

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Kull kunjett ta' 10 mL fih 10 mg ta' arsenic trioxide.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili)

Soluzzjoni sterili, ċara, bla kulur, milwima, b'pH ta' 7.5 sa 8.5.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Arsenic trioxide Mylan huwa indikat għall-induzzjoni tar-remissjoni, u l-konsolidazzjoni f'pazjenti 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-demmi,  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) 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 mijelogenuża akuta għal arsenic trioxide ma għietx eżaminata.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

#### Pożoloġija

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

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

#### *Skeda tat-trattament ta' induzzjoni*

Arsenic trioxide Mylan għandu jingħata għal-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 Mylan għandu jingħata għol-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 Mylan irid jingħata għol-vina f'doża fissa ta' 0.15 mg/kg/jum mogħtija kuljum sakemm isseħħ ir-remissjoni kompleta (inqas minn 5% ta' ċelluli primittivi preżenti fil-mudullun ċellulari tal-għadma bl-ebda xhieda ta' ċelluli lewkemiċi). Jekk ma jkunx hemm remissjoni kompleta sa 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 Mylan għandu jingħata għol-vina b'doża ta' 0.15 mg/kg/jum għal 25 doża mogħtija matul 5 granet kull ġimgħa, segwiti minn waqfien ta' jumejn, u ripetuti għal 5 ġimgħat.

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

It-trattament b'Arseenic trioxide Mylan għandu jkun interrott temporanjament qabel it-tmiem skedat tat-terapija fi kwalunkwe hin meta t-tossicità grad 3 jew ogħla skont il-Kriterji tat-Tossicità Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer tkun innotata u meqjusa li probabbli hi marbuta mat-trattament b'Arseenic trioxide Mylan. Pazjenti li esperjenzaw dawn ir-reazzjonijiet li huma meqjusa li huma possibbilment marbuta mat-trattament b'arsenic trioxide jridu jergħu jibdew it-trattament wara r-risoluzzjoni tal-episodju tossiku jew wara li jmur lura għall-istatus tal-linja bażi tal-abnormalità li wasslet għall-interruzzjoni biss. F'dawn il-każijiet, it-trattament irid jerga' jibda f'50% tad-doża preċedenti ta' kuljum. Jekk l-episodju tossiku ma jergax jigrri fi żmien 7 ijiem minn meta jerga' jibda t-trattament bir-rata mnaqqsqa, id-doża ta' kuljum tista' terġa' tiżdied għall-100% tad-doża originali. Pazjenti m'għandhomx jingħataw aktar trattament jekk jesperjenzaw rikorrenza tat-tossicità. Għal abnormalitajiet tal-ECG, tal-elettroliti u epatotossicità, ara sezzjoni 4.4.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### Indeboliment epatiku

Peress li m'hemmx *data* disponibbli tul il-gruppi kollha ta' indeboliment epatiku u jistgħu jseħħu effetti epatotossici matul it-trattament b'Arseenic trioxide Mylan, hija rakkomandata l-kawtela fl-użu ta' Arseenic trioxide Mylan f'pazjenti b'indeboliment epatiku (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

#### Indeboliment renali

Peress li m'hemmx *data* disponibbli tul il-gruppi kollha ta' indeboliment renali, attenzjoni hija rakkomandata fl-użu ta' Arseenic trioxide Mylan f'pazjenti b'indeboliment renali.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Arseenic trioxide Mylan fit-tfal minn età sa 17-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. *Data* disponibbli għal tfal minn età 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 Mylan għandu jingħata għol-vina fuq firxa ta' 1 - 2 sigħat. Il-perjodu 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.

Għal istruzzjonijiet fuq 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 mhux klinikament stabbli huma aktar u aktar fir-riskju u ser ikollhom bżonn ta' monitoraġġ ta' spiss tal-livelli tal-elektroliti u tal-glicemija kif ukoll testijiet ta' spiss tal-paremetri ematoloġiċi, epatiċi, renali u ta' koagulazzjoni.

#### Sindrome ta' attivazzjoni tal-lewkoċiti (sindrome ta' differenzjazzjoni 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) jew sindrome ta' differenzjazzjoni ta' APL, iktaraterizzat minn deni, qtugħ ta' nifs, zieda fil-piż, infiltrati pulmonari u effużjonijiet plewrali jew perikardjali, ma' jew mingħajr il-lewkoċitozi. Dan is-sindrome jista' jkun fatali. F'pazjenti b' APL iddijanostikata għall-ewwel darba ttrattati b'arsenic trioxide u all-*trans*-retinoic acid (ATRA), kien osservat sindrome ta' differenzjazzjoni 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, każijiet awskultatorji abnormali fis-sider jew abnormalitajiet radjografici mingħajr spjegazzjoni), it-ttrattament b'arsenic trioxide għandu jitwaqqaf temporanjament u għandhom jingħataw minnufih dożi għoljin ta' steroidi (10 mg ta' dexamethasone ġol-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 ġustifikat/meħtieġ klinikament, hija rakkomandata wkoll terapija dijuretika fl-istess waqt. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti ma jinhtigux waqfien permanenti tat-terapija b'arsenic trioxide matul it-ttrattament tas-sindrome ta' differenzjazzjoni ta' APL. Malli jkunu naqsu s-sinjali u s-sintomi, it-ttrattament b'arsenic trioxide jista' jitkompla b'50% tad-doża ta' qabel matul l-ewwel 7 ijiem. Sussegwentement, jekk ma jkunx hemm aggravar tat-tossicità ta' qabel, arsenic trioxide jista' jitkompla b' dożaġġ shih. Jekk jerggħu jfieggu s-sintomi, arsenic trioxide għandu jitnaqqas għad-dożaġġ ta' qabel. Sabiex jiġi evitat l-iżvilupp tas-sindrome ta' differenzjazzjoni ta' APL matul it-ttrattament ta' induzzjoni, prednisone (0.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem kuljum matul it-ttrattament 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-ttrattament bl-isteroidi għax m'hemmx esperjenza dwar l-għoti taż-żewġ steroidi u l-kimoterapija matul it-ttrattament tas-sindrome ta' attivazzjoni tal-lewkoċiti minhabba arsenic trioxide. L-esperjenza wara tqegħid fis-suq tissuggerixxi 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 elektrokardjogrammi (ECG)

L-Arsenic trioxide jista' jikkawża titwil tal-intervall QT u l-imblokkar komplet atrioventrikulari. It-titwil tal-QT jista' jwassal għal aritmija ventrikulari tat-tip-torsade de pointes, li tista' tkun fatali. It-ttrattament li ngħata qabel permezz tal-antraċiklini għandu mnejn jzied 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 anti-arritmiċi 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 jzidu l-intervall QT (eż. cisapride)), passat ta' torsade de pointes, titwil pre-eżistenti tal-intervall QT, insufficjenza tal-qalb kongestiva, l-għoti ta' dijuretici li jnaqqsu l-potassium, amphotericin B jew kondizzjonijiet oħra li jikkawżaw ipokalimja jew ipomanjesimja. Fi studji kliniċi, f'ambjent ta' rkadar/refrattarju, 40% tal-pazjenti li kienu ttrattati 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 mbaġhad mar lura għall-linja bażi sa tmiem

it-8 ġimġha wara l-infużjoni ta' arsenic trioxide. Pazjent (li rċieva prodotti diversi mediċinali konkomitanti, inklużi amphotericin B) kellu torsade de pointes asintomatiku matul it-terapija tal-induzzjoni għall-APL rikaduta 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 wiehed 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, irid isir 12-lead ECG u l-elettroliti fis-serum (potassium, calcium, u magnesium) u l-kreatinina jridu jkunu evalwati, abnormalitajiet ta' elettroliti li diġà kienu jeżistu jridu jkunu kkorreġuti u, jekk hu possibbli, prodotti mediċinali li huma magħrufa li jtawlu 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 evalwat b'ECGs 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 oġġla minn 4 mEq/L u l-konċentrazzjonijiet tal-magnesium iridu jinżammu oġġla minn 1.8 mg/dL. Pazjenti li jilhq u l-valur assolut tal-intervall QT >500 msec jridu jergħu jiġu evalwati u għandha tittiehed minnufih azzjoni biex il-fatturi konkomitanti tar-riskju ikunu kkorreġuti, jekk hemm, waqt li r-riskju/benefiċċju tal-kontinwazzjoni kontra s-sospensjoni tat-terapija b'arsenic trioxide għandu jkun meqjus. Jekk tiżviluppa sinkope jew il-qalb tibda tħabbat mgħaġġel jew b'mod irregolari, il-pazjent għandu jintbagħat l-isptar u jkun monitorjat il-ħin kollu, l-elettroliti fis-serum għandhom ikunu evalwati, it-terapija b'arsenic trioxide għandha titwaqqaf temporanjament sakemm l-intervall QTc jerga' jinżel taht il-460 msec, l-abnormalitajiet elektrolitiċi ikun ikkorreġuti, u s-sinkope u t-taħbit irregolari tal-qalb jieqfu. Wara l-irkupru, it-trattament għandu jinbada mill-ġdid b'50% tad-doża ta' kuljum ta' qabel. Jekk ma jergax isehh titwil tal-QTc fi żmien 7 ijiem mill-bidu mill-ġdid tat-trattament bid-doża mnaqqsa, it-trattament b'arsenic trioxide jista' jitkompla b'0.11 mg/kg ta' piż tal-ġisem kuljum għat-tieni ġimġha. Id-doża ta' kuljum tista' terġa tigi miżjuda għal 100% tad-doża originali jekk ma jsehħx titwil. M'hemm l-ebda *data* dwar l-effett ta' arsenic trioxide fuq l-intervall QTc matul l-infużjoni. Għandhom jittiehdu elektrokardjogrammi darbtejn fil-ġimġha, u aktar ta' spiss għall-pazjenti li mhumiex klinikalment stabbli, matul l-induzzjoni u l-konsolidazzjoni.

#### Epatotossicità (grad 3 jew akbar)

F'pazjenti ddiagnostikati 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 tigi 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-oġġla livell tan-normal, it-trattament b'arsenic trioxide għandu jinbada 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 fi kwalunkwe ħin meta t-tossicità ta' grad 3 jew oġġla skont il-Kriterji tat-Tossicità Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer tkun innotata u meqjusa li hi probabbli marbuta mat-trattament b'arsenic trioxide. (ara sezzjoni 4.2)

#### Testijiet fil-laboratorju

Il-livelli ta' elettroliti u tal-glicemija tal-pazjent, flimkien mat-testijiet tal-parametri ematoloġiċi, epatici, renali u tal-koagulazzjoni jridu jkunu monitorjati tal-anqas darbtejn fil-ġimġha, u aktar ta' spiss fil-każ ta' pazjenti li klinikalment mhumiex stabbli matul il-fażi ta' induzzjoni u tal-anqas darba fil-ġimġha matul il-fażi ta' konsolidazzjoni.

### Indeboliment renali

Peress li m'hemmx *data* 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 aġġustament fid-doża.

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

### Indeboliment epatiku

Peress li m'hemmx *data* disponibbli tul il-gruppi kollha ta' indeboliment epatiku u jistgħu jsehhu 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 *data* klinika limitata 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 mal-iżvilupp ta' iperleukoċitożi ( $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) f'xi pazjenti b'APL li tirkadi/refrattarja. Ma jidherx li kien hemm rabta bejn l-għadd taċ-ċelluli bojod fid-dem (WBC) fil-linja bażi u l-iżvilupp ta' iperleukoċitożi u lanqas ma jidher li kien hemm korrelazzjoni bejn l-għadd tal-WBC fil-linja bażi u l-oġġla għadd tal-WBC. L-iperleukoċitożi qatt ma kienet ittrattata b'kimoterapija addizzjonali u ġiet imfejqa 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. Għoxrin pazjent (50%) b'APL li tirkadi/refrattarja esperjenzaw lewkoċitożi; imma, fil-każ ta' dawn il-pazjenti kollha, l-għadd ta' WBC kien qed jonqos jew kien reġa' sar normali sa meta r-remissjoni tal-mudullun tal-għadma u l-kimoterapija ċitotossika jew il-lewkoforeżi 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 mmaniġġjati b'suċċess b'terapija ta' hydroxyurea.

Pazjenti b'APL iddijanostikata għall-ewwel darba u li tirkadi/refrattarja li jżviluppaw lewkoċitożi sostnuta wara l-bidu tat-terapija għandhom jingħataw hydroxyurea. Hydroxyurea għandha titkompli 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
$>50 \times 10^3/\mu\text{l}$	1000 mg erba' darbiet kuljum

### Żvilupp ta' tumuri malinni primarji oħrajn

Is-sustanza attiva ta' Arsenic trioxide Mylan, 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 B<sub>1</sub>. Pazjenti b'riskju ta' deficijenza ta' B<sub>1</sub> 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 B<sub>1</sub>.

#### Eċċipjent b'effett magħruf

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

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

Ma saru l-ebda evalwazzjonijiet formali ta' interazzjonijiet farmakokinetiċi bejn arsenic trioxide 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-ttrattament 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 dijuretici jew amphotericin B, għandhom mnejn ikollhom riskju oghla ta' torsade de pointes. Wiehed irid joqgħod attent meta Arsenic trioxide Mylan 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 ieħor dwar l-agenta mediċinali li jipprolungaw il-QT, jinsab f'sezzjoni 4.4.

#### Prodotti mediċinali magħrufa li jikkawżaw effetti epatotossiċi

Matul it-ttrattament b'arsenic trioxide jistgħu jseħħu effetti epatotossiċi, attenzjoni hija rakkomandata meta Arsenic trioxide Mylan 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 Mylan fuq l-effikaċja ta' prodotti mediċinali oħra antilewkemiċi mhix magħrufa.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

##### Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

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

L-irġiel għandhom jużaw miżuri kontraċettivi effettivi u jingħataw parir biex ma jnisslux tfal waqt li jkunu qed jirċievu Arsenic trioxide Mylan u għal 3 xhur wara li jitlesta t-ttrattament.

##### 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 Mylan.

Jekk dan il-prodott mediċinali jintuża waqt it-tqala jew jekk il-pazjenta ssir tqila waqt li tkun qed tieħu 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 fi tfal li qegħdin jiġu mreddghin kaġun ta' Arsenic trioxide Mylan, it-treddigh għandu jitwaqqaf qabel u matul l-għoti u għal ġimagħtejn wara l-aħħar doża.

##### Fertilità

Ma saru l-ebda studji kliniċi jew studji li mhumiex kliniċi dwar il-fertilità b'Arseenic trioxide Mylan.

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Arsenic trioxide Mylan m'għandu l-ebda effett jew fit 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 CTC ta' Grad 3 u 4 sehhew f'37% tal-pazjenti b'APL li tirkadi/refrattarja fi studji kliniċi f'pazjenti b'APL. L-aktar reazzjonijiet komuni li ġew irrapportati kienu iperglicemija, ipokalimja, newtopenija, u zieda fl-alanine amino transferase (ALT). 50% tal-pazjenti b'APL li tirkadi/refrattarja kellhom il-lewkoċitozi, kif kien determinat minn evalwazzjonijiet ematologiċi.

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' differenzjazzjoni ta' APL (3), lewkoċitozi (3), intervall tal-QT imtawwal (4, 1 li jinkludi torsade de pointes), fibrillazzjoni atrijali/taħbit mgħaġġel tal-atrju (1), iperglicemija (2) u varjetà ta' reazzjonijiet avversi serji marbutin ma' emorragija, infezzjonijiet, uġiġh, dijarea, nawsja.

B'mod ġenerali, ir-reazzjonijiet avversi li jirriżultaw mit-trattament normalment jonqsu fuq perjodu ta' żmien, f'pazjenti b'APL li tirkadi/refrattarja forsi kawża tat-tiġib tal-proċess tal-marda sottostanti. 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 r-reazzjonijiet avversi waħda mill-oħra bil-proċess mhux ikkontrollat tal-marda kmieni matul il-kors tat-trattament u l-hafna prodotti mediċinali konkomitanti li huma meħtieġa biex jiġu kkontrollati s-sintomi u l-morbidità.

Fil-prova ta' noninferjorità u multiċentrika ta' fażi 3, li qabblat all-*trans*-retinoic acid (ATRA) flimkien ma' kimoterapja 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, newtopenija u titwil tal-QTc, ġew osservati f'pazjenti ttrattati b'arsenic trioxide.

### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu rrapportati 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 b'arsenic trioxide fuq 52 pazjent b'APL li tirkadi/refrattarja. Il-frekwenzi huma definiti bħala: (komuni hafna  $\geq 1/10$ ), (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

	<b>Il-grad kollha</b>	<b>Gradi <math>\geq 3</math></b>
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>		
Herpes zoster	Komuni	Mhux magħruf
Sepsis	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Pnewmonja	Mhux magħruf	Mhux magħruf



	<b>Il-gradji kollha</b>	<b>Gradi ≥3</b>
<b>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika</b>		
Newtropsenja bid-deni	Komuni	Komuni
Lewkoċitożi	Komuni	Komuni
Newtropsenja	Komuni	Komuni
Panċitopenja	Komuni	Komuni
Tromboċitopenja	Komuni	Komuni
Anemija	Komuni	Mhux magħruf
Lewkopenja	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Limfopenja	Mhux magħruf	Mhux magħruf
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>		
Iperglicemija	Komuni Hafna	Komuni Hafna
Ipokalinja	Komuni Hafna	Komuni Hafna
Ipermanjesimja	Komuni Hafna	Komuni
Ipernatremija	Komuni	Komuni
Ketoaċidożi	Komuni	Komuni
Ipomanjesimja	Komuni	Mhux magħruf
Deidratazzjoni	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Żamma ta' fluwidu	Mhux magħruf	Mhux magħruf
<b>Disturbi psikjatriċi</b>		
Stat ta' konfużjoni	Mhux magħruf	Mhux magħruf
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>		
Parestesija	Komuni Hafna	Komuni
Sturdament	Komuni Hafna	Mhux magħruf
Uġiġħ ta' ras	Komuni Hafna	Mhux magħruf
Konvulżjoni	Komuni	Mhux magħruf
Enċefalopatija, Enċefalopatija ta' Wernicke	Mhux magħruf	Mhux magħruf
<b>Disturbi fl-ghajnejn</b>		
Vista mċajpra	Komuni	Mhux magħruf
<b>Disturbi fil-qalb</b>		
Takikardija	Komuni Hafna	Komuni
Effużjoni perikardjali	Komuni	Komuni
Extrasystoles ventrikulari	Komuni	Mhux magħruf
Insuffiċjenza tal-qalb	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Takikardija ventrikulari	Mhux magħruf	Mhux magħruf
<b>Disturbi vaskulari</b>		
Vaskulite	Komuni	Komuni
Pressjoni baxxa	Komuni	Mhux magħruf
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi, u medjastinali</b>		
Sindrome ta' differenzjazzjoni	Komuni Hafna	Komuni Hafna
Qtuġħ ta' nifs	Komuni Hafna	Komuni
Nuqqas ta' ossiġenu	Komuni	Komuni
Effużjoni plewrali	Komuni	Komuni
Uġiġħ plewritiku	Komuni	Komuni
Emorraġija alveolari pulmonari	Komuni	Komuni
Pnewmonite	Mhux magħruf	Mhux magħruf
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>		
Dijarea	Komuni Hafna	Komuni
Rimettar	Komuni Hafna	Mhux magħruf
Nawxja	Komuni Hafna	Mhux magħruf
Uġiġħ addominali	Komuni	Komuni

	Il-gradji kollha	Gradi $\geq 3$
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>		
Ħakk tal-ġilda	Komuni Ħafna	Mhux magħruf
Raxx	Komuni Ħafna	Mhux magħruf
Eritema	Komuni	Komuni
Edema fil-wieċ	Komuni	Mhux magħruf
<b>Disturbi muskolu-skelettriċi u fit-tessuti konnettivi</b>		
Mijaġġa	Komuni Ħafna	Komuni
Artraġġa	Komuni	Komuni
Uġiġħ fl-għadam	Komuni	Komuni
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>		
Insuffiċjenza tal-kliewi	Komuni	Mhux magħruf
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b>		
Deni	Komuni Ħafna	Komuni
Uġiġħ	Komuni Ħafna	Komuni
Gheja kbira	Komuni Ħafna	Mhux magħruf
Edema	Komuni Ħafna	Mhux magħruf
Uġiġħ fis-sider	Komuni	Komuni
Sirdat	Komuni	Mhux magħruf
<b>Investigazzjonijiet</b>		
Żieda f' alanine amino transferase	Komuni Ħafna	Komuni
Żieda f' aspartate amino transferase	Komuni Ħafna	Komuni
Titwil tal-QT fl-elettrokardjogram	Komuni Ħafna	Komuni
Iperbilirubinemija	Komuni	Komuni
Żieda fil-kreatinina tad-dem	Komuni	Mhux magħruf
Żieda fil-piż	Komuni	Mhux magħruf
Żieda f' gamma-glutamyltransferase*	Mhux magħruf*	Mhux magħruf*

\*Fl-istudju CALGB C9710, 2 każijiet ta' żieda f' GGT ta' grad  $\geq 3$  ġew irrappurtati fil-200 pazjent li reċivew 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' differenzjazzjoni*

Matul it-trattament b' arsenic trioxide, 14 minn 52 pazjent fl-istudju ta' APL f' ambjent ta' rkadar kellhom wiehed jew aktar mis-sintomi ta' sindrome ta' differenzjazzjoni ta' APL, ikkaratterizzati b' deni, qtugħ ta' nifs, żieda fil-piż, infiltrati pulmonari u effużjonijiet plewrali jew perikardjali, b' lewkoċitożi jew mingħajr (ara sezzjoni 4.4). Sebgha u ghoxrin pazjent kellhom lewkoċitożi (WBC  $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) matul l-induzzjoni, 4 minnhom kellhom valuri oġhla minn 100,000/ $\mu\text{l}$ . L-għadd taċ-ċelluli bojod fid-dem (WBC) fil-linja bażi ma kinux jikkorrelaw mal-iżvilupp ta' lewkoċitożi meta ġew studjati, u l-għadd ta' WBC matul it-terapija ta' konsolidazzjoni ma' kinux għolja daqs dawk ta' meta saru l-induzzjoni. F'dawn l-istudji, il-lewkoċitożi ma kinitx ittrattata permezz ta' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi. Il-prodotti mediċinali li jintużaw biex ibaxxu l-għadd taċ-ċelluli bojod fid-dem spiss jaggravaw it-tossicitajietli huma assoċjati ma' lewkoċitożi, u l-ebda metodu standard ma nstab li hu effettiv. Pazjent wiehed li kien ittrattat skont programm tal-użu b' kompassjoni miet minn infart ċerebrali minħabba l-lewkoċitożi wara t-trattament bil-prodotti mediċinali kimoterapewtiċi biex ibaxxu l-għadd ta' WBC. L-osservazzjoni hi l-metodu rakkomandat bl-intervent f' każijiet 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 ddijanostikati għall-ewwel darba b'APL ta' riskju baxx sa intermedju, kien osservat sindrome ta' differenzjazzjoni f' 19% inklużi 5 każijiet severi.

Fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, sindrome ta' differenzjazzjoni, bħas-sindrome ta' retinoic acid, kien irrappurtat ukoll 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 tal-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' dijuretiċi li jnaqqsu l-potassium, jew kondizzjonijiet oħra li jwasslu għal ipokalemija jew ipomanjesimja. Pazjent (li rċieva prodotti diversi mediċinali konkomitanti, inklużi amphotericin B) kellu torsade de pointes asintomatiku matul it-terapija tal-induzzjoni għall-APL rikaduta 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*

Newropatija periferali, ikkaratterizzata minn parestesija/disestesija hi komuni u effett magħruf sew ta' arseniku ambjentali. Żewġ pazjenti biss b'APL li tirkadi/refrattarja waqqfu t-trattament fi żmien bikri minhabba din ir-reazzjoni avversi 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' newropatija, il-biċċa l-kbira kienu bejn mhux qawwija għal moderati u kienu riversibbli mat-twaqqif tat-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' twaqqif 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, sehħew tossiċità gastro-intestinali, newtopenija ta' grad 3-4 u tromboċitopenija ta' grad 3 jew 4, madankollu, dawn kienu 2.2 drabi 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 immiżzla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

Jekk jidher s-sintomi li jissuġġerixxu tossiċità serja akuta arsenika (eż. konvulzjonijiet, debolezza fil-muskoli u konfużjoni), Arsenic trioxide Mylan għandu jitwaqqaf minnufih u terapija ta' kelazzjoni flimkien ma' penicillamine b'doża ta' kuljum ta'  $\leq 1$  gm kuljum għandha mnejn tkun ikkonsiderata. Iż-żmien tat-trattament bil-penicillamine jrid ikun evalwat u wiehed irid iqis il-valuri tal-laboratorju tal-arseniku fl-awrina. Fil-każ ta' pazjenti li ma jistgħux jieħdu 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'  $\leq 1$  gm kuljum ta' penicillamine. Meta jkun hemm kojagulopatija, l-għoti mill-ħalq ta' aġent ta' kelazzjoni Dimercaptosuccinic Acid Succimer (DCI) 10 mg/kg jew 350 mg/m<sup>2</sup> kull

8 sigħat matul 5 ijiem u imbagħad kull 12-il siegħa matul 2 ġimgħat hu rakkomandat. Fil-każ ta' pazjenti li jbatu minn doża eċċessiva severa, akuta ta' arseniku, għandha tiġi kkunsidrata l-ghoti tad-dijalizi.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi oħra, Kodiċi ATC: L01XX27

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' Arsenic trioxide Mylan mhux kompletament mifhum. Arsenic trioxide jikkawża tibdil morfoloġiku 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-proteina tal-fużjoni pro-myelocytic leukaemia/retinoic acid receptor-alpha (PML/RAR alpha).

#### Effikaċja klinika u sigurtà

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

Arsenic trioxide kien investigat f'77 pazjent iddijanjestikati 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' all-*trans*-retinoic acid (ATRA) ma' dawk ta' ATRA+kimoterapija (eż., idarubicin u mitoxantrone) (Studju APL0406). Kienu inklużi pazjenti b'APL iddijanjestikata għall-ewwel darba kkonfermata bil-preżenza ta' t(15; 17) jew PML-RAR $\alpha$  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 $\alpha$ ). Pazjenti b'arritmiji sinifikanti, abnormalitajiet fl-EKG (sindrome kongenitali ta' QT twil, storja jew preżenza ta' takiarritmija ventrikolari jew atrijali sinifikanti, bradikardija fi stat mistrieħ klinikament sinifikanti (<50 taħbita fil-minuta), QTc >450 millisekonda fl-iskrinjar bl-EKG, bundle branch block tal-lemn 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/m<sup>2</sup> ATRA orali kuljum u 0.15 mg/kg arsenic trioxide IV kuljum sa RK. 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/m<sup>2</sup> idarubicin IV fil-jiem 2, 4, 6, u 8 u 45 mg/m<sup>2</sup> ATRA orali kuljum sa RK. Matul il-konsolidazzjoni, il-pazjenti rċevew 5 mg/m<sup>2</sup> idarubicin fil-jiem 1 sa 4 u 45 mg/m<sup>2</sup> ATRA kuljum għal 15-il jum, imbagħad 10 mg/m<sup>2</sup> mitoxantrone IV fil-jiem 1 sa 5 u għal darb'oħra 45 mg/m<sup>2</sup> ATRA kuljum għal 15-il jum, u fl-aħħar doża waħda ta' 12 mg/m<sup>2</sup> idarubicin u 45 mg/m<sup>2</sup> ATRA kuljum għal 15-il jum. Kull kors ta' konsolidazzjoni nbeda mal-irkupru ematoloġiku mill-kors preċedenti definit bħala għadd assolut ta' newtrofili ta' >1.5×10<sup>9</sup>/L u plejtlits ta' >100×10<sup>9</sup>/L. Pazjenti fil-grupp ta' trattament b'ATRA+kimoterapija rċevew ukoll trattament ta' manteniment għal perjodu sa sentejn, li kien jikkonsisti minn 50 mg/m<sup>2</sup> ta' 6-mercaptapurine orali kuljum, 15 mg/m<sup>2</sup> methotrexate intramaskulari fil-ġimgħa, u 45 mg/m<sup>2</sup> 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

<b>Punt finali</b>	<b>ATRA + Arsenic trioxide (n=77) [%]</b>	<b>ATRA + Kimoterapija (n=79) [%]</b>	<b>Intervall ta' kunfidenza (CI)</b>	<b>Valur-p</b>
Sopravivenza mingħajr avvenimenti (EFS - event-free survival) 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 - Hematologic complete remission)	100	95		p=0.12
Sopravivenza globali (OS - overall survival) ta' sentejn	99	91		p=0.02
Sopravivenza mingħajr mard (DFS - disease-free survival) ta' sentejn	97	90		p=0.11
Inċidenza kumulattiva ta' rkadar (CIR - cumulative incidence of relapse) 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 b' 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 għol-vina fuq firxa ta' minn siegħa sa sagħtejn sakemm il-mudullun tal-għadma 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' perjodu 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. Remissjoni kompleta (RK) kienet definita bħala n-nuqqas ta' ċelluli lewkemiċi viżibbli fil-mudullun tal-għadma u rkupru periferali tal-plejtlits u ċelluli bojod fid-demmm.

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).

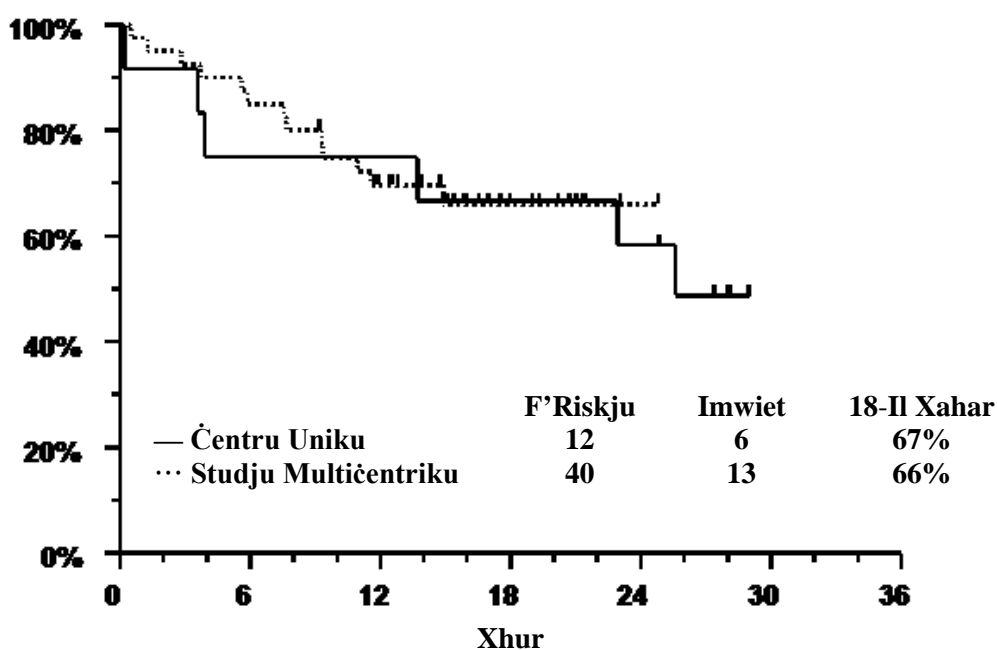
Ir-riżultati huma murija fil-qosor fit-tabella 4 t'hawn taht.

Tabella 4

	Prova ċentrika unika N=12	Prova multiċentrika 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%)
<b>Żmien għar-remissjoni tal- mudullun tal-għadma</b>	32 ġurnata	35 ġurnata
<b>Żmien għal RK (medjan)</b>	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 trattament ta' wara l-konsolidazzjoni, 7 pazjenti fl-istudju ta' istituzzjoni unika u 18-il pazjent fl-istudju multiċentriku ngħataw aktar terapija ta' manteniment b'arsenic trioxide. Tliet pazjenti mill-istudju ta' istituzzjoni unika u 15-il pazjent mill-istudju multiċentriku ngħataw trapjanti ta' ċelluli staminali wara t-tmien ta' arsenic trioxide. Il-perjodu 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' segwitu ta' 16-il xahar (firxa ta' minn 9 sa 25). L-istimi Kaplan-Meier ta' sopravivenza ta' 18-il xahar għal kull studju jidhru hawn taht.



Konfirmazzjoni ċitogenetika tal-bidla għal genotip normali u l-bidla ta' Reverse transcriptase - polymerase chain reaction (RT-PCR) detection of PML/RAR $\alpha$  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	Prova multiċentrika N ma' KR=34
Ċitogenetiċi Konvenzjonali [t(15;17)] <b>Assenti</b> <b>Preżenti</b> <b>Ma jistgħux jkunu stmati</b>	8 (73%) 1 (9%) 2 (18%)	31 (91%) 0% 3 (9%)
RT-PCR għal PML/ RAR $\alpha$ <b>Negattivi</b> <b>Pożittivi</b> <b>Ma jistgħux jkunu stmati</b>	8 (73%) 3 (27%) 0	27 (79%) 4 (12%) 3 (9%)

Ir-rispons 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) ittrattat b'arsenic trioxide fid-doża rakkomandata ta' 0.15 mg/kg/jum, 5 pazjenti kisbu rispons shih (ara sezzjoni 4.2).

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-forma inorganika u lajofilizzata ta' arsenic trioxide, meta mqiegħda ġewwa soluzzjoni, tiffirma immedjatament il-prodott ta' idrolisi arsenious acid (As<sup>III</sup>). As<sup>III</sup> huwa l-ispeċi attiva farmakoloġikament ta' arsenic trioxide.

### Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni (Vd) għal As<sup>III</sup> huwa kbir (>400 L) u dan jindika distribuzzjoni sinifikanti ġewwa t-tessuti bi twaħħil negligibbli mal-proteini. Vd huwa dipendenti fuq il-piż wkoll, jizdied 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-metabolizmu ta' arsenic trioxide jinvolvi ossidazzjoni ta' arsenious acid (As<sup>III</sup>), l-ispeċi attiva ta' arsenic trioxide, għal arsenic acid (As<sup>V</sup>), kif ukoll il-metilazzjoni ossidattiva għal monomethylarsonic acid (MMA<sup>V</sup>) u dimethylarsinic acid (DMA<sup>V</sup>) permezz ta' methyltransferases, primarjament fil-fwied. Il-metaboliti pentavalenti, MMA<sup>V</sup> u DMA<sup>V</sup>, 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<sup>III</sup>. 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 mal-għoti ta' doża waħda. As<sup>V</sup> 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 Mylan.

### Eliminazzjoni

Madwar 15% tad-doża mogħtija ta' Arsenic trioxide Mylan 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 (mogħtija 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 kinitx mibdula f' pazjenti b' indeboliment renali ħafif (tneħħija tal-kreatinina ta' 50 - 80 mL/min) jew b' indeboliment renali moderat (tneħħija tal-kreatinina ta' 30 - 49 mL/min). It-tneħħija mill-plażma ta'  $As^{III}$  f' pazjenti b' indeboliment renali sever (tneħħija tal-kreatinina inqas minn 30 mL/min) kienet 40% inqas meta mqabbel ma' pazjenti b' funzjoni renali normali (ara sezzjoni 4.4).

Esponent 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 žieda fit-tossicità.

### Indeboliment epatiku

Data farmakokinetika minn pazjenti b' karċinoma epatoċellulari b' indeboliment epatiku ħafif sa moderat tindika li  $As^{III}$  jew  $As^V$  ma jakkumulawx wara infużjonijiet ta' darbtejn fil-gimgha. Ma kienet osservata l-ebda tendenza ċara lejn žieda fl-esponent 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-esponent 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-għoti ta' 0.15 mg/kg fuq kors ta' kuljum (n=6) jew ta' darbtejn fil-gimgha (n=3), kienet osservata akkumulazzjoni ta' madwar id-doppju ta'  $As^{III}$  meta mqabbel ma infużjoni waħda. Din l-akkumulazzjoni kienet kemxejn 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 teratoġeniċità (difetti ta' tubu newrali, anoftalmija u mikroftalmija) fid-doži mogħtija ta' minn 1 sa 10 darbiet id-doża klinika rakkomandata (mg/m<sup>2</sup>). Ma sarux studji dwar il-fertilità b' Arsenic trioxide Mylan. Komposti arseniċi jikkagunaw aberrazzjonijiet kromosomali u trasformazzjonijiet morfoloġiċi ta' ċelluli mammalġani *in vitro* u *in vivo*. Ma saru l-ebda studji formali dwar il-karċinoġeniċità ta' arsenic trioxide. Madankollu, arsenic trioxide u kompownds oħra arseniċi inorganici huma meqjusa bħala karkinoġeniċi umani.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

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



## 6.2 Inkompattibiltajiet

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

## 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

### Kunjett mhux miftuħ

3 snin

### Wara li jinfetaħ għall-ewwel darba

Il-prodott għandu jintuża minnufih.

### Wara d-dilwizzjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika tal-prodott waqt li jkun qed jintuża ntweriet għal 30 ijiem f'temperatura ta' 15-25°C u għal 30 ijiem f'temperatura ta' 2°C-8°C. Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax immedjatement, iż-żmien tal-ħażna tal-mediċini li għadhom qed jintużaw u l-kondizzjonijiet ta' qabel l-użu jaqgħu fuq spallejn minn już l-prodott u normalment m'għandhomx ikunu ta' aktar minn 24 siegħa f'2°C-8°C, ħlief meta tkun saret id-dilwizzjoni taħt kondizzjonijiet kkontrollati u asettivi validati.

## 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Tagħmlux fil-friza.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodotti mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

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

Kunjett tal-ħgieg ċar ta' Tip I magħluq b'tapp tal-bromobutyl u tapp tal-aluminju li jinfetaħ meta tgħollih li fih 10 mL ta' konċentrat. Kull pakkett fih kunjett wiehed jew 10 kunjetti.

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

## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

### Preparazzjoni ta' Arsenic trioxide Mylan

It-teknika asettika trid tiġi osservata b'mod strett f'kull hin meta jkun qed jiġi mmaniġġjat Arsenic trioxide Mylan għax m'hemm l-ebda sustanza preservattiva.

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

Arsenic trioxide Mylan 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 Mylan huwa għall-użu ta' darba biss u kull porzjon mhux użat ta' kull kunjett għandu jintrema kif suppost. Terfax kwalunkwe porzjonijiet mhux użati għal għoti iktar tard.

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

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

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

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 1 April 2020  
Data tal-aħħar tiġdid: {JJ xahar SSSS}

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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

## **ANNEX 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(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH  
Pfaffenrieder Straße 5  
82515 Wolfratshausen  
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 pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla 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 EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- 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).

**ANNES 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 Mylan 1 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
arsenic trioxide

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

Kull mL fih 1 mg ta' arsenic trioxide.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll: sodium hydroxide, hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH) u ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

kunjett 1  
10 kunjetti

10 mg/10 mL

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal ġol-vini 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**

Ċitotossiku: immaniġġja b'kawtela.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS  
Aqra l-fuljett dwar iż-żmien kemm idum tajjeb il-prodott dilwit.

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Tagħmlux fil-friza.

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

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

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

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

EU/1/20/1427/001 kunjett 1  
EU/1/20/1427/002 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 U MNEJN GHANDU JINGHATA**

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

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**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-pazjent

### Arsenic trioxide Mylan 1 mg/mL koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni arsenic trioxide

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tingħata 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, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhum Arsenic trioxide Mylan u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Arsenic trioxide Mylan
3. Kif għandek tuża Arsenic trioxide Mylan
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Arsenic trioxide Mylan
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhum Arsenic trioxide Mylan u għalxiex jintuza

Arsenic trioxide Mylan jintuza 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-demem u ħruġ abnormali ta' demem u tbenġil.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Arsenic trioxide Mylan

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

#### Tihux Arsenic trioxide Mylan

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

#### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Arsenic trioxide Mylan, jekk

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

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

- Se jsiru testijiet biex jiċċekkjaw l-ammont ta' potassium, magnesium, calcium u kreatinina fid-demem tiegħek qabel ma tingħata l-ewwel doża ta' Arsenic trioxide Mylan.
- Għandu jsirlekk irrekordjar elettriku tal-qalb (elektrokardjogram ECG) qabel tingħata l-ewwel doża.
- Testijiet tad-demem (potassium, calcium, magnesium u funzjoni tal-fwied) għandhom jiġu rripetuti matul il-kura tiegħek b'Arsenic trioxide Mylan.
- 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 Mylan, tista' tikkawża tipi oħra ta' kanċer. Inti għandek tirrapporta sintomi u ċirkostanzi godda u eċċezzjonali kull meta tara t-tabib tiegħek.
- Segwi l-funzjonijiet konjittivi u ta' mobilità tiegħek jekk għandek riskju ta' deficijenza ta' vitamina B<sub>1</sub>.

### **Tfal u adolexxenti**

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

### **Mediċini oħra u Arsenic trioxide Mylan**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed 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-taħbit tal-qalb tiegħek. Dawn jinkludu:
  - xi tipi ta' mediċini kontra l-arritmija (mediċini wżati biex jiġi kkoreġut taħbit irregolari tal-qalb, eż. quinidine, amiodarone, sotalol, dofetilide)
  - mediċini għall-kura ta' psikozi (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 hayfever, imsejha antistaminiċi (eż. terfenadine u astemizole)
  - kull mediċina li tikkawża tnaqqis ta' magnesium jew potassium fid-demm tiegħek (eż. amphotericin B)
  - cisapride (mediċina użata biex tikkura ċertu problemi fl-istonku).
- L-effett ta' dawn il-mediċini fuq it-taħbit tal-qalb tiegħek jista' jiggrava permezz ta' Arsenic trioxide Mylan. 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-flixxkun jew il-pakkett lit-tabib tiegħek.

### **Arsenic trioxide Mylan ma' ikel u xorb**

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

### **Tqala**

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

Arsenic trioxide Mylan għandu mnejn jagħmel hsara lill-fetu meta jkun użat minn nisa tqal.

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

Jekk inti tqila jew sirt tqila matul it-trattament b' Arsenic trioxide Mylan, 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 qed jirċievu Arsenic trioxide Mylan 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 Mylan jgħaddi gol-halib tas-sider.

Minħabba li Arsenic trioxide Mylan jista' jagħmel hsara lit-trabi li jkunu qed iredgħu, treddax waqt li tkun fuq Arsenic trioxide Mylan u għal ġimagħtejn wara l-aħħar doża.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Arsenic trioxide Mylan hu mistenni li ma jkollu l-ebda influwenza, jew influwenza negligibbli fuq il-hila tieghek li ssuq u thaddem magni.

Jekk int thoss xi problema jew thossok ma tflahx wara injezzjoni ta' Arsenic trioxide Mylan, int ghandek tistenna sakemm is-sintomi jghaddu qabel ma tibda ssuq jew thaddem il-magni.

### **Arsenic trioxide Mylan fih sodium**

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

## **3. Kif ghandek tuza Arsenic trioxide Mylan**

### **Tul u frekwenza tal-kura**

#### Pazjenti li jbatu minn lewkimja promijeloċitika akuta ddiġanjostikata għall-ewwel darba

It-tabib tieghek se jagħtik Arsenic trioxide Mylan darba kuljum bħala infużjoni. Fl-ewwel ċiklu tieghek ta' trattament, int ghandek mnejn tkun ittrattat kuljum għal mhux aktar minn 60 ġurnata jew sakemm it-tabib tieghek jiddeċiedi li l-marda tieghek qalbet għall-ahjar. Jekk il-marda tieghek tirrispondi għal Arsenic trioxide Mylan, int ser tinghata 4 ċikli ta' trattament addizzjonali. Kull ċiklu jikkonsisti minn 20 doza mogħtija 5 ijiem kull ġimgħa (segwiti minn jumejn ta' interuzzjoni) għal 4 ġimgħat segwiti minn 4 ġimgħat ta' interuzzjoni. It-tabib tieghek ser jiddeċiedi eżattament kemm ghandek tkompli tinghata t-terapija b' Arsenic trioxide Mylan.

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

It-tabib tieghek se jagħtik Arsenic trioxide Mylan darba kuljum bħala infużjoni. Fl-ewwel ċiklu tieghek ta' trattament, int ghandek mnejn tkun ittrattat kuljum għal mhux aktar minn 50 ġurnata jew sakemm it-tabib tieghek jiddeċiedi li l-marda tieghek qalbet għall-ahjar. Jekk il-marda tieghek tirrispondi għal Arsenic trioxide Mylan, inti ser tinghata t-tieni ċiklu ta' trattament ta' 25 doza mogħtija 5 ijiem kull ġimgħa (segwiti minn jumejn ta' interuzzjoni) għal 5 ġimgħat. It-tabib tieghek ser jiddeċiedi eżattament kemm ghandek tkompli tinghata t-terapija b' Arsenic trioxide Mylan.

### **Mod ta' kif u mnejn jinghata**

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

Arsenic trioxide Mylan normalment jinghata minn tabib jew infermier. Jinghata bħala dripp (infużjoni) ġo vina fuq perjodu 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 Mylan m'ghandux jithallat ma', jew ikun infużat mill-istess tubu ma' medicini oħra.

### **Jekk it-tabib jew l-infermier tieghek jagħtik Arsenic trioxide Mylan aktar milli suppost**

Int ghandek mnejn ikollok konvulsjonijiet, indebboliment muskolari u konfużjoni. Jekk jiġri dan, it-trattament b' Arsenic trioxide Mylan irid jitwaqqaf minnufih u t-tabib tieghek ser jikkura d-doza eċċessiva arsenika.

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

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

**Ghid lit-tabib jew lill-infermier tieghek immedjatament jekk tinnota l-effetti sekondarji li ġejjin, għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kundizzjoni severa li tissejjah "sindrome ta' differenzjazzjoni", li tista' tkun fatali:**

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

**Ghid lit-tabib jew lill-infermier 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' tħossu f'sidrek)

Waqt li tkun qed tingħata l-kura b' Arsenic trioxide Mylan, int għandek mnejn tħoss waħda mir-reazzjonijiet li ġejjin:

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

- għeja kbira, uġiġh, deni, uġiġh ta' ras
- nawsja, rimettar, dijarea
- sturdament, uġiġh fil-muskoli, tmewwit jew tnefnim
- 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, intracċar 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 homor 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
- 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
- żieda fil-livell tas-sodium jew magnesium, ketoni fid-demm u fl-awrina (ketoaċidożi), testijiet tal-funzjoni tal-kliewi li jagħtu riżultat mhux normali insuffiċjenza tal-kliewi
- uġiġh fl-istonku (fiż-żaqq)
- ħmura tal-ġilda, wiċċ minfuħ, vista mċajpra

*Mhux maġhruf (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, disturbji fid-diskors u konfużjoni

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effett sekondarju 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' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Arsenic trioxide Mylan**

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-kunjett u l-kartuna.

Tagħmlux fil-friza.

Wara d-dilwizzjoni, jekk ma tużahx minnufih, il-hinijiet u l-kondizzjonijiet tal-ħażna tal-medicini qabel l-użu jaqgħu taħt ir-responsabbiltà tat-tabib u normalment ma jkunux ta' aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C - 8°C għajr meta tkun saret id-dilwizzjoni f'ambjent sterili.

Tużax din il-medicina jekk tinnota xi frak jew jekk is-soluzzjoni ikun fiha telf fil-kulur.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar 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 Mylan**

- Is-sustanza attiva hi arsenic trioxide. Kull mL ta' konċentrat fih 1 mg ta' arsenic trioxide. Kull kunjett ta' 10 mL fih 10 mg ta' arsenic trioxide.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma sodium hydroxide, hydrochloric acid u ilma għal injezzjonijiet. Ara sezzjoni 2 'Arsenic trioxide Mylan fih sodium'.

### **Kif jidher Arsenic trioxide Mylan u l-kontenut tal-pakkett**

Arsenic trioxide Mylan hu konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili). Dan jingħata f'kunjetti tal-ħġieġ bħala soluzzjoni konċentrata, ċara, bla kulur, milwima. Kull kartuna fiha kunjett tal-ħġieġ wiehed jew 10 kunjetti tal-ħġieġ li tużahom darba biss.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

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

### **Manifattur**

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH  
Pfaffenrieder Straße 5  
82515 Wolfratshausen  
Il-Ġermanja

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

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

**Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: + 49-800 0700 800

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EΠE  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

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

**France**

Viatrix Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Mylan EPD Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

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

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatrix Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555



**Κύπρος**  
Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

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

**Latvija**  
Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

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

## **Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

### **Sorsi oħra ta' informazzjoni**

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

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

---

## **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 Mylan GĦAX M'HEMM L-EBDA SUSTANZA PRESERVATTIVA.

### **Dilwizzjoni ta' Arsenic trioxide Mylan**

Arsenic trioxide Mylan irid jiġi dilwit qabel ma jingħata.

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

Dilwizzjoni: Dahħal b'attenzjoni l-labra ta' siringa ġol-kunjett u iġbed 'il fuq il-kontenut kollu. Arsenic trioxide Mylan 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 Mylan qiegħed biex jintuża darba biss. Porzjonijiet mhux użati ta' kull kunjett iridu jintremew kif suppost. Terfax kwalunkwe porzjonijiet mhux użati għal għoti iktar tard.

### **Użu ta' Arsenic trioxide Mylan**

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

Arsenic trioxide Mylan għandu jingħata ġol-vina fuq firxa ta' 1 - 2 sigħat. Il-perjodu 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-frac u telf ta' kulur qabel ma jingħataw. Tużax il-preparazzjoni jekk hemm frac.

Wara d-dilwizzjoni fis-soluzzjoni fil-vina, Arsenic trioxide Mylan hu kimikament u fiżikament stabbli għal 30 ijiem f'temperatura ta' 15-25°C u 30 ijiem f'temperaturi fil-frigġ (2-8°C). Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien tal-ħażna tal-medicini li għadhom qed jintużaw u l-kondizzjonijiet ta' qabel l-użu jaqgħu fuq spallejn

min juża l-prodott u normalment m'għandhomx ikunu ta' aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2-8°C, hliet meta tkun saret id-dilwizzjoni taħt kondizzjonijiet kkontrollati u asettiċi validati.

**Proċedura ta' kif għandu jintrema**

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża, kwalunkwe affarijiet li għamlu kuntatt mal-prodott, u skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.