

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL ta' konċentrat fih 1 mg ta' arsenic trioxide.

Kunnett wieħed ta' 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 (konċentrat sterili).

Soluzzjoni sterili, ċara, bla kulur, milwima, hielsa minn frak. Il-pH tas-soluzzjoni hija ta' 6.0-8.0.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Arsenic trioxide medac 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 ddijanostikata għall-ewwel darba (għadd ta' ċelluli bojod tad-demem, $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$) flimkien ma' all-*trans*-retinoic acid (ATRA)
- APL li tirkadi/refrattarja (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 α - *Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid-Receptor-alpha*).

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Arsenic trioxide medac 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.

APL ta' riskju baxx sa intermedju ddijanostikata għall-ewwel darba

Skeda tat-trattament ta' induzzjoni

Arsenic trioxide medac għandu jingħata għal-vina b'doża ta' 0.15 mg/kg/jum, mogħtija kuljum sakemm tinkiseb remissjoni kompleta (CR - *complete remission*). Jekk ma jkunx hemm CR sa jum 60, id-dożaġġ għandu jitwaqqaf.

Skeda ta' konsolidazzjoni

Arsenic trioxide medac għandu jingħata għal-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.

APL li tirkadi/refrattarja

Skeda tat-trattament ta' induzzjoni

Arsenic trioxide medac irid jinghata ġol-vina f'doża fissa ta' 0.15 mg/kg/jum mogħtija kuljum sakemm isseħħ CR (inqas minn 5% ta' ċelluli primittivi preżenti fil-mudullun ċellulari tal-ġhadma bl-ebda xhieda ta' ċelluli lewkimatiċi). Jekk CR ma tkunx seħħet sa jum 50, id-dożaġġ għandu jitwaqqaf.

Skeda ta' konsolidazzjoni

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

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

It-trattament b'Arsenic trioxide medac għandu jkun interrott temporanjament qabel it-tmiem skedat tat-terapija f'kwalunkwe hin meta t-tossiċità grad 3 jew oġġla skond il-kriterji tat-tossiċità komuni (CTC - *common toxicity criteria*) tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer tkun innotata u meqjusa li hi possibbilment marbuta mat-trattament b'Arsenic trioxide medac. Pazjenti li ħassew dawn ir-reazzjonijiet li huma meqjusa li huma marbuta mat-trattament b'Arsenic trioxide medac iridu jerġġu 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 jerġa' jibda f'50% tad-doża preċedenti ta' kuljum. Jekk l-episodju tossiku ma jerġax jiġri fi żmien 7 ijiem minn meta jerġa' jibda t-trattament bir-rata mnaqqsa, id-doża ta' kuljum tista' terġa' tiżdied għall-100% tad-doża oriġinali. Pazjenti m'għandhomx jinghataw aktar trattament jekk jesperjenzaw rikorrenza tat-tossiċità.

Għal anomalitajiet tal-elettrokardjogramma (ECG - *electrocardiogram*), 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 medac, attenzjoni hija rakkomandata fl-użu ta' Arsenic trioxide medac 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, attenzjoni hija rakkomandata fl-użu ta' Arsenic trioxide medac f'pazjenti b'indeboliment renali.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Arsenic trioxide medac 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 jinghata

Arsenic trioxide medac għandu jinghata 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. Il-pazjenti jridu jinżammu l-isptar fil-bidu tat-trattament minhabba s-sintomi tal-marda u biex niżguraw li jkun hemm monitoraġġ adegwat.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pazjenti APL li mhux klinikament stabbli huma aktar u aktar fir-riskju u ser ikollhom bżonn ta' monitoraġġ ta' spiss tal-livelli ta' elektroliti 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 ttrattati b'arsenic trioxide kellhom sintomi simili għas-sindrome magħruf bħala lewkimja promijeloċitika akuta-aċida-retinojka (RA-APL - retinoic-acid-acute promyelocytic leukaemia) jew sindrome ta' divrenzjar ta' APL, kkaratterizzat minn deni, qtugħ ta' nifs, żjieda fil-piż, infiltrati pulmonari u effużjonijiet plewrali jew perikardjali, ma' jew mingħajr il-lewkoċiti. Dan is-sindrome jista' jkun fatali. F'pazjenti b'APL iddijanostikata għall-ewwel darba ttrattati b'arsenic trioxide u ATRA, kien osservat sindrome ta' divrenzjar ta' APL f'19% inklużi 5 każijiet severi. Malli jidhru l-ewwel sinjali li jistgħu jissuġġerixxu s-sindrome (deni, qtugħ ta' nifs u/jew żjieda fil-piż, każi awskultatori abnormali fis-sider jew abnormalitajiet radjografiċi mingħajr spjegazzjoni), it-trattament b'Arsenic trioxide medac għandu jitwaqqaf temporanjament u għandhom jingħataw minnufih dozi għoljin ta' steroidi (10 mg ta' dexamethasone ġol-vina darbtejn kuljum) hu x'inhu l-għadd tal-lewkoċiti u jtkomplew sa tal-anqas 3 ijiem jew aktar sakemm is-sinjali u sintomi jonqsu. Jekk ikun ġustifikat/mehtieg klinikament, hija rakkomandata wkoll terapija diuretika fl-istess waqt. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti ma jinhtigux waqfien permanenti tat-terapija b'Arsenic trioxide medac matul it-trattament tas-sindrome ta' divrenzjar ta' APL. Malli jkun naqsu s-sinjali u s-sintomi, it-trattament b'Arsenic trioxide medac jista' jtkompla b'50% tad-doża ta' qabel matul l-ewwel 7 ijiem. Sussekwentement, jekk ma jkunx hemm aggravar tat-tossiċità ta' qabel, Arsenic trioxide medac jista' jtkompla b'dożaġġ shih. Jekk jerġgħu jfiġġu s-sintomi, Arsenic trioxide medac 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 medac 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-għoti taż-żewġ steroidi u l-kimoterapija matul it-trattament tas-sindrome ta' attivazzjoni tal-lewkoċiti minhabba Arsenic trioxide medac. L-esperjenza wara tqeghid fis-suq tissuġġerixxi li sindrome simili għandu mnejn isehh f'pazjenti b'tipi oħra ta' malinnjetà. Il-monitoraġġ u l-immaniġġjar ta' dawn il-pazjenti għandu jsir kif inhu deskritt hawn fuq.

Abnormalitajiet fl-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 jżied ir-riskju tat-titwil tal-QT. Ir-riskju tat-torsade de pointes hu marbut ma' kemm ikun it-titwil tal-QT, l-għoti konkomitanti tal-prodotti mediċinali li jtawwlu 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-għoti ta' djuretiċi li jnaqqsu l-potassju, amphotericin B jew kondizzjonijiet oħra li

jikkagunaw ipokalimja jew ipomanjesimja. Fi studji kliniċi, f'ambjent ta' rkadar/refrattarju, 40% tal-pazjenti li kienu trattati 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 għall-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 tingħata t-terapija b'Arsenic trioxide medac, irid isir 12-lead ECG u l-elettroliti fis-serum (potassium, calcium, u magnesium) u l-kreatinina jridu jkunu assessjati, anormalitajiet ta' elettroliti li diġà kienu jeżistu jridu jkunu 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 jkunu monitorjati b'monitoraġġ kontinwu kardijaku (ECG). Fil-każ ta' QTc akbar minn 500 msec, il-miżuri korrettivi jridu jintemmu u l-QTc jerga' jkun assessjat b'ECG serjali u, jekk disponibbli, għandu jiġi mfittex parir ta' speċjalista qabel ma wieħed jara jekk għandux jintuża Arsenic trioxide medac. Matul it-terapija b'Arsenic trioxide medac, il-konċentrazzjonijiet tal-potassju 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 jerggħu jiġu assessjati u għandha tittiehed minnufih azzjoni biex il-fatturi konkomitanti tar-riskju ikunu kkoreġuti, jekk hemm, waqt lir-riskju/benefiċċju tal-kontinwazzjoni kontra s-sospensjoni tat-terapija b'Arsenic trioxide medac għandu jkun meqjus. Jekk sinkopu, il-qalb tibda tħabbat mgħaġġel jew b'mod irregolari, il-pazjent għandu jintbagħat l-isptar u jkun monitorjat il-hin kollu, l-elettroliti fis-serum għandhom ikunu assessjati, it-terapija b'Arsenic trioxide medac għandha titwaqqaf temporanjament sakemm l-intervall QTc jerga' jinżel taħt il-460 msec, l-abnormalitajiet elettrolitiċi ikun ikkoreġuti, 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 issehh titwil tal-QTc fi żmien 7 ijiem mill-bidu mill-ġdid tat-trattament bid-doża mnaqqsa, it-trattament b'Arsenic trioxide medac jista' jitkompla b'0.11 mg/kg ta' piż tal-ġisem kuljum għat-tieni ġimgħa. Id-doża ta' kuljum tista' terġa tigi miżjuda għal 100% tad-doża oriġinali jekk ma jsehhx titwil. M'hemm l-ebda tagħrif dwar l-effett ta' arsenic trioxide fuq l-intervall QTc matul l-infużjoni. Għandhom jittiehdu ECGs darbtejn fil-ġimgħa, u aktar ta' spiss għall-pazjenti li mhumiex klinikament stabbli, matul l-induzzjoni u l-konsolidazzjoni.

Epatotossicità (grad 3 jew akbar)

F'pazjenti ddijanostikati 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 medac għandu jitwaqqaf qabel it-tmiem skedat tat-terapija kull meta tigi osservata epatotossicità ta' grad 3 jew akbar fuq is-CTC. 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 medac 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 medac għandu jitkompla b'doża shiħa. Jekk jerga' jkun hemm epatotossicità, Arsenic trioxide medac għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Ittardjar u modifikazzjoni tad-doża

It-trattament b'Arsenic trioxide medac għandu jkun interrott temporanjament qabel it-tmiem skedat tat-terapija f'kwalunkwe hin meta t-tossicità grad 3 jew oghla skond is-CTC tal-Istitut Nazzjonali tal-

Kanċer tkun innotata u ġġudikata li hi probabbli marbuta mat-trattament b' Arsenic trioxide medac. (ara sezzjoni 4.2).

Testijiet fil-laboratorju

Il-livelli ta' elettroliti u tal-glicemija tal-pazjent, flimkien mat-testijiet tal-parametri ematoloġiċi, epatiċi, renali u tal-koagulazzjoni jridu jkunu monitorjati tal-anqas darbtejn fil-ġimgħa, u aktar ta' spiss fil-każ ta' pazjenti li klinikament mhumiex 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 medac f'pazjenti b'indeboliment renali. L-esperjenza f'pazjenti b'indeboliment renali sever mhux suffiċjenti biex jiġi determinat jekk hux meħtieġ aġġustament fid-doża.

L-użu ta' Arsenic trioxide medac 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 medac 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 medac 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 jidhri li kien hemm rabta bejn il-kownts tal-linjabazi taċ-ċelluli bojod fid-dem (WBC) u l-iżvilupp ta' iperleukoċitożi u l-anqas ma jidher li kien hemm korrelazzjoni bejn l-ġhadd tal-linjabazi tal-WBC u l-ogħla kownts tal-WBC. L-Iperleukoċitożi qatt ma kienet ittrattata b'kimoterapija addizzjonali u riżolta meta kompli jintuża arsenic trioxide. L-ġhadd 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 wiehed li kellu ġhadd ta' WBC ta' $22 \times 10^3/\mu\text{L}$ matul il-konsolidazzjoni. Għoxrin pazjent (50%) b' APL li tirkadi/refrattarja esperjenzaw lewkoċitożi; imma, fil-każ ta' dawn il-pazjenti kollha, il-kownts WBC kienu qed jonqsu jew kienu reġġu saru normali sa meta r-remissjoni tal-mudullun tal-ġhadma u l-kemoterapija ċitotossika jew il-lewkofereżi 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-ġhadd 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 medac, 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 jinbada 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 medac u prodotti mediċinali terapewtiċi oħra.

Prodotti mediċinali magħrufa li jikkawżaw titwil tal-intervall QT/QTc, ipokalimja 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 ipokalimja jew ipomanjesimja, bħal ngħidu aħna djuretici jew amphotericin B, għandhom mnejn ikollhom riskju oġġla ta' torsade de pointes. Wiehed irid joqgħod attent meta Arsenic trioxide medac jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li huma magħrufa li jikkawżaw titwil tal-intervall QT/QTc bħal ngħidu aħna antibijotiċi makrolidi, l-antipsychotic thioridazine, jew prodotti mediċinali magħrufa li jikkawżaw ipokalimja jew ipomanjesimja. Tagħrif iehor 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 jseħħu effetti epatotossiċi, attenzjoni hija rakkomandata meta Arsenic trioxide medac 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 medac 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'Artenic trioxide medac 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 jkunu qed jirċievu Arsenic trioxide medac u għal 3 xhur wara li jitlesta t-trattament.

Tqala

Hemm taghrif li juri li l-arsenic trioxide hu embrijutossiku u teratoġeniku fi studju f'animali (ara sezzjoni 5.3). M'hemmx studji fuq nisa tqal li jużaw Arsenic trioxide medac. 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.

Treddiġh

Arsenic huwa eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Peress li hemm potenzjal ta' reazzjonijiet avversi serji fi tfal li qegħdin jiġu mreddgħin kaġun ta' Arsenic trioxide medac, it-treddiġh għandu jitwaqqaf qabel u matul l-ġhoti u għal ġimghatejn wara l-aħħar doża.

Fertilità

Ma saru l-ebda studji kliniċi u/jew studji li mhumix kliniċi dwar il-fertilità b'Arсенic trioxide medac.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Arsenic trioxide medac m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Reazzjonijiet avversi relatati ta' Grad 3 u 4 CTC seħħu 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, newtropenija, u żjieda fl-alanine amino transferase (ALT). 50% tal-pazjenti bil-APL li tirkadi/refrattarja kellhom il-lewkoċitożi, 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 (3), lewkoċitożi (3), intervall QT imtawwal (4, 1 b'torsade de pointes), fibrillazzjoni atriġali/tferfir mgħaġġel atriġali (1), iperglicemija (2) u varjetà ta' reazzjonijiet avversi serji marbutin ma' emorraġija, infezzjonijiet, uġiġh, 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 jittoleraw 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' nuqqas ta' inferjorità u multiċentrika ta' fażi 3, li qabblat 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, tromboċitopenija, newtropenija u titwil fil-QTc, ġew osservati f'pazjenti ttrattati b'arsenic trioxide.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu rrapportati fi provi kliniċi u/jew wara it-tqeghid fis-suq tal-medicina f'pazjenti b'APL li tkun għadha kif ġiet iddijanostikata u li tirkadi/refrattarja. L-effetti mhux mixtieqa huma elenkati fit-tabella 2 hawn taht bħala t-terminu ppreferut tal-MedDRA skont il-klassi tas-sistema tal-organi u l-frekwenzi osservati waqt il-provi kliniċi b'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 dawk li huma inqas serji jidhru l-ewwel.

Tabella 2

	Il-grad i kollha	Gradi ≥ 3
Infazzjonijiet u infestazzjonijiet		
Herpes zoster	Komuni	Mhux magħruf
Sepsis	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Pnewmonja	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		
Newtropenija bid-deni	Komuni	Komuni
Lewkoċitozi	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 ħafna	Komuni ħafna
Ipokalemija	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Ipermanjesimja	Komuni ħafna	Komuni
Ipernatremija	Komuni	Komuni
Ketoacidozi	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 ħafna	Komuni
Sturdament	Komuni ħafna	Mhux magħruf
Ugħigh ta' ras	Komuni ħafna	Mhux magħruf
Konvulżjoni	Komuni	Mhux magħruf
Enċefalopatija, enċefalopatija ta' Wernicke	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Disturbi fl-għajnejn		
Vista mċajpra	Komuni	Mhux magħruf
Disturbi fil-qalb		
Takikardija	Komuni ħafna	Komuni
Effużjoni perikardjali	Komuni	Komuni

	Il-grad i kollha	Gradi ≥ 3
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 hafna	Komuni hafna
Qtugħ ta' nifs	Komuni hafna	Komuni
Nuqqas ta' ossiġnu	Komuni	Komuni
Effużjoni plewrali	Komuni	Komuni
Ugħigh plewritiku	Komuni	Komuni
Emorraġija alveolari pulmonari	Komuni	Komuni
Pnewmonite	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Disturbi gastro-intestinali		
Dijarea	Komuni hafna	Komuni
Rimettar	Komuni hafna	Mhux magħruf
Nawseja	Komuni hafna	Mhux magħruf
Ugħigh addominali	Komuni	Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		
Ħakk tal-ġilda	Komuni hafna	Mhux magħruf
Raxx	Komuni hafna	Mhux magħruf
Eritema	Komuni	Komuni
Edema tal-wieċ	Komuni	Mhux magħruf
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi u tal-ghadam		
Mijalgja	Komuni hafna	Komuni
Artralġja	Komuni	Komuni
Ugħigh 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 hafna	Komuni
Ugħigh	Komuni hafna	Komuni
Għeja kbira	Komuni hafna	Mhux magħruf
Edema	Komuni hafna	Mhux magħruf
Ugħigh fis-sider	Komuni	Komuni
Sirdat	Komuni	Mhux magħruf
Investigazzjonijiet		
Żieda f'alanine aminotransferase	Komuni hafna	Komuni
Żieda f'aspartate amino transferase	Komuni hafna	Komuni
Titwil tal-QT fl-elettrokardjogramm	Komuni hafna	Komuni
Iperbilirubinemija	Komuni	Komuni
Żieda fil-kreatinina tad-demmm	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 rċewew 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, żjieda 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/ μl . L-għadd ta' WBC ma kinux jikkorrelaw mal-iżvilupp ta' lewkoċitożi meta ġew studjati, u l-kownts WBC matul it-terapija ta' konsolidazzjoni ma' kinux għolja daqs dawq ta' meta saru l-induzzjoni. F'dawn l-istudji, il-lewkoċitożi ma kinitx ittrattata permezz ta' prodotti mediċinali kemoterapewtiċi. Il-prodotti mediċinali li jintużaw biex ibaxxu l-għadd ta' ċelluli bojod fid-demem spiss jiggravaw it-tossicitajiet aktar serji li huma assoċjati ma' lewkoċitożi, u l-ebda metodu standard ma nstab li hu effettiv. Pazjent wiehed li kien ittrattat skond programm tal-użu b'kompazzjoni miet minn infart ċerebrali minhabba il-lewkoċitożi wara t-trattament bil-prodotti mediċinali kemoterapewtiċi biex ibaxxu l-għadd 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 hafna (>10%), li hi konsistenti ma' mortalità bikrija rrapportata fil-literatura.

F'pazjenti ddijanostikati 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, bhas-sindrome ta' retinoic acid, kienet irrappurtata wkoll għat-trattament ta' tumuri malinni minbarra APL b'arsenic trioxide.

Titwil tal-intervall QT

Arsenic trioxide jista' jikkaġuna titwil tal-intervall QT (ara sezzjoni 4.4). It-titwil tal-QT tista' twassal 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-għoti 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-għoti ta' djuretiċi li jnaqqsu l-potassju, jew kondizzjonijiet ohra 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 ddijanostikati 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, kkaratterizzata 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 din ir-reazzjoni avversa u wiehed minnhom kompli u ngħata 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.

Epatossicità (grad 3-4)

F'pazjenti ddijanostikati 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' twaqquf temporanju ta' arsenic trioxide, ATRA jew it-tnejn li huma (ara sezzjoni 4.4).

Tossiċità ematoloġika u gastro-intestinali

F'pazjenti ddijanostikati għall-ewwel darba, b'APL ta' riskju baxx sa intermedju, sehhew tossiċità gastro-intestinali, newtopenija ta' grad 3-4 u tromboċitopenija ta' grad 3 jew 4, madankollu, dawn i 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 imniżżla 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 medac 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 wiehded irid iqies il-valuri tal-laboratorju tal-arseniku fl-awrina. Fil-każ ta' pazjenti li ma jistgħux jieħdu l-prodott mediċinali orali, wiehded 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-ġhoti 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, wiehded 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 medac mhux kompletament mifhum. Arsenic trioxide jikkawża tibdil morfoloġiku u frammentazzjoni 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 tal-proteina tal-fużjoni ta' PML/RAR α .

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 qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' arsenic trioxide flimkien ma' ATRA ma' dawg ta' ATRA+kimoterapija (eż., idarubicin u mitoxantrone) (Studju APL0406). Kienu inkluzi pazjenti b'APL iddijanostikata għall-

ewwel darba kkonfermata bil-preżenza ta' t(15; 17) jew PML/RAR α b'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-ECG (sindrome kongenitali ta' QT twil, storja jew preżenza ta' takiarritmija ventrikolari jew atrijali sinifikanti, brakikardija relattiva klinikament sinifikanti (<50 taħbita fil-minuta), QTc >450 millisekonda fl-iskrinjar bl-ECG, *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 irċewew 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 ingħata 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 rċewew 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 rċewew 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'ohra 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 rċewew 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-riżultati 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% għad-differenza, 2-22 punti perċentwali	p<0.001 għal nuqqas ta' inferjorità p=0.02 għal superjorità ta' ATRA+arsenic trioxide
Remissjoni ematologika 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 promijelocitika akuta; ATRA = all-trans-retinoic acid

APL li tirkadi/refrattarja

Arsenic trioxide ġie investigat f' 52 pazjent APL, li qabel kienu ttrattati bil-anthracycline u reġimen ta' retinoid, f' żewġ studji open-label, single-arm, mhux komparattivi. Wiehed minnhom kien kliniku ta' investigatur (n = 12) u l-iehor kien multiċentriku, studju ta' 9 istituzzjoni (n = 40). Pazjenti tal-ewwel studju ngħataw doża medjana ta' 0.16 mg/kg/jum ta' arsenic trioxide (bejn 0.06 sa 0.20 mg/kg/jum) u pazjenti fl-istudju multiċentriku ngħataw doża fissa ta' 0.15 mg/kg/jum. Arsenic trioxide kien mogħti ġol-vina fuq firxa ta' minn 1 sa 2 sagħtejn sakemm il-mudullun tal-għadma kien ħieles miċ-ċelluli lewkemiċi, sa massimu ta' 60 ġurnata. Pazjenti li kellhom CR, ngħataw terapija ta' konsolidazzjoni b'arsenic trioxide għal 25 doża addizzjonali fuq firxa ta' perijodu ta' 5 ġimghat. It-terapija ta' konsolidazzjoni bdiet 6 ġimghat (firxa, 3-8) wara l-induzzjoni fl-uniku studju istituzzjonali u 4 ġimghat (firxa, 3-6) fl-istudju multiċentriku. CR kienet definita bħala n-nuqqas ta' ċelluli lewkemiċi viżibbli fil-mudullun tal-għadma u rkupru periferali tal-plejtlits u lewkoċiti.

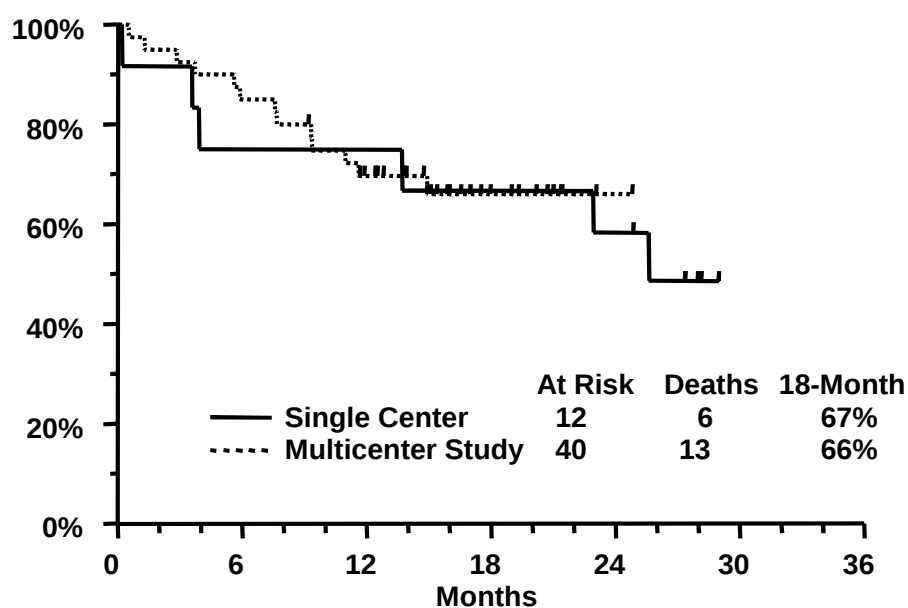
Pazjenti fl-istudju ċentriku uniku kellhom rikaduta wara 1-6 ir-reġimeni ta' terapija ta' qabel u 2 pazjenti kellhom rikaduta wara t-trapjant taċ-ċelluli staminali. Pazjenti fl-istudju multiċentriku kellhom rikaduta wara 1-4 ir-reġimeni ta' terapija ta' qabel u 5 pazjenti kellhom rikaduta wara t-trapjant 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/jum (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 ittrattat/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' CR 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.

Ċitoġenetiċi wara terapija b'arsenic trioxide

Tabella 5

	Studju pilota ta' ċentru uniku N ma' KR=11	Studju multiċentriku N ma' KR=34
Ċitoġenetiċi Konvenzjonali [t(15;17)]		
Assenti	8 (73%)	31 (91%)
Preżenti	1 (9%)	0%
Ma jistgħux ikunu stmati	2 (18%)	3 (9%)
RT-PCR għal PML/RAR α		
Negattivi	8 (73%)	27 (79%)
Pożittivi	3 (27%)	4 (12%)
Ma jistgħux jkunu stimati	0	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) ittrattati b'arsenic trioxide fid-doża rakkomandata ta' 0.15 mg/kg/jum, 5 pazjenti kisbu rispons shih (ara sezzjoni 4.2).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

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-koncentrazzjoni fil-plażma ta' As^{III} tonqos mill-koncentrazzjoni 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 hafif (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 żjieda fit-tossicità.

Indeboliment epatiku

Tagħrif farmakokinetiku minn pazjenti b'karċinoma epatoċellulari b'indeboliment epatiku hafif 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 żjieda fl-espniment sistemiku għal As^{III} , As^V , MMA^V jew DMA^V bi tnaqqis fil-livell ta' funzjoni epatika kif stmat mill-erja taħt il-kurva (AUC – *area under the curve*) 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-espniment sistemiku (AUC) jidher li huwa lineari. It-tnaqqis mill-koncentrazzjoni massima fil-plażma ta' As^{III} iseħħ f'mod bifaziku 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-ġimgħa (n = 3), kienet osservata akkumulazzjoni ta' madwar id-doppju ta' As^{III} meta mqabbel ma infużjoni waħda. Din l-akkumulazzjoni kienet kemmxjejn 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 dwar il-fertilità b'Arсенic trioxide medac. Komposti arseniċi jikkagunaw 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 inorganici huma meqjusa bħala karkinoġenici umani.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium hydroxide
Hydrochloric acid (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 dawg imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett magħluq

Tliet snin.

Wara li jinfetaħ għall-ewwel darba

Ladarba jinfetaħ il-prodott għandu jintuża minnufih.

Wara d-dilwizzjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu intweriet għal 48 siegħa f'temperatura ta' 30 °C u għal 72 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C). Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien u l-kondizzjonijiet tal-ħażna tal-mediċini li għadhom qed jintużaw huma r-responsabbiltà ta' min juża l-prodott u normalment m'għandhomx ikunu ta' aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C-8 °C, ħlief meta id-dilwazzjoni tkun saret taħt kondizzjonijiet kkontrollati u aseptiċi validati.

6.4 Prekawzzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

10 mL ta' konċentrat f'kunjett tal-ħġieġ ċar tat-tip I b'tapp tal-gomma chlorobutyl, kisja tal-aluminju u buttuna *flip-off* tal-plastik. Kull pakkett fih 10 kunjetti.

6.6 Prekawzzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Preparazzjoni ta' Arsenic trioxide medac

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

Arsenic trioxide medac 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.

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

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 jingħataw. Tużax il-preparazzjoni jekk hemm fram.

Proċedura ta' kif għandu jintrema

Arsenic trioxide medac huwa għall-użu ta' darba biss u kull porzjon mhux użat ta' kull kunjett għandu jintrema kif suppost. Terfghax porzjonijiet mhux użati għal għoti aktar tard.

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

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

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Il-Ġermanja

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

EU/1/20/1475/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 Settembru 2020
Data tal-aħħar tiġdid: 17 Lulju 2025

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://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 MEDICINALI**

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

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Il-Ġermanja

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 aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs 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 aġġornament 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)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat 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 (farmakoviġilanza 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 medac 1 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
arsenic trioxide

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

mL wiehed fih 1 mg ta' arsenic trioxide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sodium hydroxide, hydrochloric acid, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
10 kunjetti ta' 10 mL (10 mg/10 mL)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini wara d-dilwizzjoni. Jintuża darba wahda 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

JIS

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Il-Ġermanja

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

EU/1/20/1475/001

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 U MNEJN GHANDU JINGHATA

Arsenic trioxide medac 1 mg/mL konċentrat sterili
arsenic trioxide
Użu IV wara d-dilwizzjoni.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Użah darba waħda biss.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

10 mg/10 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel 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-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Arsenic trioxide medac u għalxiex jintuża

Arsenic trioxide medac fih is-sustanza attiva arsenic trioxide li huwa mediċina kontra l-kanċer. Il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' Arsenic trioxide medac mhuwiex mifhum kompletament.

Arsenic trioxide medac jintuża f'pazjenti adulti li jbatu minn lewkimja promijeloċitika akuta (APL - *acute promyelocytic leukaemia*) 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-demem u hrug abnormali ta' demem u tbengil.

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

Jekk jogħġbok għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, inkluzi mediċini miksuba mingħajr riċetta.

Mhux ser tinghata Arsenic trioxide medac

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

Twissijiet u prekawżjonijiet

Għandek tkellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tinghata Arsenic trioxide medac, jekk

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

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

- Se jsiru testijiet biex jiċċekkjaw l-ammont ta' potassium, magnesium, calcium u kreatinina fid-demem tiegħek qabel ma tinghata l-ewwel doża ta' Arsenic trioxide medac.
- Għandu jsirlekk irrekordjar elettriku tal-qalb (elektrokardjogram, ECG) qabel tinghata l-ewwel doża.
- Testijiet tad-demem (potassium, calcium, funzjoni tal-fwied) għandhom jiġi rripetuti matul it-trattament tiegħek b'Arsenic trioxide medac.
- Barra minn dan, int ser tmur għall-elektrokardjogrammi 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 f' Arsenic trioxide medac, 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 medac mhuwiex rakkomandat fi tfal u adolexxenti li għadhom m'għalqux 18-il sena.

Mediċini oħra u Arsenic trioxide medac

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

B'mod partikolari għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek

- jekk qiegħed tiehu xi wiehed 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 għat-trattament ta' psikożi (telf ta' kuntatt mar-realtà, eż. thioridazine)
 - mediċini għat-trattament ta' depressjoni (eż. amitriptyline)
 - xi tipi ta' mediċini għat-trattament ta' infezzjonijiet batterjali (eż. erythromycin u sparfloxacin)
 - xi mediċini għat-trattament ta' allergiji bħal hayfever, imsejha antistaminiċi (eż. terfenadine u astemizole)
 - kull mediċina li tikkawża tnaqqis ta' magnesium jew potassium fid-demem tiegħek (eż. amphotericin B)
 - cisapride (mediċina wżata biex tittratta ċertu problemi fl-istonku).
- L-effett ta' dawn il-mediċini fuq it-tahbit tal-qalb tiegħek jista' jaggrava permezz ta' Arsenic trioxide medac. Għandek tkun ċert/ċerta li tghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek dwar kull mediċina li qed tiehu.
- jekk qiegħed tiehu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċina li tista' taffettwa l-fwied tiegħek. Jekk m'intix ċert, uri l-flixxkun jew il-pakkett lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Arsenic trioxide medac ma' ikel u xorb

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

Tqala

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

Arsenic trioxide medac għandu mnejn jagħmel hsara fil-fetu meta jkun użat minn nisa tqal.

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

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

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

Treddigh

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

L-arseniku f' Arsenic trioxide medac jgħaddi għol-halib tas-sider.

Peress li Arsenic trioxide medac jista' jagħmel hsara lil tfal li qegħdin jiġu mreddghin, treddax waqt li tkun qed tiehu Arsenic trioxide medac u għal ġimghatejn wara l-aħħar doża.

Sewqan u thaddim ta' magni

Arsenic trioxide medac 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 tiflahx wara injezzjoni ta' Arsenic

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

Arsenic trioxide medac fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif jintuza Arsenic trioxide medac

Arsenic trioxide medac irid jingħata taħt is-sopervizjoni ta' tabib li għandu esperjenza fit-trattament ta' lewkimji akuti.

Tul u frekwenza tat-trattament

Pazjenti li jbatu minn lewkimja promijeloċitika akuta ddijanjożtika għall-ewwel darba

It-tabib tiegħek ser jagħtik Arsenic trioxide medac darba kuljum bħala infużjoni. Fl-ewwel ċiklu tiegħek ta' trattament, int għandek mnejn tkun ittrattat 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 medac, int ser tingħata erba' ċikli ta' trattament addizzjonali ta' 20 doża mogħtija 5 ijiem kull ġimgha (segwiti minn jumejn ta' interuzzjoni) għal 4 ġimghat segwiti minn 4 ġimghat ta' interuzzjoni. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi eżattament kemm għandek tkompli tingħata t-terapija b' Arsenic trioxide medac.

Pazjenti li jbatu minn lewkimja promijeloċitika akuta, li l-marda tagħhom ma rreaġixxietx għal terapiji oħrajn

It-tabib tiegħek se jagħtik Arsenic trioxide medac 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 medac, inti ser tingħata t-tieni ċiklu ta' trattament ta' 25 doża mogħtija 5 ijiem kull ġimgha (segwiti minn jumejn ta' interuzzjoni) għal 5 ġimghat. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi eżattament kemm għandek tkompli tingħata t-terapija b' Arsenic trioxide medac.

Mod ta' kif u mnejn jingħata

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

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

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

Jekk tingħata Arsenic trioxide medac aktar milli suppost

Int għandek mnejn ikollok konvulsjonijiet, indeboliment muskolari u konfużjoni. Jekk jiġri dan, it-trattament b' Arsenic trioxide medac irid jitwaqqaf minnufih u t-tabib tiegħek ser jittratta d-doża eċċessiva arsenika.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Ghid lit-tabib jew infermier/a tieghek 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
- uġiġħ fis-sider
- deni

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

- diffikultà biex tiehu n-nifs
- deni
- żieda f'daqqa fil-piż
- żamma tal-ilma
- ħass ħażin
- palpitatazzjonijiet (taħbit qawwi tal-qalb li tista' thossu f'sidrek)

Waqt li tkun qed tinghata trattament b'Arsenic trioxide medac, int għandek mnejn thoss wiehed mir-reazzjonijiet li ġejjin:

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

- għeja kbira, uġiġħ, deni, uġiġħ ta' ras
- nawseja, rimettar, dijarea
- sturdament, uġiġħ fil-muskoli, tmewwit jew tmemnim
- raxx jew ħakk, żieda fil-livell ta' zokkor fid-demm, edema (nefha minħabba 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), żieda fiċ-ċelluli bojod tad-demm
- sirdat, żieda fil-piż
- deni minħabba infezzjoni u livelli baxx ta' ċelluli bojod tad-demm, infezzjoni b'herpes zoster
- uġiġħ 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, uġiġħ fil-gogi jew fl-għadam, infjammazzjoni tal-vini jew l-arterji
- żieda 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
- uġiġħ 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 wġiġħ fis-sider u qtugħ ta' nifs, insuffiċjenza kardijaka
- deidratazzjoni (nixfa), konfużjoni

- mard ċerebrali (enċefalopatija, enċefalopatija ta' Wernicke) b'diversi manifestazzjonijiet inklużi diffikultajiet biex tuża idej u saqajk, disturbi fid-diskors u konfużjoni

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar 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 taħžen Arsenic trioxide medac

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

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunnett u l-kartuna. Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

Ladarba jinfetaħ il-prodott għandu jintuża minnufih.

Wara d-dilwazzjoni, jekk ma jintużax minnufih, il-hinijiet u l-kondizzjonijiet tal-hażna tal-medicini huma r-responsabbiltà tat-tabib tiegħek u normalment ma jkunux ta' aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C–8°C, għajr meta d-dilwazzjoni tkun saret f'ambjent sterili.

Din il-medicina mhux ser tintuża jekk jidher li fiha xi frak jew jekk is-soluzzjoni ikun fiha telf fil-kulur.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Arsenic trioxide medac

- Is-sustanza attiva hi arsenic trioxide. Ml wieħed ta' konċentrat fih 1 mg ta' arsenic trioxide. Kunnett wieħed fih 10 mg ta' arsenic trioxide.
- Is-sustanzi l-oħra huma sodium hydroxide, hydrochloric acid u ilma għal injezzjonijiet. Ara sezzjoni 2 "Arsenic trioxide medac fih sodium".

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

Arsenic trioxide medac huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili). Huwa disponibbli f'kunjetti tal-ħġieġ bħala soluzzjoni kkonċentrata, sterili, ċara, bla kulur, milwima. Kull kartuna fiha 10 kunjetti tal-ħġieġ għall-użu ta' darba biss.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Il-Ġermanja

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' {XX/SSSS}

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

Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

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 MEDAC, GĦAX M'HEMM L-EBDA SUSTANZA PRESERVATTIVA.

Dilwizzjoni ta' Arsenic trioxide medac

Arsenic trioxide medac irid jiġi dilwit qabel ma jingħata.

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

Dilwizzjoni: Dahhal b'attenzjoni l-labra ta' siringa ġol-kunjett u iġbed 'il fuq il-kontenut kollu. Arsenic trioxide medac irid imbagħad jiġi dilwit immedjatament 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.

Arsenic trioxide medac huwa għall-użu ta' darba waħda biss. Porzjonijiet mhux użat ta' kull kunjett iridu jintremew kif suppost. Terfax kwalunkwe porzjonijiet mhux użati għal għoti iktar tard.

Użu ta' Arsenic trioxide medac

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

Arsenic trioxide medac irid jingħata ġol-vina fuq medda ta' siegħa sa sagħtejn. It-tul tal-infużjoni jista' jiġi estiż sa 4 sigħat jekk jiġu osservati reazzjonijiet vasomotorji. Mhux meħtieġ kateter ġo 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.

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu intweriet għal 48 siegħa f'temperatura ta' 30 °C u għal 72 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C). Mil-lat mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien u l-kondizzjonijiet tal-ħażna tal-mediċini li għadhom qed jintużaw huma r-responsabbiltà ta' min juża l-prodott u normalment m'għandhomx ikunu ta' aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C-8 °C, hlief meta id-dilwazzjoni tkun saret 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.