Mylan
3. Come viene somministrato Triossido di Arsenico Mylan
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Triossido di Arsenico Mylan
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Triossido di Arsenico Mylan e a cosa serve

Triossido di Arsenico Mylan è usato nei pazienti adulti affetti da leucemia promielocitica acuta (LPA) di nuova diagnosi a rischio basso/intermedio e nei pazienti adulti la cui malattia non ha risposto ad altre terapie. La LPA è una variante esclusiva della leucemia mieloide, una malattia in cui si hanno anomalie dei globuli bianchi del sangue e anomalie nel sanguinamento e nella comparsa di ematomi.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Triossido di Arsenico Mylan

Triossido di Arsenico Mylan deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento delle leucemie acute.

Non deve assumere Triossido di Arsenico Mylan

Se è allergico al triossido di arsenico o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Deve rivolgersi al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato Triossido di Arsenico Mylan se

- ha una funzione renale alterata
- ha problemi di fegato.

Il medico prenderà le seguenti precauzioni:

- Prima di somministrarle la prima dose di Triossido di Arsenico Mylan, saranno eseguiti degli esami per controllare la quantità di potassio, magnesio, calcio e creatinina presenti nel suo sangue.
- Prima di somministrarle la prima dose le deve essere eseguito un elettrocardiogramma (ECG).
- Durante il trattamento con Triossido di Arsenico Mylan, gli esami del sangue (potassio, magnesio, calcio e funzione epatica) devono essere ripetuti.
- Inoltre le verrà eseguito un elettrocardiogramma due volte alla settimana.
- Se è a rischio di un certo tipo di disturbi del ritmo cardiaco (ad es., torsioni di punta o prolungamento di QTc), il suo cuore sarà sottoposto ad un controllo continuo.

- Il medico può monitorare il suo stato di salute durante e dopo il trattamento, in quanto il triossido di arsenico, il principio attivo di Triossido di Arsenico Mylan, può causare altri tumori. Deve riferire qualsiasi sintomo e condizione nuovi ed anormali ogniqualvolta vede il medico.
- Se è a rischio di carenza di vitamina B₁, verranno effettuati controlli delle sue funzioni cognitive e motorie.

Bambini e adolescenti

Triossido di Arsenico Mylan non è raccomandato nei bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Triossido di Arsenico Mylan

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

In particolare, informi il medico

- se sta prendendo qualunque medicinale che possa provocare un cambiamento del ritmo cardiaco. Questi comprendono:
 - alcuni tipi di antiaritmici (medicinali usati per correggere battiti cardiaci irregolari, ad es. chinidina, amiodarone, sotalolo, dofetilide)
 - medicinali per il trattamento della psicosi (perdita di contatto con la realtà, ad es. tioridazina)
 - medicinali per la depressione (ad es. amitriptilina)
 - alcuni tipi di medicinali per il trattamento delle infezioni batteriche (ad es. eritromicina e sparfloxacin)
 - alcuni medicinali per il trattamento delle allergie come la febbre da fieno, chiamati antistaminici (ad es. terfenadina e astemizolo)
 - qualsiasi medicinale che provochi una diminuzione del magnesio o del potassio nel sangue (ad es. amfotericina B)
 - cisapride (un medicinale usato per certi problemi di stomaco).
 L'effetto di questi medicinali sul suo battito cardiaco può essere aggravato da Triossido di Arsenico Mylan. Deve accertarsi di aver comunicato al medico tutti i medicinali che sta prendendo
- se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi medicinale che possa influire sul fegato. In caso di dubbi, mostri al medico il flacone o la confezione.

Triossido di Arsenico Mylan con cibi e bevande

Non ci sono restrizioni su cibi e bevande che può consumare mentre assume Triossido di Arsenico Mylan.

Gravidanza

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Triossido di Arsenico Mylan può nuocere al feto se usato dalle donne in stato di gravidanza.

Se lei è in età fertile, deve usare un efficace metodo anticoncezionale durante il trattamento con Triossido di Arsenico Mylan e per 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Se è in corso una gravidanza o rimane incinta durante il trattamento con Triossido di Arsenico Mylan, chieda consiglio al medico.

Gli uomini devono usare misure contraccettive efficaci e devono essere avvisati di non concepire un figlio durante il trattamento con Triossido di Arsenico Mylan e per 3 mesi dopo la fine del trattamento.

Allattamento

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

L'arsenico contenuto in Triossido di Arsenico Mylan passa nel latte materno.

Poiché Triossido di Arsenico Mylan può nuocere ai lattanti in corso di allattamento, non allatti al seno durante il periodo di assunzione di Triossido di Arsenico Mylan e fino a due settimane dopo l'ultima dose.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Triossido di Arsenico Mylan non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Se avverte disturbi o malessere dopo un'iniezione di Triossido di Arsenico Mylan, aspetti fino a quando i sintomi non scompaiono prima di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

Triossido di Arsenico Mylan contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose. Questo significa che il medicinale è essenzialmente “senza sodio”.

3. Come viene somministrato Triossido di Arsenico Mylan

Durata e frequenza del trattamento

Pazienti con leucemia promielocitica acuta di nuova diagnosi

Il medico le somministrerà Triossido di Arsenico Mylan una volta al giorno, tutti i giorni, come infusione. Nel primo ciclo di trattamento lei potrà essere trattato/a ogni giorno per un massimo di 60 giorni, oppure fino a quando il medico non determinerà che la malattia di cui soffre è migliorata. Se la sua malattia risponde a Triossido di Arsenico Mylan, riceverà altri 4 cicli di trattamento. Ogni ciclo consiste di 20 dosi, che le verranno somministrate 5 giorni alla settimana (seguite da 2 giorni di interruzione) per 4 settimane seguite da 4 settimane di interruzione. Sarà il medico a decidere esattamente per quanto tempo dovrà continuare la terapia con Triossido di Arsenico Mylan.

Pazienti con leucemia promielocitica acuta la cui malattia non ha risposto ad altri trattamenti

Il medico le somministrerà Triossido di Arsenico Mylan una volta al giorno, tutti i giorni, come infusione. Nel primo ciclo di trattamento lei potrà essere trattato/a ogni giorno per un massimo di 50 giorni, oppure fino a quando il medico non determinerà che la malattia di cui soffre è migliorata. Se la sua malattia risponde a Triossido di Arsenico Mylan, riceverà un secondo ciclo di trattamento di 25 dosi, che le verranno somministrate 5 giorni alla settimana (seguiti da 2 giorni di interruzione) per 5 settimane. Sarà il medico a decidere esattamente per quanto tempo dovrà continuare la terapia con Triossido di Arsenico Mylan.

Modo e via di somministrazione

Triossido di Arsenico Mylan deve essere diluito con una soluzione contenente glucosio oppure con una soluzione contenente cloruro di sodio.

Generalmente Triossido di Arsenico Mylan viene somministrato da un medico o un infermiere. Viene somministrato tramite gocciolamento (infusione) in una vena per 1 - 2 ore. Tuttavia, l'infusione può richiedere più tempo se insorgono effetti indesiderati come vampate e capogiri.

Triossido di Arsenico Mylan non deve essere miscelato con altri medicinali né infuso attraverso lo stesso tubo usato per altri medicinali.

Se il medico o l'infermiere le dà più Triossido di Arsenico Mylan di quanto deve

Lei potrà soffrire di convulsioni, debolezza muscolare e stato confusionale. In questo caso, il trattamento con Triossido di Arsenico Mylan deve essere sospeso immediatamente e il medico tratterà il sovradosaggio da arsenico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Avverta immediatamente il medico o l'infermiere, se nota i seguenti effetti indesiderati, che possono essere segni di una grave condizione chiamata "sindrome da differenziazione", che può portare a morte:

- difficoltà a respirare
- tosse
- dolore al torace
- febbre

Avverta immediatamente il medico o l'infermiere, se nota uno o più d'uno dei seguenti effetti indesiderati, che possono essere segni di reazione allergica:

- difficoltà a respirare
- febbre
- improvviso aumento di peso
- ritenzione di liquidi
- svenimenti
- palpitazioni (forti battiti cardiaci che può avvertire nel torace)

Durante il trattamento con Triossido di Arsenico Mylan potrà avere alcune delle reazioni seguenti:

Molto comune (può interessare più di un individuo su 10)

- fatica (stanchezza), dolore, febbre, mal di testa
- nausea, vomito, diarrea
- senso di sbandamento, dolori muscolari, intorpidimento o formicolii
- eruzioni cutanee o prurito, aumento degli zuccheri nel sangue, edema (rigonfiamento dovuto ad un eccesso di liquidi)
- respiro affannoso, battito cardiaco veloce, tracciato ECG anormale
- diminuzione del potassio o del magnesio nel sangue, prove di funzionalità epatica anormali tra cui aumento della concentrazione di bilirubina o di gamma-glutamilttransferasi nel sangue

Comune (può interessare fino a 1 individuo su 10)

- riduzione del numero di cellule del sangue (piastrine, globuli rossi e/o bianchi), aumento dei globuli bianchi
- brividi, aumento di peso
- febbre dovuta ad un'infezione e bassi livelli di globuli bianchi, infezione da herpes zoster,
- dolore al torace, sanguinamento nei polmoni, ipossia (basso livello di ossigeno), raccolta di liquido intorno al cuore o ai polmoni, bassa pressione del sangue, ritmo cardiaco anormale
- convulsione, dolore alle articolazioni o alle ossa, infiammazione dei vasi sanguigni
- aumento del sodio o del magnesio, chetoni nel sangue e nelle urine (chetoacidosi), test di funzionalità renale anormali, insufficienza renale
- dolori allo stomaco (addominali)
- arrossamento della pelle, gonfiore al viso, visione confusa

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- infezioni polmonari, infezioni del sangue
- infiammazione dei polmoni che provoca dolore al torace e affanno, insufficienza cardiaca
- disidratazione, confusione
- malattia cerebrale (encefalopatia, encefalopatia di Wernicke) con manifestazioni varie, tra cui difficoltà a usare le braccia e le gambe, disturbi del linguaggio e confusione

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Triossido di Arsenico Mylan

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino e sulla scatola.

Non congelare.

Dopo la diluizione, se il prodotto medicinale non è usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità del medico e normalmente non supereranno 24 ore da 2 a 8°C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in un ambiente sterile.

Non usi questo medicinale se nota la presenza di particelle estranee, oppure se la soluzione appare scolorita.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Triossido di Arsenico Mylan

- Il principio attivo è il triossido di arsenico. Ogni mL di concentrato contiene 1 mg di triossido di arsenico. Ogni flaconcino da 10 mL contiene 10 mg di triossido di arsenico.
- Gli altri componenti sono idrossido di sodio, acido cloridrico e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere paragrafo 2 "Triossido di Arsenico Mylan contiene sodio".

Descrizione dell'aspetto di Triossido di Arsenico Mylan e contenuto della confezione

Triossido di Arsenico Mylan è un concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile). È fornito in flaconcini di vetro come soluzione acquosa concentrata, limpida, incolore. Ogni scatola contiene 1 o 10 flaconcini monouso di vetro.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

SVUS Pharma a.s.
Smetanovo Nábřeží 1238/20A
500 02 Hradec Králové
Cechia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

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

Danmark

Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: + 49-800 0700 800

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatis 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

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Mylan EPD Kft.
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

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

Nederland

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

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

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

Latvija
Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari

DEVE ESSERE RIGOROSAMENTE OSSERVATA UNA TECNICA ASETTICA PER TUTTE LE PROCEDURE DI MANIPOLAZIONE DI TRIOSSIDO DI ARSENICO MYLAN, VISTA L'ASSENZA DI CONSERVANTE NEL PRODOTTO.

Diluizioni di Triossido di Arsenico Mylan

Triossido di Arsenico Mylan deve essere diluito prima della somministrazione.

Il personale deve essere preparato per la manipolazione e la diluizione del triossido di arsenico e deve indossare un idoneo abbigliamento protettivo.

Diluizione: inserire con cautela l'ago di una siringa nel flaconcino e aspirarne tutto il contenuto. Quindi diluire immediatamente Triossido di Arsenico Mylan con 100 - 250 mL di soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%), o soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

Triossido di Arsenico Mylan è solo monouso. Le parti inutilizzate di ciascun flaconcino devono essere smaltite in modo appropriato. Non conservare le parti non utilizzate per una somministrazione successiva.

Uso di Triossido di Arsenico Mylan

Triossido di Arsenico Mylan non deve essere miscelato con altri medicinali né somministrato simultaneamente a loro nella stessa linea endovenosa.

Triossido di Arsenico Mylan deve essere somministrato per via endovenosa nell'arco di 1 - 2 ore. La durata dell'infusione può essere prolungata ad un massimo di 4 ore se si osservano reazioni vasomotorie. Non c'è bisogno di catetere venoso centrale.

La soluzione diluita deve essere limpida e incolore. Tutte le soluzioni parenterali devono essere ispezionate a vista, per escludere la presenza di materia particellare e scolorimento prima della somministrazione. Non usare la preparazione se essa contiene materia particellare estranea.

Dopo diluizione in soluzioni endovenose, Triossido di Arsenico Mylan si mantiene stabile dal punto di vista chimico e fisico per 30 giorni a 15-25°C e per 30 giorni a temperature refrigerate (2-8°C). Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se esso non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso, prima dell'utilizzo del

prodotto, sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare 24 ore a 2-8°C, a meno che non si sia effettuata la diluizione in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Procedura per il corretto smaltimento

Il medicinale non utilizzato, gli articoli che vengono a contatto con il prodotto e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.