

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Arsenic trioxide Accord 1 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

mL wieħed ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 1 mg ta' arsenic trioxide.
Kunnett wieħed (10 ml) fih 10 mg ta' arsenic trioxide.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Soluzzjoni sterili, ċara, bla kulur, milwima, mingħajr frak li għandha medda ta' pH ta' 7.7 – 8.3.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Arsenic trioxide hu indikat għall-induzzjoni tar-remissjoni, u l-konsolidazzjoni f'pazjent adulti li jbatu minn:

- Lewkimja promijeloċitika akuta (APL - *acute promyelocytic leukaemia*) ta' riskju baxx sa intermedju ddiġanostikata għall-ewwel darba (għadd ta' ċelluli bojod tad-demem, $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$) flimkien ma' all-*trans*-retinoic acid (ATRA)
- Lewkimja promijeloċitika li tirkadi/refrattarja (APL) (it-trattament li ngħata qabel kellu jinkludi retinojd u kimoterapija) karatterizzata mill-preżenza tat-translokazzjoni t(15;17) u/jew il-preżenza tal-gene ta' lewkimja promijeloċitika/riċettur tal-aċidu retinojku-alfa (PML/RAR-alfa).

Ir-rata tar-rispons tas-sottotipi oħra tal-lewkimja mijeloġenuża akuta għal arsenic trioxide ma ġietx eżaminata.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Arsenic trioxide irid jingħata taħt is-supervisjoni ta' tabib li għandu esperjenza fl-immaniġġjar tal-lewkimji akuti, u proċeduri speċjali tal-monitoraġġ li ġew deskritti f'sezzjoni 4.4 iridu jkunu osservati.

Pożoloġija

Hu rrakkomandat li tingħata l-istess doża lil adulti u anzjani.

Lewkimja promijeloċitika akuta (APL) ta' riskju baxx sa intermedju ddiġanostikata għall-ewwel darba

Skeda tat-trattament ta' induzzjoni

Arsenic trioxide għandu jingħata ġol-vina b'doża ta' 0.15 mg/kg/jum, mogħtija kuljum sakemm tinkiseb remissjoni kompleta. Jekk ma jkunx hemm remissjoni kompleta sa jum 60, id-dożaġġ għandu jitwaqqaf.

Skeda ta' konsolidazzjoni

Arsenic trioxide għandu jingħata ġol-vina b'doża ta' 0.15 mg/kg/jum, 5 ijiem kull ġimgħa. It-trattament għandu jitkompla għal 4 ġimgħat iva u 4 ġimgħat le, għal għadd totali ta' 4 ċikli.

Lewkimja promijeloċitika akuta (APL) li tirkadi/refrattarja

Skeda tat-trattament ta' induzzjoni

Arsenic trioxide jrid jingħata ġol-vina f'doża fissa ta' 0.15 mg/kg/kuljum mogħtija kuljum sakemm isseħħ ir-remissjoni kompleta (inqas minn 5% ta' ċelluli primittivi preżenti fil-mudullun ċellulari tal-ġhadma bl-ebda xhieda ta' ċelluli lewkimatiċi). Jekk ma jkun hemm l-ebda remissjoni kompleta sal-jum 50, id-dożaġġ għandu jitwaqqaf.

Skeda ta' konsolidazzjoni

It-trattament ta' konsolidazzjoni irid jibda mit-3 sar-4 ġimgħa wara t-tmiem tat-terapija tal-induzzjoni. Arsenic trioxide għandu jingħata ġol-vina b'doża ta' 0.15 mg/kg/kuljum għal 25 doża mogħtija matul 5 ġranet kull ġimgħa, segwiti minn waqfien ta' 2 ġranet, u ripetuti għal 5 ġimgħat.

Ittardjar tad-doża, modifikazzjoni u bidu mill-ġdid tat-trattament

It-trattament b'arsenic trioxide għandu jkun interrott temporanjament qabel it-tmiem skedat tat-terapija fi kwalunkwe hin meta t-tossiċità grad 3 jew ogħla skont il-Kriterji tat-Tossiċità Komuni tal-Istitut Nazżjonali tal-Kanċer tkun innotata u meqjusa li hi probabbli marbuta mat-trattament b'Arsenic trioxide. Pazjenti li ħassew dawn ir-reazzjonijiet li huma meqjusa li huma possibbilment marbuta mat-trattament b'arsenic trioxide jridu jergħu jibdeu it-trattament wara r-riżoluzzjoni tal-episodju tossiku jew wara li jmur lura għall-istatus tal-linja bażi tal-abnormalità li wasslet għall-interruzzjoni biss u mhux qabel. F'dawn il-każi, it-trattament irid jergħu jibda f'50% tad-doża preċedenti ta' kuljum. Jekk l-episodju tossiku ma jergħax isseħħ fi żmien 7 ijiem minn meta jergħu jibda t-trattament bir-rata mnaqqsa, id-doża ta' kuljum tista' terġa' tiżdied għall-100% tad-doża oriġinali. Pazjenti m'għandhomx jingħataw aktar trattament jekk jesperjenzaw rikorrenza tat-tossiċità.

Għal abnormalitajiet tal-ECG, tal-elettroliti u epatotossiċità, ara sezzjoni 4.4.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment epatiku

Peress li ma hemmx tagħrif disponibbli tul il-gruppi kollha ta' indeboliment epatiku u jistgħu jseħħu effetti epatotossiċi matul it-trattament b'Arsenic trioxide, hija rakkomandata attenzjoni fl-użu ta' Arsenic trioxide f'pazjenti b'indeboliment epatiku (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Indeboliment renali

Peress li ma hemmx tagħrif disponibbli tul il-gruppi kollha ta' indeboliment renali, hija rakkomandata attenzjoni fl-użu ta' Arsenic trioxide f'pazjenti b'indeboliment renali.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Arsenic trioxide fit-tfal ta' età sa 17-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. *Data* disponibbli għal tfal ta' età minn 5 sa 16-il sena hija deskritta fis-sezzjoni 5.1, iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija. M'hemm l-ebda *data* disponibbli għat-tfal taħt il-5 snin.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Arsenic trioxide għandu jingħata fil-vina fuq firxa ta' 1-2 sigħat. Il-perijodu ta' infużjoni għandu mnejn jittawwal sa 4 sigħat jekk ir-reazzjonijiet vażomotoriċi jiġu osservati. M'hemmx bżonn ta' kateter fil-vina ċentrali. Il-pazjenti jridu jinżammu l-isptar fil-bidu tat-trattament minhabba s-sintomi tal-marda u biex jiġi żgurat li jkun hemm monitoraġġ adegwat.

Għal istruzzjonijiet dwar il-preparazzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pazjenti APL li mhumie x klinikalment stabbli huma aktar u aktar fir-riskju u ser ikollhom bżonn ta' monitoraġġ ta' spiss tal-livelli ta' elettroliti u tal-gliċemija u testijiet ta' spiss tal-paremetri ematoloġiċi, epatiċi, renali u ta' koagulazzjoni.

Sindrome ta' attivazzjoni tal-lewkoċiti (sindrome ta' divrenzjar ta' APL)

27 % tal-pazjenti b'APL, f'ambjent ta' rkadar/refrattarju, li kienu kkurati b'arsenic trioxide kellhom sintomi simili għas-sindrome magħruf bħala lewkimja promijeloċitika akuta-aċida-retinojka (RA-APL) jew sindrome ta' divrenzjar ta' APL, iktaraterizzat minn deni, qtugħ ta' nifs, zieda fil-piż, infiltrati pulmonari u effużjonijiet plewrali jew perikardjali, ma' jew minghajr il-lewkoċiti. Dan is-sindrome jista' jkun fatali. F'pazjenti b'APL iddijanostikata għall-ewwel darba ttrattati b'arsenic trioxide u all-*trans*-retinoic acid (ATRA), gie osservat sindrome ta' divrenzjar ta' APL fi 19 % inklużi 5 każijiet severi. Malli jidhru l-ewwel sinjali li jistgħu jissuggerixxu s-sindrome (deni, qtugħ ta' nifs u/jew zieda fil-piż, każi awskultatori abnormali fis-sider jew abnormalitajiet radjografici minghajr spjegazzjoni), it-trattament b'arsenic trioxide għandu jitwaqqaf temporanjament u għandhom jingħataw minnufih dożi għoljin ta' steroidi (10 mg ta' dexamethasone għol-vina darbtejn kuljum) hu x'inhu l-għadd tal-lewkoċiti u jitkomplew sa tal-anqas 3 ijiem jew aktar sakemm is-sinjali u sintomi jonqsu. Jekk ikun iġġustifikat/meħtieġ klinikament, hija rakkomandata wkoll terapija diuretika fl-istess waqt. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti ma jeħtigux waqfien permanenti tat-terapija b'arsenic trioxide matul it-trattament tas-sindrome ta' divrenzjar ta' APL. Malli jkunu naqsu s-sinjali u s-sintomi, it-trattament b'arsenic trioxide jista' jitkompla b'50 % tad-doża ta' qabel matul l-ewwel 7 ijiem. Sussegwentement, jekk ma jkunx hemm aggravar tat-tossiċità ta' qabel, arsenic trioxide jista' jitkompla b'dożaġġ shiħ. Jekk jergħu jfiggu s-sintomi, arsenic trioxide għandu jitnaqqas għad-dożaġġ ta' qabel. Sabiex jiġi evitat l-iżvilupp tas-sindrome ta' divrenzjar ta' APL matul it-trattament ta' induzzjoni, prednisone (0.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem kuljum matul it-trattament ta' induzzjoni) jista' jingħata minn jum 1 tal-applikazzjoni ta' arsenic trioxide sat-tmiem tat-terapija ta' induzzjoni f'pazjenti b'APL. Hu rakkomandat li l-kimoterapija ma tingħatax ukoll flimkien mat-trattament bl-isteroidi għax m'hemmx esperjenza dwar l-ghoti taż-żewġ steroidi u l-kimoterapija matul it-trattament tas-sindrome ta' attivazzjoni tal-lewkoċiti minhabba arsenic trioxide. L-esperjenza wara tqegħid fis-suq tissuggerixxi li sindromu simili għandu mnejn isehh f'pazjenti b'tipi oħra ta' malinni. Il-monitoraġġ u l-immaniġġjar ta' dawn il-pazjenti għandu jsir kif inh u deskritt hawn fuq.

Abnormalitajiet elektrokardjogrammi (ECG)

L-arsenic trioxide jista' jikkawża titwil tal-intervall QT u l-imblokkar komplet atriyoventrikulari. It-titwil tal-QT jista' jwassal għal aritmija ventrikulari tat-tip-torsade de pointes li tista' tkun fatali. It-trattament li ngħata qabel permezz tal-antraċiklini għandu mnejn iżid ir-riskju tat-titwil tal-QT. Ir-riskju tat-torsade de pointes hu marbut ma' kemm ikun it-titwil tal-QT, l-ghoti konkomitanti tal-prodotti mediċinali li jtaawlu l-QT (bħal ngħidu aħna antjarrimiċi tal-klassi Ia u III (eż. quinidine, amiodarone, sotalol, dofetilide), antipsikotiċi (eż. thioridazine), antidipressanti (eż. amitriptyline), xi macrolides (eż. erythromycin), xi antistamini (eż. terfenadine u astemizole), xi antibijotiċi quinolone (eż. sparfloxacin), u prodotti mediċinali individwali oħra li huma magħrufa li jżidu l-intervall QT (eż. cisapride), passat ta' torsade de pointes, titwil pre-eżistenti tal-intervall QT, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, l-ghoti ta' djuretiċi li jnaqqsu l-potassju, amphotericin B jew kondizzjonijiet oħra li jikkagunaw ipokalmija jew ipomanjesimja. Fi studji kliniċi, f'ambjent ta' rkadar/refrattarju, 40% tal-pazjenti li kienu kkurati b'arsenic trioxide esperjenzaw tal-anqas titwil tal-intervall QT kkorregut (QTc) ta' aktar minn 500 msec. It-titwil tal-QTc kien osservat bejn l-ewwel u l-5 ġimgħa wara l-infużjoni ta' arsenic trioxide, u mbagħad mar lura għal-linja bażi sa tmiem it-8 ġimgħa wara l-infużjoni ta' arsenic trioxide. Pazjent (li rċieva prodotti mediċinali multipliċi, konkomitanti, inklużi amphotericin B) kellu torsade de pointes asimptomatiku matul it-terapija tal-induzzjoni għall-APL rikadut bl-arsenic trioxide. F'pazjenti b'APL iddijanostikata għall-ewwel darba, 15.6% kellhom titwil tal-QTc b'arsenic trioxide flimkien ma' ATRA (ara sezzjoni 4.8). F'pazjent wieħed iddijanostikat għall-ewwel darba, it-trattament ta' induzzjoni twaqqaf minhabba titwil sever tal-intervall QTc u anormalitajiet tal-elettroliti f'jum 3 tat-trattament ta' induzzjoni.

Rakkomandazzjonijiet dwar il-monitoraġġ tal-ECG u tal-elettroliti

Qabel ma tibda tinghata t-terapija b'arsenic trioxide, irid isir 12-lead ECG u l-elettroliti fis-serum (potassium, calcium, u magnesium) u l-kreatinina jridu jiġu assessjati, abnormalitajiet ta' elettroliti li diġà kienu jeżistu jridu jiġu kkorreguti u, jekk hu possibbli, prodotti mediċinali li huma magħrufa li jtaqlu l-intervall QT iridu jitwaqqfu. Pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju ta' titwil ta' QTc jew fatturi ta' riskju ta' Torsade de pointes iridu jiġu monitorjati b'monitoraġġ kontinwu kardijaku (ECG). Fil-każ ta' QTc akbar minn 500 msec, il-miżuri korrettivi jridu jintemmu u l-QTc irid jerga' jkun assessjat b'ECG serjali u, jekk disponibbli, għandu jiġi mfittex parir ta' speċjalista qabel ma wiehed jara jekk għandux jintuża arsenic trioxide. Matul it-terapija b'arsenic trioxide, il-konċentrazzjonijiet tal-potassium jridu jinżammu oghla minn 4 mEq/L u l-konċentrazzjonijiet tal-magnesium iridu jinżammu oghla minn 1.8 mg/dl. Pazjenti li jilhq u l-valur assolut tal-intervall QT >500 msec jridu jergħu jiġu assessjati u għandha tittiehed azzjoni minnufih biex il-fatturi konkomitanti tar-riskju jiġu kkorreguti, jekk hemm, waqt li r-riskju/benefiċċju tal-kontinwazzjoni kontra s-sospensjoni tat-terapija b'arsenic trioxide għandu jitqies. Jekk sinkopu, il-qalb tibda tħabbat mgħaġġel jew b'mod irregolari, il-pazjent għandu jintbagħat l-isptar u jkun immonitorjat il-hin kollu, l-elettroliti fis-serum għandhom ikunu assessjati, it-terapija b'arsenic trioxide għandha titwaqqaf temporanjament sakemm l-intervall QTc jerga' jinzel taħt il-460 msec, l-abnormalitajiet elettrolitiċi ikun ikkorreguti, u s-sinkopu u t-taħbit irregolari tal-qalb jieqfu. Wara l-irkupru, it-trattament għandu jinbeda mill-ġdid b'50% tad-doża ta' kuljum ta' qabel. Jekk ma jergax isseħħ titwil tal-QTc fi żmien 7 ijiem mill-bidu mill-ġdid tat-trattament bid-doża mnaqqa, it-trattament b'arsenic trioxide jista' jitkompla b'0.11 mg/kg ta' piż tal-ġisem kuljum għat-tieni ġimgħa. Id-doża ta' kuljum tista' terġa' tiġi miżjuda għal 100 % tad-doża oriġinali jekk ma jseħħ titwil. M'hemm l-ebda tagħrif dwar l-effett ta' arsenic trioxide fuq l-intervall QTc matul l-infużjoni. Għandhom jittiehdu elektrokardjogrammi darbtejn fil-ġimgħa, u aktar ta' spiss għall-pazjenti li mhumx klinikalment stabbli, matul l-induzzjoni u l-konsolidazzjoni.

Epatotossicità (grad 3 jew akbar)

F'pazjenti ddiġanjostikati għall-ewwel darba b'APL ta' riskju baxx sa intermedju, 63.2 % żviluppaw effetti ta' tossicità epatika ta' grad 3 jew 4 matul it-trattament ta' induzzjoni jew konsolidazzjoni b' arsenic trioxide flimkien ma' ATRA (ara sezzjoni 4.8). Madankollu, l-effetti tossiċi għaddew permezz ta' twaqqif temporanju ta' arsenic trioxide, ATRA jew it-tnejn li huma. It-trattament b'arsenic trioxide għandu jitwaqqaf qabel it-tmiem skedat tat-terapija kull meta tiġi osservata epatotossicità ta' grad 3 jew akbar fuq il-Kriterji ta' Tossicità Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer. Hekk kif il-bilirubina u/jew l-SGOT u/jew l-alkaline phosphatase jonqsu għal inqas minn 4 darbiet l-ogħla livell tan-normal, it-trattament b'arsenic trioxide għandu jinbeda mill-ġdid b'50 % tad-doża ta' qabel matul l-ewwel 7 ijiem. Minn hemm 'il quddiem, jekk ma jkunx hemm aggravar tat-tossicità ta' qabel, arsenic trioxide għandu jitkompla b'doża shiħa. Jekk jerga' jkun hemm epatotossicità, arsenic trioxide għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Ittardjar u modifikazzjoni tad-doża

It-trattament b'arsenic trioxide għandu jkun interrott temporanjament qabel it-tmiem skedat tat-terapija f'kwalunkwe hin meta t-tossicità grad 3 jew oghla skont il-Kriterji tat-Tossicità Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer tkun innotata u ġġudikata li hi probabbli marbuta mat-trattament b'arsenic trioxide. (ara sezzjoni 4.2)

Testijiet fil-laboratorju

Il-livelli ta' elettroliti u tal-gliċemija tal-pazjent, flimkien mat-testijiet tal-parametri ematoloġiċi, epatiċi, renali u tal-koagulazzjoni jridu jkun monitorjati tal-anqas darbtejn fil-ġimgħa, u aktar ta' spiss fil-każ ta' pazjenti li klinikalment mhumx stabbli matul il-fażi ta' induzzjoni u tal-anqas darba fil-ġimgħa matul il-fażi ta' konsolidazzjoni.

Indeboliment renali

Peress li ma hemmx tagħrif disponibbli tul il-gruppi kollha ta' indeboliment renali, attenzjoni hija rakkomandata fl-użu ta' arsenic trioxide f'pazjenti b'indeboliment renali. L-esperjenza f'pazjenti b'indeboliment renali sever mhux suffiċjenti biex jiġi determinat jekk hux meħtieġ agġustament fid-doża.

L-użu ta' arsenic trioxide f'pazjenti fuq id-dijalisi ma ġiex studjat.

Indeboliment epatiku

Peress li ma hemmx tagħrif disponibbli tul il-gruppi kollha ta' indeboliment epatiku u jistgħu jseħhu effetti epatotossiċi matul it-trattament b'arsenic trioxide, attenzjoni hija rakkomandata fl-użu ta' arsenic trioxide f'pazjenti b'indeboliment epatiku (ara sezzjoni 4.4 dwar l-epatotossiċità u sezzjoni 4.8). L-esperjenza f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever mhux suffiċjenti biex jiġi determinat jekk hux meħtieġ aġġustament fid-doża.

Anzjani

Hemm tagħrif kliniku limitat dwar l-użu ta' arsenic trioxide fil-każ ta' pazjenti anzjani. Attenzjoni hija meħtieġa f'dawn il-pazjenti.

Iperleukoċitożi

It-trattament b'arsenic trioxide kien assoċjat ma' l-iżvilupp ta' iperleukoċitożi ($\geq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$) f'xi pazjenti b'APL li tirkadi/refrattarja. Ma jidhirx li kien hemm rabta bejn l-għadd tal-linjabazi taċ-ċelluli bojod fid-dem (WBC) u l-iżvilupp ta' iperleukoċitożi u l-anqas ma jidher li kien hemm korrelazzjoni bejn l-għadd tal-linjabazi tal-WBC u l-ogħla għadd tal-WBC. L-Iperleukoċitożi qatt ma kienet ikkurata b'kimoterapija addizzjonali u riżolta meta kompli jintuża arsenic trioxide. L-għadd tal-WBC matul il-konsolidazzjoni ma kinux għoljin daqshekk matul it-trattament tal-induzzjoni u kienu $< 10 \times 10^3/\mu\text{L}$, barra fil-każ ta' pazjent wieħed li kellu għadd ta' WBC ta' $22 \times 10^3/\mu\text{L}$ matul il-konsolidazzjoni. Ghoxrin pazjent (50 %) b'APL li tirkadi/refrattarja esperjenzaw lewkoċitożi; imma, fil-każ ta' dawn il-pazjenti kollha, l-għadd WBC kienu qed jonqsu jew kienu reġġu saru normali sa meta r-remissjoni tal-mudullun tal-ghadma u l-kemoterapija ċitotossika jew il-lewkoferezi ma kinux meħtieġa aktar. F'pazjenti ddijanostikati għall-ewwel darba b'APL ta' riskju baxx sa intermedju, żviluppat lewkoċitożi matul it-terapija ta' induzzjoni f'35 minn 74 (47%) pazjent (ara sezzjoni 4.8). Madankollu, il-każijiet kollha kienu mmanigġjati b'suċċess b'terapija ta' hydroxyurea.

Pazjenti b'APL iddijanostikata għall-ewwel darba u li tirkadi/refrattarja li jiżviluppaw lewkoċitożi sostnuta wara l-bidu tat-terapija għandhom jingħataw hydroxyurea. Hydroxyurea għandha titkompla b'doża speċifika sabiex l-għadd ta' ċelluli bojod tad-dem jinzamm f'livell ta' $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$ u wara titnaqqas gradwalment.

Tabella 1 Rakkomandazzjoni biex tinbeda hydroxyurea

WBC	Hydroxyurea
$10-50 \times 10^3/\mu\text{L}$	500 mg erba' darbiet kuljum
$>50 \times 10^3/\mu\text{L}$	1,000 mg erba' darbiet kuljum

Żvilupp ta' tumuri malinni primarji oħrajn

Is-sustanza attiva ta' Arsenic trioxide Accord, arsenic trioxide, hija karċinoġenu uman. Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati għall-iżvilupp ta' tumuri malinni primarji oħrajn.

Enċefalopatija

Każijiet ta' enċefalopatija kienu rrapportati bi trattament b'arsenic trioxide. Enċefalopatija ta' Wernicke wara trattament b'arsenic trioxide kienet irrappurtata f'pazjenti b'defiċjenza ta' vitamina B1. Pazjenti b'riskju ta' deficijenza ta' B1 għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' enċefalopatija wara li jinbeda l-arsenic trioxide. Xi każijiet irkupraw b'għoti ta' suppliment ta' vitamina B1.

Eċċipjent b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma saru l-ebda assessjamenti formali ta' interazzjonijiet ta' farmakokinetiċi bejn arsenic trioxide u prodotti mediċinali terapewtiċi oħra.

Prodotti mediċinali magħrufa li jikkawżaw titwil tal-intervall QT/QTc, ipokalmja jew ipomanjesimja

Titwil ta' QT/QTc hu mistenni matul it-trattament b'arsenic trioxide u ġew rrapportati Torsade de pointes u imblokkar komplet tal-qalb. Pazjenti li qed jingħataw, jew li diġà ngħataw, prodotti mediċinali magħrufa li jikkawżaw ipokalmja jew ipomanjesimja, bħal ngħidu ahna djuretiċi jew amphotericin B, għandhom mnejn ikollhom riskju oġġla ta' torsade de pointes. Wiehed irid joqgħod attent meta arsenic trioxide jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li huma magħrufa li jikkawżaw titwil tal-intervall QT/QTc bħal ngħidu ahna antibijotiċi makrolidi, l-antipsychotic thioridazine, jew prodotti mediċinali magħrufa li jikkawżaw ipokalmja jew ipomanjesimja. Tagħrif ieħor dwar l-aġenti mediċinali li jipprolungaw il-QT, jinsab f'Sezzjoni 4.4.

Prodotti mediċinali magħrufa li jikkawżaw effetti epatotossiċi

Matul it-trattament b'arsenic trioxide jistgħu jsejnhu effetti epatotossiċi, attenzjoni hija rakkomandata meta arsenic trioxide jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra magħrufa li jikkawżaw effetti epatotossiċi (ara sezzjoni 4.4 u 4.8).

Prodotti mediċinali antilewkemiċi oħra

L-influenza ta' arsenic trioxide fuq l-effikaċja ta' prodotti mediċinali oħra antilewkemiċi mhix magħrufa.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Minhabba r-riskju ġenotossiku ta' komposti ta' arsenic (ara sezzjoni 5.3), nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw miżuri kontraċettivi effettivi waqt it-trattament b'arsenic trioxide u għal 6 xhur wara li jitlesta t-trattament.

L-irġiel għandhom jużaw miżuri kontraċettivi effettivi u jingħataw parir biex ma jnisslux tfal waqt li jkun qed jirċievu TRISENOX u għal 3 xhur wara li jitlesta t-trattament.

Tqala

Hemm tagħrif li juri li l-arsenic trioxide hu embrijutossiku u teratoġeniku fi studju f'annimali (ara sezzjoni 5.3). M'hemmx studji fuq nisa tqal li jużaw arsenic trioxide. Jekk dan il-prodott mediċinali jintuża waqt it-tqala jekk jekk il-pazjenta ssir tqila waqt li tkun qed tiegħu dan il-prodott, il-pazjent għandu jiġi nfurmat dwar il-ħsara potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Arsenic huwa eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Peress li hemm potenzjal ta' reazzjonijiet avversi serji fit-trabi u fit-tfal li qegħdin jiġu mreddgħin kaġun ta' arsenic trioxide, it-treddigh għandu jitwaqqaf qabel u matul l-għoti u għal ġimgħatejn wara l-aħħar doża.

Fertilità

Ma saru l-ebda studji kliniċi u/jew studji li mhumx kliniċi dwar il-fertilità bi arsenic trioxide .

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Arsenic trioxide m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Reazzjonijiet avversi relatati ta' Grad 3 u 4 CTC seħhu fi 37% tal-pazjenti b'APL li tirkadi/refrattarja fi studji kliniċi f'pazjenti b'APL. L-aktar reazzjonijiet komuni li ġew irrapportati kienu iperglicemija, ipokalemija, newtopenija, u zieda fl-alanine amino transferase (ALT). 50% tal-pazjenti bil-APL li tirkadi/refrattarja kellhom il-lewkoċitozi, kif kien determinat minn assessjamenti ematoloġiċi.

Reazzjonijiet avversi serji kienu komuni (1-10%) u kienu mistennija fil-popolazzjoni b'irkadar/refrattarja. Dawk ir-reazzjonijiet avversi serji attribwiti għal arsenic trioxide jinkludu sindrome ta' divrenzjar ta' APL, lewkoċitozi, intervall QT imtawwal (li jinkludi torsade de pointes), pulsazzjoni veloċi atrijali fibrillazzjoni/atrijali, iperglicemija u varjetà ta' reazzjonijiet avversi serji marbutin ma' emorragija, infezzjonijiet, uġiġħ, dijarea, tqallih.

Fi kliem ieħor, l-episodji avversi li jirriżultaw mit-trattament normalment jonqsu fuq perijodu ta' żmien, f'pazjenti b'APL li tirkadi/refrattarja forsi kawża tat-titjib tal-proċess fundamentali tal-marda. Il-pazjenti kellhom it-tendenza li jittolleraw trattament ta' konsolidazzjoni u ta' manteniment b'inqas tossiċità mill-induzzjoni. Dan probabbilment hu frott tal-fatt li hu diffiċli tissepara l-episodji avversi wieħed mill-ieħor bil-proċess mhux ikkontrollat tal-marda kmieni matul il-kors tat-trattament u l-ħafna prodotti mediċinali konkometanti li huma meħtieġa biex jiġu kkontrollati is-sintomi u l-morbidità.

Fil-prova ta' noninferjorità u multiċentrika ta' fażi 3, li qabblat alltransretinoic acid (ATRA) flimkien ma' kimoterapija ma' ATRA flimkien ma' arsenic trioxide f'pazjenti b'APL iddijanostikati għall-ewwel darba b'riskju baxx sa intermedju (studju APL0406; ara wkoll sezzjoni 5.1), reazzjonijiet avversi serji li jinkludu tossiċità epatika, trombocitopenija, newtopenija u titwil fil-QTc, ġew osservati f'pazjenti kkurati b'arsenic trioxide.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu rrappurtati fl-istudju APL0406 f'pazjenti ddijanostikati għall-ewwel darba u fil-provi kliniċi u/jew wara it-tqeghid fis-suq tal-mediċina f'pazjenti b'APL li tirkadi/refrattarja. L-effetti mhux mixtieqa huma elenkati fit-tabella 2 hawn taħt bħala t-terminu ppreferut tal-MedDRA skont il-klassi tas-sistema tal-organi u l-frekwenzi osservati waqt il-provi kliniċi ta' arsenic trioxide fuq 52 pazjent b'APL/li tirkadi/refrattarja. Il-frekwenzi huma definiti bħala: (komuni ħafna $\geq 1/10$), (komuni $\geq 1/100$ sa $< 1/10$), (mhux komuni $\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Fi hdan kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati f'ordni fejn daww li huma inqas serji jidher l-ewwel.

Tabella 2

	Il-grad kollha	Gradi ≥ 3
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		
Herpes zoster	Komuni	Mhux magħruf
Sepsis	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Pnewmonja	Mhux magħruf	Mhux magħruf

	Il-grad i kollha	Gradi ≥ 3
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika		
Newtropenija bid-deni	Komuni	Komuni
Lewkoċitożi	Komuni	Komuni
Newtropenija	Komuni	Komuni
Panċitopenija	Komuni	Komuni
Tromboċitopenija	Komuni	Komuni
Anemija	Komuni	Mhux magħruf
Lewkopenija	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Limfopenija	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		
Iperglicemija	Komuni hafna	Komuni hafna
Ipokalmija	Komuni hafna	Komuni hafna
Ipermanjesimja	Komuni hafna	Komuni
Ipernatremija	Komuni	Komuni
Ketoacidożi	Komuni	Komuni
Ipomanjesimja	Komuni	Mhux magħruf
Deidratazzjoni	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Żamma ta' fluwidu	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Disturbi psikjatriċi		
Stat ta' konfużjoni	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema nervuża		
Parestesija	Komuni hafna	Komuni
Sturdament	Komuni hafna	Mhux magħruf
Ugħigħ ta' ras	Komuni hafna	Mhux magħruf
Konvulżjoni	Komuni	Mhux magħruf
Enċefalopatija, Enċefalopatija ta' Wernicke	Mhux magħruf	Mhux magħruf

	Il-grad i kollha	Gradi ≥ 3
Disturbi fl-ghajnejn		
Vista m'cajpra	Komuni	Mhux magħruf
Disturbi fil-qalb		
Takikardija	Komuni ħafna	Komuni
Effużjoni perikardjali	Komuni	Komuni
Extrasystoles ventrikulari	Komuni	Mhux magħruf
Insuffiċjenza kardijaka	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Takikardija ventrikulari	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Disturbi vaskulari		
Vaskulite	Komuni	Komuni
Pressjoni baxxa	Komuni	Mhux magħruf
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		
Sindrome ta' divrenzjar	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Qtuġ ta' nifs	Komuni ħafna	Komuni
Nuqqas ta' ossiġnu	Komuni	Komuni
Effużjoni plewrali	Komuni	Komuni
Uġiġ plewritiku	Komuni	Komuni
Emorraġija alveolari pulmonari	Komuni	Komuni
Pnewmonite	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Disturbi gastro-intestinali		
Dijarea	Komuni ħafna	Komuni
Rimettar	Komuni ħafna	Mhux magħruf
Nawseja	Komuni ħafna	Mhux magħruf
Uġiġ addominali	Komuni	Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		
Ħakk tal-ġilda	Komuni ħafna	Mhux magħruf
Raxx	Komuni ħafna	Mhux magħruf
Eritema	Komuni	Komuni
Edema tal-wiċċ	Komuni	Mhux magħruf

	Il-grad i kollha	Gradi ≥ 3
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi u tal-ghadam		
Mijalgja	Komuni ħafna	Komuni
Artralġja	Komuni	Komuni
Ugħiħ fl-ghadam	Komuni	Komuni
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja		
Insuffiċjenza tal-kliwi	Komuni	Mhux magħruf
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		
Deni	Komuni ħafna	Komuni
Ugħiħ	Komuni ħafna	Komuni
Għeja kbira		Mhux magħruf
Edema	Komuni ħafna	Mhux magħruf
Ugħiħ fis-sider	Komuni	Komuni
Sirdat	Komuni	Mhux magħruf
Investigazzjonijiet		
Żieda f'alanine aminotransferase	Komuni ħafna	Komuni
Żieda f'aspartate amino transferase	Komuni ħafna	Komuni
Titwil tal-QT fl-elettrokardjogramm	Komuni ħafna	Komuni
Iperbilirubinemija	Komuni	Komuni
Żieda fil-kreatinina tad-demem	Komuni	Mhux magħruf
Żieda fil-piż	Komuni	Mhux magħruf
Żieda f'gamma-glutamyltransferase*	Mhux magħruf*	Mhux magħruf*

*Fl-istudju CALGB C9710, 2 każijiet ta' grad ≥ 3 zieda f'GGT ġew irrappurtati fil-200 pazjent li rċivew ċikli ta' konsolidazzjoni ta' arsenic trioxide (ċiklu 1 u ċiklu 2) kontra xejn fil-parti tal-istudju tal-kontroll.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sindrome ta' divrenzjar

Matul it-trattament b'arsenic trioxide, 14 minn 52 pazjent fl-istudji ta' APL f'ambjent ta' rkadar kellhom wiehed jew aktar mis-sintomi ta' sindrome ta' divrenzjar ta' APL, ikkaratterizzat b'deni, qtugħ ta' nifs, zieda fil-piż, infiltrati pulmonari u effużjonijiet plewrali jew perikardjali, bil- jew mingħajr lewkoċitożi (ara sezzjoni 4.4). Sebgha u għoxrin pazjent kellhom lewkoċitożi ($WBC \geq 10 \times 10^3/\mu l$) matul l-induzzjoni, 4 minnhom kellhom valuri oghla minn $100,000/\mu l$. L-għadd tal-linjabazi taċ-ċelluli bojod fid-demem (WBC) ma kinux jikkorrelaw ma' l-iżvilupp ta' lewkoċitożi meta ġew studjati, u l-għadd WBC matul it-terapija ta' konsolidazzjoni ma' kinux għolja daqs dawka ta' meta saru l-induzzjoni. F'dawn l-istudji, il-lewkoċitożi ma kinitx ikkurata permezz ta' prodotti mediċinali kemoterapewtiċi.

Il-prodotti mediċinali li jintużaw biex ibaxxu l-ġhadd taċ-ċelluli bojod fid-demm spiss jiġġravaw it-tossiċitajiet aktar serji li huma assoċjati ma' lewkoċitozi, u l-ebda metodu standard ma nstab li hu effettiv. Pazjent wiehed li kien ikkurat skont programm tal-użu b'kompassjoni miet b'infart ċerebrali minhabba l-lewkoċitozi wara t-trattament bil-prodotti mediċinali kemoterapewtiċi biex ibaxxu l-ġhadd WBC. L-osservazzjoni hi l-metodu rrakkomandat bl-intervent f'każi magħżula biss.

Il-mortalità fi studji pivotali f'ambjent ta' rkadar minn ememorragija assoċjata ma' koagulazzjoni intravaskulari mifruxa (DIC) kienet komuni ħafna (> 10%), li hi konsistenti ma' mortalità bikrija rrapportata fil-literatura.

F'pazjenti ddiġanjostikati għall-ewwel darba b'APL ta' riskju baxx sa intermedju, kien osservat sindrome ta' divrenzjar f'19 % inklużi 5 każijiet severi.

Fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, sindrome ta' divrenzjar, bħas-sindrome ta' retinoic acid, kienet irrappurtata wkoll għat-trattament ta' tumuri malinni minbarra APL b'arsenic trioxide.

Titwil tal-intervall QT

Arsenic trioxide jista' jikkaguna titwil tal-intervall QT (ara sezzjoni 4.4). It-titwil tal-QT jista' jwassal għal aritmija ventrikulari tat-tip-torsade de pointes li tista' tkun fatali. Ir-riskju ta' torsade de pointes hu marbut ma' kemm ikun it-titwil ta' QT, l-ġhoti konkomitanti ta' prodotti mediċinali li jtaqlu l-QT, passat ta' torsade de pointes, titwil tal-intervall QT li diġà kien jeżisti, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, l-ġhoti ta' djuretiċi li jnaqqsu l-potassju, jew kondizzjonijiet oħra li jwasslu għal ipokalemija jew ipomagnesimija. Pazjent (li rċieva prodotti mediċinali multipliċi, konkomitanti, inklużi amphotericin B) kellha torsade de pointes asimptomatiku matul it-terapija tal-induzzjoni għall-APL rikadut bl-arsenic trioxide. Hi avvanzat għall-konsolidazzjoni mingħajr aktar xhieda ta' titwil ta' QT.

F'pazjenti ddiġanjostikati għall-ewwel darba, b'APL ta' riskju baxx sa intermedju, kien osservat titwil ta' QTc f'15.6 %. F'pazjent wiehed it-trattament ta' induzzjoni twaqqaf minhabba titwil sever tal-intervall QTc u anormalitajiet tal-elettroliti f'jum 3.

Newropatija periferali

Newtropatija periferali, ikkaratterizzata minn parestesija/disestesija hi komuni u effett magħruf sew ta' arseniku ambjentali. Żewġ pazjenti biss b'APL li tirkadi/refrattarja ma komplewx it-trattament fi żmien bikri minhabba l-episodju avvers u wiehed minnhom kompli u nġhata arsenic trioxide addizzjonali matul il-protokoll sussegwenti. Erbgħa u erbgħin fil-mija tal-pazjenti b'APL li tirkadi/refrattarja esperjenzaw sintomi li setgħu kienu marbuta ma' newtropatija, il-biċċa l-kbira kienu bejn mhux qawwija u moderati u kienu reversibbli hekk kif waqaf t-trattament b'arsenic trioxide.

Epatossiċità (grad 3-4)

F'pazjenti ddiġanjostikati għall-ewwel darba, b'APL ta' riskju baxx sa intermedju 63.2% żviluppaw effetti ta' tossiċità epatika ta' grad 3 jew 4 matul it-trattament ta' induzzjoni jew konsolidazzjoni b'arsenic trioxide flimkien ma' ATRA. Madankollu, l-effetti tossiċi għaddew permezz ta' twaqqif temporanju ta' arsenic trioxide, ATRA jew it-tnejn li huma (ara sezzjoni 4.4).

Tossiċità ematoloġika u gastro-intestinali

F'pazjenti ddiġanjostikati għall-ewwel darba, b'APL ta' riskju baxx sa intermedju, sehhew tossiċità gastro-intestinali, newtropenija ta' grad 3-4 u tromboċitopenija ta' grad 3 jew 4, madankollu, dawn 0i kienu 2.2 inqas frekwenti f'pazjenti ttrattati b'arsenic trioxide flimkien ma' ATRA meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati b'ATRA + kimoterapija.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Jekk jidhru s-sintomi li jissuġġerixxu tossiċità serja akuta arsenika (eż. konvulżjonijiet, debolezza fil-muskoli u konfużjoni), arsenic trioxide għandu jitwaqqaf minnufih u terapija ta' kelazzjoni flimkien ma' penicillamine b'doża ta' kuljum ta' ≤ 1 g kuljum għandha mnejn tkun ikkonsiderata. Iż-żmien tat-trattament bil-penicillamine jrid ikun evalwat u wiehed irid iqies il-valuri tal-laboratorju tal-arseniku fl-awrina. Fil-każ ta' pazjenti li ma jistgħux jiehdu l-prodott mediċinali orali, wiehed għandu jara jekk għandux jagħti dimercaprol f'doża ta' 3 mg/kg ġol-muskolu kull 4 sigħat sakemm tonqos kwalunkwe tossiċità immedjata li tista' tikkawża l-mewt. Imbagħad, għandha mnejn tingħata doża ta' kuljum ta' ≤ 1 g kuljum ta' penicillamine. Meta jkun hemm kojagulopatija, l-għoti mill-halq ta' aġent ta' kelazzjoni Dimercaptosuccinic Acid Succimer (DCI) 10 mg/kg jew 350 mg/m² kull 8 sigħat matul 5 ijiem u imbagħad kull 12-il siegħa matul 2 ġimgħat hu rrakkomandat. Fil-każ ta' pazjenti li jbatu minn doża eċċessiva severa, akuta ta' arseniku, wiehed għandu jara jekk għandux jingħata d-dijaliżi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi oħra, Kodiċi ATC: L01XX27

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mekkaniżmu tal-azzjoni ta' arsenic trioxide mhux kompletament mifhum. Arsenic trioxide jikkawża tibdil morfoloġikali u fragmentazzjoni ta' deoxyribonucleic acid (DNA) li huma karatteristika ta' apoptożi f'ċelluli *in vitro* tal-lewkimja promijeloċitika umana NB4. L-Arsenic trioxide jikkawża wkoll dannu jew degradazzjoni fil-protein tal-fużjoni pro-Myelocytic leukaemia/retinoic acid receptor-alpha (PML/RAR alpha).

Effikaċja klinika u sigurtà

Pazjenti b'APL ta' riskju mhux għoli ddijanostikata għall-ewwel darba

arsenic trioxide kien investigat f'77 pazjent iddijanostikati għall-ewwel darba b'APL ta' riskju baxx sa intermedju, fi studju kliniku ta' Fażi 3 ikkontrollat, randomised, dwar nuqqas ta' inferjorità li qabbell l-effikaċja u s-sigurtà ta' arsenic trioxide flimkien ma' all-*trans*-retinoic acid (ATRA) ma' dawg ta' ATRA+kimoterapija (eż., idarubicin u mitoxantrone) (Studju APL0406). Kienu inklużi pazjenti b'APL iddijanostikata għall-ewwel darba kkonfermata bil-preżenza ta' t(15; 17) jew PML-RAR α RT-PCR jew distribuzzjoni nukleari ta' micro speckled PML fiċ-ċelluli lewkemiċi. M'hemm l-ebda data disponibbli dwar pazjenti bi traslokazzjonijiet varjanti bħal t(11;17) (PLZF/RAR α). Pazjenti b'aritmiji sinifikanti, anormalitajiet fl-EKG (sindrome kongenitali ta' QT twil, storja jew preżenza ta' takiaritmija ventrikolari jew atrijsali sinifikanti, brakikardija relattiva klinikament sinifikanti (<50 taħbita fil-minuta), QTc >450 millisekonda fl-iskrinjar bl-EKG, *bundle branch block* tal-lemin u *hemiblock* anterjuri tax-xellug, *bifascicular block*) jew newropatija kienu esklużi mill-istudju. Pazjenti fil-grupp ta' trattament b'ATRA+ arsenic trioxide rċevew 45 mg/m² ATRA orali kuljum u 0.15 mg/kg arsenic trioxide IV kuljum sa remissjoni kompleta. Matul il-konsolidazzjoni, ATRA ngħata bl-istess doża għal perjodi ta' ġimagħtejn iva u ġimagħtejn le għal għadd totali ta' 7 korsijiet, u arsenic trioxide ngħata bl-istess doża 5 ijiem fil-ġimgħa, 4 ġimgħat iva u 4 ġimgħat le, għal għadd totali ta' 4 korsijiet. Pazjenti fil-grupp ta' trattament b'ATRA+kimoterapija rċevew 12 mg/m² idarubicin IV fil-jiem 2, 4, 6, u 8 u 45 mg/m² ATRA orali kuljum sa remissjoni kompleta. Matul il-konsolidazzjoni, il-pazjenti rċevew 5 mg/m² idarubicin fil-jiem 1 sa 4 u 45 mg/m² ATRA kuljum għal 15-il jum, imbagħad 10 mg/m² mitoxantrone IV fil-jiem 1 sa 5 u għal darb'oħra 45 mg/m² ATRA kuljum għal 15-il jum, u fl-aħħar doża waħda ta' 12 mg/m² idarubicin u 45 mg/m² ATRA kuljum għal 15-il jum. Kull kors ta' konsolidazzjoni nbeda mal-irkupru ematoloġiku mill-kors preċedenti definit bħala għadd assolut ta' newtrofili ta' $>1.5 \times 10^9/L$ u plejtlits ta' $>100 \times 10^9/L$. Pazjenti fil-grupp ta' trattament b'ATRA+kimoterapija rċevew ukoll trattament ta' manutenzjoni għal perjodu sa sentejn, li kien jikkonsisti minn 50 mg/m² ta' 6-mercaptopurine orali kuljum, 15 mg/m² methotrexate intramaskulari fil-ġimgħa, u 45 mg/m² ATRA kuljum għal 15-il jum kull 3 xhur.

Ir-riżulati prinċipali tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor fit-tabella 3 hawn taħt

Tabella 3

Punt finali	ATRA + Arsenic trioxide (n=77) [%]	ATRA + Kimoterapija (n=79) [%]	Intervall ta' kunfidenza (CI)	Valur p
Sopravivenza mingħajr avvenimenti (EFS - <i>event-free survival</i>) ta' sentejn	97	86	CI ta' 95% ghad- differenz a, 2-22 punti percentw ali	p<0.001 ghal nuqqas ta' inferjorità p=0.02 ghal superjorità ta' ATRA+Arsenic trioxide
Remissjoni ematoloġika kompleta (HCR - <i>Hematologic complete remission</i>)	100	95		p=0.12
Sopravivenza globali (OS - <i>overall survival</i>) ta' sentejn	99	91		p=0.02
Sopravivenza mingħajr mard (DFS - <i>disease-free survival</i>) ta' sentejn	97	90		p=0.11
Inċidenza kumulattiva ta' rkadar (CIR - <i>cumulative incidence of relapse</i>) ta' sentejn	1	6		p=0.24

APL = lewkimja promijeloċitika akuta; ATRA = all-*trans*-retinoic acid

APL li tirkadi/refrattarja

Arsenic trioxide ġie investigat f' 52 pazjent APL, li qabel kienu kkurati bil-anthracycline u reġimen ta' retinoid, f' żewġ studji open-label, single-arm, mhux komparattivi. Wieħed minnhom kien kliniku ta' investigatur (n=12) u l-ieħor kien multiċentriku, studju ta' 9-instituzzjoni (n=40). Pazjenti tal-ewwel studju ngħataw doża medjana ta' 0.16 mg/kg/kuljum ta' arsenic trioxide (bejn 0.06 sa 0.20 mg/kg/kuljum) u pazjenti fl-istudji multiċentriku ngħataw doża fissa ta' 0.15 mg/kg/kuljum. Arsenic trioxide kien mogħti ġol-vina fuq firxa ta' minn 1 sa 2 sagħtejn sakemm il-mudullun tal-ġhadma kien hieles miċ-ċelluli lewkemiċi, sa massimu ta' 60 ġurnata. Pazjenti li kellhom rimessjoni kompleta, ngħataw terapija ta' konsolidazzjoni b'arsenic trioxide għal 25 doża addizzjonali fuq firxa ta' perijodu

ta' 5 ġimgħat. It-terapija ta' konsolidazzjoni bdiet 6 ġimgħat (firxa, 3-8) wara l-induzzjoni fl-uniku studju istituzzjonali u 4 ġimgħat (firxa, 3-6) fl-istudju multiċentriku. Remissjoni kompleta (RK) kienet definita bħala n-nuqqas ta' ċelluli lewkemiċi viżibbli fil-mudullun tal-ghadma u rkupru periferali tal-plejtlits u lewkoċiti.

Pazjenti fl-istudju ċentriku uniku kellhom rikaduta wara 1-6 ir-regimeni ta' terapija ta' qabel u 2 pazjenti kellhom rikaduta wara t-trapjant taċ-ċelluli staminali. Pazjenti fl-istudju multiċentriku kellhom rikaduta wara 1-4 ir-regimeni ta' terapija ta' qabel u 5 pazjenti kellhom rikaduta wara t-trapjant taċ-ċelluli staminali. L-età medjana fl-istudju ċentriku uniku kienet 33 sena (firxa tal-età minn 9 sa 75). L-età medjana fl-istudju multiċentriku kienet 40 sena (firxa tal-età minn 5 sa 73).

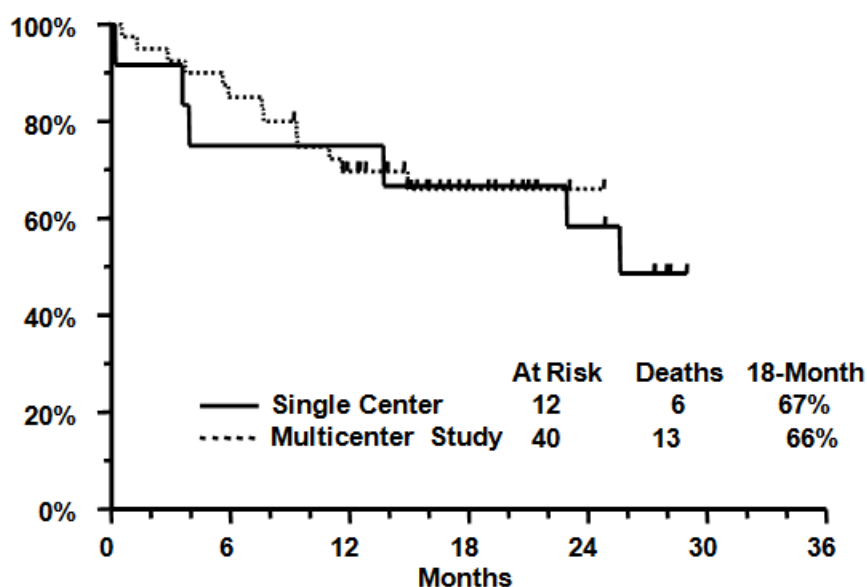
Ir-riżultati huma murija fil-qosor fit-tabella 4 t'hawn taht.

Tabella 4

	Studju ċentriku uniku N=12	Studju multiċentriku N=40
Doża ta' arsenic trioxide, mg/kg/kuljum (medjana, firxa)	0.16 (0.06 – 0.20)	0.15
Remissjoni kompleta	11 (92%)	34 (85%)
Żmien għar-remissjoni tal-mudullun tal-ghadma	32 ġurnata	35 ġurnata
Żmien għal RK (medjan)	54 ġurnata	59 ġurnata
Sopravivenza ta' 18-il Xahar	67%	66%

L-istudju ta' istituzzjoni unika inkluda 2 pazjenti pedjatriċi (< 18-il sena), it-tnejn kellhom RK. L-istudju multiċentriku inkluda 5 pazjenti pedjatriċi (< 18-il sena), 3 minnhom kellhom RK. L-ebda tifel/tifla ta' taht il-5 snin ma kien ikkurat/a.

Fi trattamenti ta' wara il-konsolidazzjoni, 7 pazjenti fl-istudju ta' istituzzjoni unika u 18-il pazjent fl-istudju multiċentriku ngħataw aktar terapija ta' manteniment b'arsenic trioxide. Tlett pazjenti mill-istudju ta' istituzzjoni unika u 15-il pazjent mill-istudju multiċentriku ngħataw trapjanti ta' ċelluli staminali wara t-tmiem ta' arsenic trioxide. Il-perijodu ta' KR medjan ta' Kaplan-Meier għall-istudju ta' istituzzjoni unika kien 14-il xahar xhur u li qatt ma ntlahaq fi studju multiċentriku. Fil-istudju ta' wara, 6 minn 12-il pazjent fl-istudju ta' istituzzjoni unika kienu ħajjin b'medja ta' żmien medju ta' wara ta' 28-il xahar (firxa minn 25 sa 29). Fl-istudju multiċentriku 27 minn 40 pazjent kienu ħajjin bi żmien medjan ta' 16-il xahar (firxa ta' minn 9 sa 25). L-estimi Kaplan-Meier ta' sopravivenza ta' 18-il xahar għal kull studju jidhru hawn taht.



Single Centre - Ċentru Uniku; At Risk – F’Riskju, Deaths – Mwiet; 18-Month – 18-il Xahar
Multicentre Study – Studju Multiċentriku; Months - Xhur

Konfirmazzjoni ċitogenetika tal-bidla għal ġenotip normali u l-bidla ta’ Reverse transcriptase - polymerase chain reaction (RT-PCR) detection of PML/RAR α għan-normal huma murija fit-tabella 5 hawn taht.

Ċitogenetiċi wara terapija b’arsenic trioxide

Tabella 5

	Esperiment pilota ta’ ċentru uniku N ma’ KR=11	Esperiment multiċentriku N ma’ KR=34
Ċitogenetiċi Konvenzjonali [t(15;17)] Assenti Preżenti Ma jistghux ikunu stimati	8 (73%) 1 (9%) 2 (18%)	31 (91%) 0% 3 (9%)
RT-PCR għal PML/ RAR α Negattivi Pożittivi Ma jistghux jkunu stimati	8 (73%) 3 (27%) 0	27 (79%) 4 (12%) 3 (9%)

Ir-risponsi kienu osservati fuq il-medda tal-gruppi kollha tal-età li ġew ittestjati u li jvarjaw minn 6 sa 75 sena. Ir-rata ta’ rispons kienet l-istess għaż-żewġ sessi. M’hemmx esperjenza fuq l-effett ta’ arsenic trioxide fuq il-varjant APL li fih it-t(11;17) u t(5;17) translokazzjoni kromożomali.

Popolazzjoni pedjatrika

L-esperjenza fit-tfal hi limitata. Mis-7 pazjenti li għadhom m’għalqux 18-il sena (medda minn 5 sa 16-il sena) ikkurati bi arsenic trioxide fid-doża rakkomandata ta’ 0.15 mg/kg/jum, 5 pazjenti kisbu rispons shiħ (ara sezzjoni 4.2).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-forma inorganika u lajofilizzata ta' arsenic trioxide, meta mqegħda ġewwa soluzzjoni, tiffurma immedjatament il-prodott ta' idrolisi arsenious acid (As^{III}). As^{III} huwa l-ispeċi attiva farmakologikament ta' arsenic trioxide.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni (V_d) għal As^{III} huwa kbir (>400 L) u dan jindika distribuzzjoni sinifikanti ġewwa t-tessuti bi twaħħil negligibbli mal-proteini. V_d huwa dipendenti fuq il-piż wkoll, jiżdied b'żieda fil-piż tal-ġisem. Arsenic totali jakkumula primarjament fil-fwied, kliewi, u qalb u, fi kwantità inqas, fil-pulmun, xagħar, u dwiefer.

Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżmu ta' arsenic trioxide jinvolve ossidazzjoni ta' arsenious acid (As^{III}), l-ispeċi attiva ta' arsenic trioxide, għal arsenic acid (As^{V}), kif ukoll il-metilazzjoni ossidattiva għal monomethylarsonic acid (MMA^{V}) u dimethylarsinic acid (DMA^{V}) permezz ta' methyltransferases, primarjament fil-fwied. Il-metaboliti pentavalenti, MMA^{V} u DMA^{V} , huma osservati bil-mod fil-plażma (madwar 10-24 siegħa wara l-ewwel għoti ta' arsenic trioxide), iżda minhabba l-*half-life* itwal tagħhom, jakkumulaw aktar wara dożaġġ multiplu minn As^{III} . Il-grad ta' akkumulazzjoni ta' dawn il-metaboliti huwa dipendenti fuq il-kors ta' dożaġġ. L-akkumulazzjoni approssimattiva varjat minn 1.4 sa 8 darbiet wara għoti ta' doži multipli meta mqabbel ma' l-għoti ta' doża waħda. As^{V} huwa preżenti fil-plażma f'livelli relattivament baxxi biss.

Studji *in vitro* bl-enzimi b'mikrosomi tal-fwied tal-bnedmin urew li arsenic trioxide m'għandu l-ebda attività inibitorja fuq substrati tal-enzimi magħguri taċ-ċitokromju P450 bħal 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Sustanzi li huma substrati ta' dawn l-enzimi ta' P450 mhux mistennija li jinteraġixxu ma' arsenic trioxide.

Eliminazzjoni

Madwar 15% tad-doża mogħtija ta' arsenic trioxide hija mneħħija fl-awrina bħala As^{III} mhux mibdul. Il-metaboliti metilati ta' As^{III} (MMA^{V} , DMA^{V}) huma mneħħija primarjament fl-awrina. Il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' As^{III} tonqos mill-konċentrazzjoni massima fil-plażma b'mod bifaziku b'*half-life* medja tal-eliminazzjoni terminali ta' 10 sigħat sa 14-il siegħa. It-tneħħija totali ta' As^{III} fuq il-firxa ta' doża waħda ta' 7-32 mg (mogħti bħala 0.15 mg/kg) hija 49 L/h u t-tneħħija renali hija 9 L/h. Fuq il-firxa ta' doži studjati t-tneħħija mhux dipendenti fuq il-piż tal-individwu jew fuq id-doża mogħtija. Il-*half-lives* medji stmati tal-eliminazzjoni terminali tal-metaboliti MMA^{V} u DMA^{V} huma 32 siegħa u 70 siegħa, rispettivament.

Indeboliment renali

It-tneħħija mill-plażma ta' As^{III} ma kienetx mibdula f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif (tneħħija tal-krejinina ta' 50-80 mL/min) jew b'indeboliment renali moderat (tneħħija tal-krejinina ta' 30-49 mL/min). It-tneħħija mill-plażma ta' As^{III} f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-krejinina inqas minn 30 mL/min) kienet 40% inqas meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni renali normali (ara sezzjoni 4.4).

Espniment sistemiku għal MMA^{V} u DMA^{V} kellu tendenza li jkun akbar f'pazjenti b'indeboliment renali; il-konsegwenza klinika ta' dan mhux magħrufa iżda ma kienet innutata l-ebda żieda fit-tossicità.

Indeboliment epatiku

Taghrif farmakokinetiku minn pazjenti b'karċinoma epatoċellulari b'indeboliment epatiku ħafif sa moderat jindika li As^{III} jew As^{V} ma jakkumulawx wara infużjonijiet ta' darbtejn fil-ġimgħa. Ma kienet osservata l-ebda tendenza ċara lejn żieda fl-espniment sistemiku għal As^{III} , As^{V} , MMA^{V} jew DMA^{V} bi tnaqqis fil-livell ta' funzjoni epatika kif stmat mill-AUC ta' doża normalizzata (kull mg ta' doża).

Linearità/nuqqas ta' linearità

Fil-firxa totali ta' doża waħda ta' 7 sa 32 mg (mogħti bħala 0.15 mg/kg), l-esponiment sistemiku (AUC) jidher li huwa lineari. It-tnaqqis mill-koncentrazzjoni massima fil-plażma ta' As^{III} iseħħ f' mod bifażiku u huwa kkaratterizzat minn fażi ta' distribuzzjoni rapida fil-bidu segwita minn fażi ta' eliminazzjoni terminali aktar bil-mod. Wara l-ġħoti ta' 0.15 mg/kg fuq kors ta' kuljum (n=6) jew ta' darbtejn fil-ġimgha (n=3), kienet osservata akkumulazzjoni ta' madwar id-doppju ta' As^{III} meta mqabbel ma infużjoni waħda. Din l-akkumulazzjoni kienet kemmxejn aktar minn dak mistenni bbażat fuq riżultati ta' doża waħda.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studji limitati dwar it-tossicità fuq is-sistema riproduttiva ta' arsenic trioxide f'bhejjem jindikaw embrijutossicità u teratoġenicità (difetti ta' tubu newrali, anoftalmija u mikroftalmija) fid-doži mogħtija ta' minn 1 sa 10 darbiet id-doża klinika rakkomandata (mg/m²). Ma sarux studju tal-fertilità b'arsenic trioxide. Kompownds arseniċi jikkaġunaw aberrazzjonijiet kromosomali u trasformazzjonijiet morfoloġikali ta' ċelluli mammalġani *in vitro* u *in vivo*. Ma saru l-ebda studji formali dwar il-karċinoġenicità ta' arsenic trioxide. Imma, arsenic trioxide u kompownds oħra arseniċi inorganċi huma meqjusa bħala karkinoġenċi umani.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium hydroxide
Hydrochloric acid, ikkoncentrat (għall-aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuh:

3 snin

Wara l-ewwel ftuh:

Ladarba jinfetaħ il-prodott għandu jintuża immedjatament.

Wara d-dilwazzjoni

Kemm hu kimikament u fiżikament stabbli waqt l-użu ntweri għal 168 siegħa f'25 °C u f'2 °C sa 8 °C. Mill-lant mikrobioloġiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien u l-kondizzjonijiet tal-ħażna tal-mediċini li għadhom qed jintużaw jaqgħu fuq spallejn minn juża l-prodott u normalment m'għandhomx ikunu ta' aktar minn 24 siegħa f'2 °C - 8 °C, ħlief meta tkun saret id-dilwazzjoni taħt kondizzjonijiet kkontrollati u aseptiċi validati.

6.4 Prekawzzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni jew l-ewwel ftuh tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Kunjett tal-ħġieġ Tip 1 bla kulur u trasparenti ssigillat b'tapp tal-gomma griż tat-tip elastomeru mingħajr żejt tas-silika magħmul minn bromobutyl u sigill tal-aluminju b'tapp tal-plastik tat-tip flip-off li fih 10 ml ta' konċentrat.

Kull pakkett fih 1, 5 jew 10 kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Preparazzjoni ta' Arsenic trioxide Accord

It-teknika asettika għandha tiġi osservata b'mod strett f'kull hin meta jkun qed jiġi mmaniġġjat Arsenic trioxide Accord, peress li m'hemm l-ebda sustanza preservattiva.

Arsenic trioxide Accord irid ikun dilwit ma' 100 sa 250 mL ta' 50 mg/mL (5%) glucose soluzzjoni għall-injezzjoni jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride hekk kif jingibed mill-kunjett.

Għandhom jintużaw boroż tal-plastik mingħajr PVC. Dan huwa għall-użu ta' darba biss, u kull porzjon mhux użat ta' kull kunjett għandu jintrema kif suppost. Terfġhax porzjonijiet mhux użati għal għoti aktar tard.

Arsenic trioxide Accord m'għandux jithallat ma' jew jingħata b'mod konkomitanti fl-istess linja ġol-vina ma' prodotti mediċinali oħra.

Arsenic trioxide Accord għandu jingħata fil-vina fuq firxa ta' 1-2 sigħat. Il-perijodu ta' infużjoni għandu mnejn jittawwal sa 4 sigħat jekk ir-reazzjonijiet vażomotoriċi ikunu osservati. M'hemmx bżonn ta' kateter fil-vina ċentrali.

Is-soluzzjoni dilwita trid tkun ċara u bla kulur. Is-soluzzjonijiet parenterali kollha jridu jkunu spezzjonati viżwalment għall-frak u telf ta' kulur qabel ma jingħata. Tużax il-preparazzjoni jekk hemm fram.

Proċedura ta' kif għandu jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a planta,
08039 Barcelona,
Spanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1398/001 (pakkett ta' kunjett 1)
EU/1/19/1398/002 (pakkett ta' 5 kunjetti)
EU/1/19/1398/003 (pakkett ta' 10 kunjetti)

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: L-14 ta 'Novembru 2019

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,
95-200 Pabianice,
Il-Polonja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2)

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Arsenic trioxide Accord 1 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
arsenic trioxide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL wiehed fih 1 mg ta' arsenic trioxide

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sodium hydroxide
Hydrochloric acid, ikkonċentrat (għall-aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunnett 1 ta' 10 ml (10 mg/10 mL)
5 kunjetti ta' 10 ml (10 mg/10 ml)
10 kunjetti ta' 10 ml (10 mg/10 ml)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini. Għandu jintuża biss wara d-dilwizzjoni.
Jintuża darba waħda biss
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitossiku: immaniġġja b'kawtela

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a planta,
08039 Barcelona,
Spanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1398/001 (pakkett ta' kunjett 1)
EU/1/19/1398/002 (pakkett ta' 5 kunjetti)
EU/1/19/1398/003 (pakkett ta' 10 kunjetti)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN KUNJETT
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Arsenic trioxide Accord 1 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
arsenic trioxide
Użu IV wara d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

10 mg/10 mL

6. OHRAJN

Ċitotossiku

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Arsenic trioxide Accord 1 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni arsenic trioxide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Arsenic trioxide Accord u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Arsenic trioxide Accord
3. Kif jinghata Arsenic trioxide Accord
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Arsenic trioxide Accord
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Arsenic trioxide Accord u għalxiex jintuża

Arsenic trioxide Accord jintuża fil-każ ta' pazjenti adulti li jbatu minn lewkimja promijeloċitika akuta (APL) ta' riskju baxx sa intermedju ddijanostikata għall-ewwel darba, u f'pazjenti adulti, meta l-marda tagħhom ma tirrispondix għal terapija oħra. APL hi tip uniku ta' lewkimja mijelojdi, marda fejn ikun hemm ċelluli bojod abnormali fid-demm u ħruġ abnormali ta' demm u tbenġil.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Arsenic trioxide Accord

Arsenic trioxide Accord irid jinghata taħt is-superviżjoni ta' tabib li għandu esperjenza fit-trattament ta' lewkimji akuti.

M'għandekx tinghata Arsenic trioxide Accord

Jekk inti allergiku għal arsenic trioxide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Għandek tkellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tinghata Arsenic trioxide Accord, jekk

- għandek indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi.
- għandek problemi tal-fwied.

It-tabib tiegħek ser jiehu l-prekawzjonijiet li ġejjin:

- Se jsiru testijiet biex jiċċekkjaw l-ammont ta' potassium, magnesium, calcium u kreatinina fid-demm tiegħek qabel ma tinghata l-ewwel doża ta' Arsenic trioxide Accord.
- Għandu jsirlekk irrekordjar elettriku tal-qalb (elettrokardjogram ECG) qabel tinghata l-ewwel doża.
- Testijiet tad-demm (potassium, calcium, magnesium u funzjoni tal-fwied) għandhom jiġi rripetuti matul il-kura tiegħek b'Arsenic trioxide Accord.
- Barra minn dan, int ser tmur għall-elettrokardjogrammi darbtejn fil-ġimgħa.
- Jekk int tinsab f'riskju ta' certu tip ta' ritmu abnormali tal-qalb (eż. torsade de pointes jew titwil ta' QTc) qalbek ser tkun immonitorjata l-hin kollu.
- It-tabib tiegħek jista' jimmonitorja s-saħħa tiegħek matul u wara t-trattament, għaliex arsenic trioxide, is-sustanza attiva Arsenic trioxide Accord, tista' tikkawża tipi oħra ta' kanċer. Inti għandek tirrapporta sintomi u ċirkostanzi godda u eċċezzjonali kull meta tara t-tabib tiegħek.

- Segwitu tal-funzjonijiet konjittivi u ta' mobilità tiegħek jekk għandek riskju ta' defiċjenza ta' vitamina B1.

Tfal u adolexxenti

Arsenic trioxide Accord mhuwiex rakkomandat fi tfal u adolexxenti li għadhom m'għalqux 18-il sena.

Mediċini oħra u Arsenic trioxide Accord

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

B'mod partikolari għid lit-tabib tiegħek

- jekk qiegħed tieħu xi wieħed mid-diversi tipi ta' mediċini li jistgħu jikkawżaw bidla fir-ritmu tat-tahbit tal-qalb tiegħek. Dawn jinkludu:
 - xi tipi ta' mediċini kontra l-arritmija (mediċini wżati biex jiġi kkoreġut tahbit irregolari tal-qalb, eż. quinidine, amiodarone, sotalol, dofetilide)
 - mediċini għall-kura ta' psikożi (telf ta' kuntatt mar-realtà, eż. thioridazine)
 - mediċini għall-kura ta' dipressjoni (eż. amitriptyline)
 - xi tipi ta' mediċini għall-kura ta' infezzjonijiet batterjali (eż. erythromycin u sparfloxacin)
 - xi mediċini għall-kura ta' allergiji bħal hay fever, imsejha antistaminiċi (eż. terfenadine u astemizole)
 - kull mediċina li tikkawża tnaqqis ta' magnesium jew potassium fid-demm tiegħek (eż. amphotericin B)
 - cisapride (mediċina wżata biex tikkura ċertu problemi fl-istonku).
- L-effett ta' dawn il-mediċini fuq it-tahbit tal-qalb tiegħek jista' jaggrava permezz ta' Arsenic trioxide Accord. Għandek tkun ċert/ċerta li tgħid lit-tabib tiegħek dwar kull mediċina li qed tieħu.
- jekk qiegħed tieħu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċina li tista' taffettwa l-fwied tiegħek. Jekk m'intix ċert, uri l-flixxun jew il-pakkett lit-tabib tiegħek.

Arsenic trioxide Accord ma' ikel u xorb

M'hemmx restrizzjonijiet fuq l-ikel u x-xorb tiegħek waqt li tkun qed tieħu Arsenic trioxide Accord.

Tqala

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu xi mediċina.

Arsenic trioxide Accord għandu mnejn jagħmel ħsara fil-fetu meta jkun użat minn nisa tqal.

Jekk int tista' ssir tqila, int trid tieħu kontraċettivi effettivi waqt it-trattament b'Arsenic trioxide Accord u għal 6 xhur wara li jitlesta t-trattament.

Jekk inti tqila jew sirt tqila matul it-trattament b'Arsenic trioxide Accord, int trid titlob il-parir tat-tabib tiegħek.

L-irġiel għandhom jużaw ukoll kontraċettiv effettiv u jingħataw parir biex ma jnisslux tfal waqt li jkun qad jirċievu TRISENOX u għal 3 xhur wara li jitlesta t-trattament.

Treddigh

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu xi mediċina.

L-arseniku f'Arsenic trioxide Accord jgħaddi ġol-ħalib tas-sider.

Peress li Arsenic trioxide Accord jista' jagħmel ħsara lil trabi li qed jieħdu ż-żejża, treddax waqt li tkun qad tieħu Arsenic trioxide Accord u għal ġimgħatejn wara l-aħħar doża.

Sewqan u thaddim ta' magni

Arsenic trioxide Accord hu mistenni li ma jkollu l-ebda influwenza, jew influwenza negligibbli fuq il-ħila tiegħek li ssuq. Jekk int thoss xi problema jew thossok ma tiflaħx wara injezzjoni ta' Arsenic

trioxide Accord, int għandek tistenna sakemm is-sintomi jgħaddu qabel ma tibda ssuq jew tħaddem il-magni.

Arsenic trioxide Accord fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) għal kull doża. Dan ifisser li l-medicina hi essenzjalment “hielsa mis-sodium”.

3. Kif jingħata Arsenic trioxide Accord

Tul u frekwenza tal-kura

Pazjenti li jbatu minn lewkimja promijeloċitika akuta ddiġanjostikata għall-ewwel darba
It-tabib tiegħek ser jagħtik Arsenic trioxide Accord darba kuljum bħala infużjoni. Fl-ewwel ċiklu tiegħek ta' trattament, int għandek mnejn tkun ikkurat kuljum għal mhux aktar minn 60 gurnata jew sakemm it-tabib tiegħek jiddeċiedi li l-marda tiegħek qalbet għall-aħjar. Jekk il-marda tiegħek tirrispondi għal Arsenic trioxide Accord, int ser tingħata 4 ċikli ta' trattament addizzjonali. Kull ċiklu jikkonsisti minn 20 doża mogħtija 5 ijiem kull ġimgħa (segwiti minn jumejn ta' interuzzjoni) għal 4 ġimgħat segwiti minn 4 ġimgħat ta' interuzzjoni. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi eżattament kemm għandek tkompli tingħata t-terapija Arsenic trioxide Accord.

Pazjenti li jbatu minn lewkimja promijeloċitika akuta, li l-marda tagħhom ma rreagixxietx għal terapija oħrajn.

It-tabib tiegħek se jagħtik Arsenic trioxide Accord darba kuljum bħala infużjoni. Fl-ewwel ċiklu ta' trattament tiegħek inti għandek mnejn tkun ittrattat kuljum sa 50 gurnata l-iktar jew sakemm it-tabib tiegħek jiddetermina li l-marda tiegħek qalbet għall-aħjar. Jekk il-marda tiegħek tirrispondi għal Arsenic trioxide Accord, inti ser tingħata t-tieni ċiklu ta' trattament ta' 25 doża mogħtija 5 ijiem kull ġimgħa (segwiti minn jumejn ta' interuzzjoni) għal 5 ġimgħat. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi eżattament kemm għandek tkompli tingħata t-terapija Arsenic trioxide Accord.

Mod ta' kif u mnejn jingħata

Arsenic trioxide Accord irid jiġi dilwit b'soluzzjoni li jkun fiha glucose jew soluzzjoni li jkun fiha sodium chloride.

Arsenic trioxide Accord normalment jingħata minn tabib jew infermier. Jingħata bħala dripp (infużjoni) go vina fuq perijodu ta' minn siegħa sa sagħtejn, imma l-infużjoni għandha mnejn tieħu aktar żmien jekk ikun hemm effetti sekondarji bħal ħmura fil-wiċċ jew sturdament.

Arsenic trioxide Accord m'għandux jithallat ma', jew ikun infużat mill-istess tubu ma' medicini oħra.

Jekk it-tabib jew l-infermier tiegħek jagħtik Arsenic trioxide Accord aktar milli suppost

Int għandek mnejn ikollok konvulsjonijiet, indeboliment muskolari u konfużjoni. Jekk jiġri dan, it-trattament Arsenic trioxide Accord irid jitwaqqaf minnufih u t-tabib tiegħek ser jikkura d-doża eċċessiva arsenika.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib jew infermier/a tiegħek immedjatament jekk tinnota l-effetti sekondarji li ġejjin, għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kundizzjoni severa li tissejjah “sindrome ta' divrenzjar”, li tista' tkun fatali:

- diffikultà biex tiehu n-nifs
- sogħla
- uġiġh fis-sider
- deni

Għid lit-tabib jew infermier/a tiegħek immedjatement jekk tinnota wiehed jew aktar mill-effetti sekondarji li ġejjin, għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika:

- diffikultà biex tiehu n-nifs
- deni
- zieda f'daqqa fil-piż
- żamma tal-ilma
- hażin
- palpatazzjonijiet (taħbit qawwi tal-qalb li tista' thossu f'sidrek)

Waqt li tkun qed tingħata l-kura b' Arsenic trioxide Accord, int għandek mnejn thoss wiehed mir-reazzjonijiet li ġejjin:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw lil iktar minn persuna 1 minn kull 10):

- għeja kbira, uġiġh, deni, uġiġh ta' ras
- nawseja, rimettar, dijarea
- sturdament, uġiġh fil-muskoli, tmewwit jew tnefnim
- raxx jew hażin, zieda fil-livell ta' zokkor fid-demm, edema (nefha minhabba ammont eċċessiv ta' fluwidu),
- qtugħ ta' nifs, rata mgħaġla ta' taħbit tal-qalb, intraċċar anormali ta' ECG tal-qalb
- tnaqqas fil-livell tal-potassium jew magnesium fid-demm, testijiet tal-funzjoni tal-fwied li jagħtu riżultat mhux normali li jinkludu l-preżenza ta' bilirubina jew gamma-glutamyltransferase żejda fid-demm

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli tad-demm (plejtlits, ċelluli ħomor u/jew bojod tad-demm), zieda fiċ-ċelluli bojod tad-demm
- sirdat, zieda fil-piż
- deni minhabba infezzjoni u livelli baxx ta' ċelluli bojod tad-demm, infezzjoni b'herpes zoster
- uġiġh fis-sider, ħruġ ta' demm fil-pulmun, nuqqas ta' ossiġnu (livell baxx ta' ossiġnu), akkumulazzjoni ta' fluwidu madwar il-qalb jew il-pulmun, pressjoni tad-demm baxxa, ritmu mhux normali ta' taħbit tal-qalb
- aċċessjonijiet, uġiġh fil-ġogi jew fl-għadam, infjammazzjoni tal-vini jew l-arterji
- zieda fil-livell tas-sodium jew magnesium, ketoni fid-demm u fl-awrina (ketoacidożi), testijiet tal-funzjoni tal-kliwi li jagħtu riżultat mhux normali insuffiċjenza tal-kliwi
- uġiġh fl-istonku (fiż-żaqq)
- ħmura tal-ġilda, wiċċ minfuħ, vista mċajpra

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):

- infezzjoni fil-pulmun, infezzjoni fid-demm
- infjammazzjoni tal-pulmun li tikkawża wġiġh fis-sider u qtugħ ta' nifs, insuffiċjenza kardijaka
- deidratazzjoni (nixfa), konfużjoni
- mard ċerebrali (enċefalopatija, enċefalopatija ta' Wernicke) b'diversi manifestazzjonijiet inklużi diffikultajiet biex tuża idejk u saqajk, disturbi fid-diskors u konfużjoni

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Arsenic trioxide Accord

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunjett u l-kartuna.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Wara l-ewwel ftuh: Ladarba jinfetħ il-prodott għandu jintuża minnufih.

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali:

Kemm hu kimikament u fiżikament stabbli waqt l-użu ntwera għal 168 siegħa f'25 °C u f'2 °C sa 8 °C. Mil-lat mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax immedjatement, iż-żmien u l-kondizzjonijiet tal-hażna tal-mediċini li għadhom qed jintużaw jaqgħu fuq spallejn min juża l-prodott u normalment m'għandhomx ikunu ta' aktar minn 24 siegħa f'2 °C - 8 °C, hlief meta tkun saret id-dilwazzjoni taħt kondizzjonijiet ikkontrollati u azzettati validati.

Din il-mediċina m'għandhiex tintuża jekk tinnota xi frak jew jekk is-soluzzjoni ikun fiha telf fil-kulur.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Arsenic trioxide Accord

- Is-sustanza attiva hi arsenic trioxide. mL wieħed ta' konċentrat fih 1 m arsenic trioxide. Kunjett wieħed fih 10 mg ta' arsenic trioxide.
- Is-sustanzi l-oħra huma sodium hydroxide, hydrochloric acid ikkonċentrat (għall-aġġustament tal-pH) u ilma għal injezzjonijiet. Ara sezzjoni 2, "Arsenic trioxide Accord fih sodium".

Kif jidher Arsenic trioxide Accord u l-kontenut tal-pakkett

- Arsenic trioxide Accord hu konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Arsenic trioxide Accord jingħata f'kunjetti tal-ħġieġ bħala soluzzjoni konċentrata, sterili, ċara, bla kulur, milwima.

Kull kartuna fiha 1, 5 jew 10 kunjetti

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6a planta,

08039 Barcelona,

Spanja

Manifattur

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50,

95-200 Pabianice,

Il-Polonja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica Pharmaceutical S.A.

Tel: +30 210 7488 821

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

IT-TEKNIKA ASETTIKA TRID TIĠI OSSERVATA B'MOD STRETT F'KULL HIN META JKUN QED JIĠI MMANIĠĠJAT ARSENIC TRIOXIDE ACCORD, GĦAX M'HEMM L-EBDA SUSTANZA PRESERVATTIVA.

Dilwizzjoni ta' Arsenic trioxide Accord

Arsenic trioxide Accord irid jiġi dilwit qabel ma jingħata. Għandhom jiintużaw boroż tal-plastik mingħajr PVC.

L-istaff għandu jiġi mħarreġ biex jimmaniġġja u jiddilwi arsenic trioxide u għandu lbies protettiv adattat.

Dilwizzjoni: Dahhal b'attenzjoni l-labra ta' siringa ġol-kunjett mit-tapp tal-gomma u iġbed 'il fuq il-kontenut kollu. Arsenic trioxide Accord irid imbagħad jiġi dilwit immedjatement b'100 sa 250 mL ta' glucose 50 mg/mL (5%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni.

Porzjonijiet mhux użat ta' kull kunjett iridu jintremew kif suppost. Terfax kwalunkwe porzjonijiet mhux użati għal għoti iktar tard.

Użu ta' Arsenic trioxide Accord

Għall-użu ta' darba waħda biss. Arsenic trioxide Accord m'għandux jithallat ma' jew jingħata b'mod konkomitanti fl-istess linja ġol-vina ma' prodotti mediċinali ohra.

Arsenic trioxide Accord għandu jingħata fil-vina fuq firxa ta' 1-2 sigħat. Il-perijodu ta' infużjoni għandu mnejn jittawwal sa 4 sigħat jekk ir-reazzjonijiet vażomotoriċi ikunu osservati. M'hemmx bżonn ta' kateter fil-vina ċentrali.

Is-soluzzjoni dilwita trid tkun ċara u bla kulur. Is-soluzzjonijiet parenterali kollha jridu jkunu spezzjonati viżwalment għall-frak u telf ta' kulur qabel ma jingħata. Tużax il-preparazzjoni jekk hemm fram.

Wara d-dilwazzjoni fis-soluzzjoni fil-vina, Arsenic trioxide Accord hu kemikalment u fiżikament stabbli għal 168 siegħa f'25 °C f'temperaturi fil-frigġ (2-8 °C). Mill-lant mikrobioloġiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax immedjatement, il-hinijiet u l-kondizzjonijiet tal-ħażna tal-mediċini li għadhom qed jintużaw jaqgħu fuq spallejn minn już l-prodott u normalment m'għandhomx ikunu ta' aktar minn 24 siegħa f'2 - 8 °C, hlief meta tkun saret id-dilwazzjoni taħt kondizzjonijiet kkontrollati u aseptiċi validati.

Proċedura ta' kif għandu jintrema

Kull fdal tal-prodott mhux użat, kwalunkwe affarijiet li għamlu kuntatt mal-prodott jew skart li jibqa' wara l-użu għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.