

Medicamento já não autorizado

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Trióxido de arsénio Mylan 1 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de concentrado contém 1 mg de trióxido de arsénio.

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 10 mg de trióxido de arsénio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril)

Solução aquosa, incolor, límpida e estéril com um pH de 7,5 a 8,5.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Trióxido de arsénio Mylan está indicado na indução da remissão e consolidação em doentes adultos com:

- Leucemia promielocítica aguda (APL) recentemente diagnosticada, de risco baixo a intermédio (contagem de leucócitos $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$), em associação com o ácido all-*trans*-retinoico (ATRA)
- Leucemia promielocítica aguda (APL) recidivante/refratária (o tratamento anterior deverá ter incluído um retinoide e quimioterapia) caracterizada pela presença da translocação t(15;17) e/ou pela presença do gene da leucemia promielocítica/recetor alfa do ácido retinoico (PML/RAR-alfa).

A taxa de resposta de outros subtipos de leucemias mielógenas agudas ao trióxido de arsénio não foi analisada.

4.2 Posologia e modo de administração

Trióxido de arsénio Mylan deve ser administrado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de leucemias agudas, e devem observar-se os procedimentos especiais de monitorização descritos na secção 4.4.

Posologia

Recomenda-se a mesma dose para adultos e idosos.

Leucemia promielocítica aguda (APL) recentemente diagnosticada, de risco baixo a intermédio

Regime para o tratamento de indução

Trióxido de arsénio Mylan tem de ser administrado por via intravenosa numa dose de 0,15 mg/kg/dia, administrada diariamente, até se atingir a remissão completa. Se a remissão completa não tiver ocorrido até ao dia 60, a administração da dose tem de ser descontinuada.

Regime de consolidação

Trióxido de arsénio Mylan tem de ser administrado por via intravenosa numa dose de 0,15 mg/kg/dia, 5 dias por semana. O tratamento deve continuar durante 4 semanas, com uma interrupção de 4 semanas, durante um total de 4 ciclos.

Leucemia promielocítica aguda (APL) recidivante/refratária

Regime para o tratamento de indução

Trióxido de arsénio Mylan deve ser administrado por via intravenosa numa dose fixa de 0,15 mg/kg/dia, administrada diariamente, até se atingir a remissão completa (menos de 5% de blastos presentes na medula óssea celular sem evidência de células leucémicas). Se a remissão completa não tiver ocorrido até ao dia 50, a administração da dose tem de ser descontinuada.

Regime de consolidação

O tratamento de consolidação deve iniciar-se 3 a 4 semanas após o final da terapêutica de indução. Trióxido de arsénio Mylan deve ser administrado por via intravenosa numa dose de 0,15 mg/kg/dia, num total de 25 doses, administradas 5 dias por semana, seguido por 2 dias de interrupção, repetido durante 5 semanas.

Atraso, modificação e reinício da dose

O tratamento com Trióxido de arsénio Mylan tem de ser interrompido temporariamente antes do final programado da terapêutica em qualquer momento que se observe toxicidade de grau 3 ou superior, de acordo com os National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (Critérios Comuns de Toxicidade do Instituto Nacional do Cancro) e que seja considerada como estando possivelmente relacionada com o tratamento com Trióxido de arsénio Mylan. Os doentes que apresentem estas reações consideradas relacionadas com o trióxido de arsénio devem retomar o tratamento apenas após resolução do episódio tóxico ou após recuperação do seu estado no início da alteração que originou a sua interrupção. Nestes casos, o tratamento tem de ser retomado com 50% da dose diária precedente. Se o episódio tóxico não voltar a ocorrer até 7 dias após o recomeço do tratamento com a dose reduzida, a dose diária pode ser novamente aumentada para os 100% correspondentes à dose original. Os doentes que tiverem uma recorrência da toxicidade têm de suspender o tratamento.

No caso de alterações no ECG, alterações eletrolíticas e hepatotoxicidade, ver secção 4.4.

Populações especiais

Afeção hepática

Dado não existirem dados disponíveis para todos os grupos de afeção hepática e como podem ocorrer efeitos hepatotóxicos durante o tratamento com Trióxido de arsénio Mylan, recomenda-se precaução na utilização de Trióxido de arsénio Mylan em doentes com afeção hepática (ver secção 4.4 e 4.8).

Compromisso renal

Dado não existirem dados disponíveis para todos os grupos de compromisso renal, recomenda-se precaução na utilização de Trióxido de arsénio Mylan em doentes com compromisso renal.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Trióxido de arsénio Mylan em crianças até aos 17 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis para crianças dos 5 aos 16 anos idade encontram-se descritos na secção 5.1, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica. Não existem dados disponíveis para crianças com menos de 5 anos de idade.

Modo de administração

Trióxido de arsénio Mylan deve ser administrado por via intravenosa ao longo de 1–2 horas. A duração da perfusão poderá prolongar-se por 4 horas, caso sejam observadas reações vasomotoras. Não é necessária a colocação de um cateter venoso central. Os doentes têm de ser hospitalizados no início do tratamento devido a sintomas da doença e para assegurar uma monitorização adequada.

Para instruções acerca da preparação do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes com APL clinicamente instável são doentes especialmente de risco e irão exigir uma monitorização mais frequente dos testes eletrolíticos e dos níveis da glicemia, assim como testes dos parâmetros hematológicos, hepáticos, renais e de coagulação mais frequentes.

Síndrome de ativação dos leucócitos (Síndrome de diferenciação APL)

27% por cento dos doentes com APL, no enquadramento de APL recidivante/refratária, tratados com trióxido de arsénio apresentaram sintomas semelhantes a uma síndrome designada por leucemia promielocítica aguda-ácido retinoico (RA-APL) ou síndrome de diferenciação APL, caracterizada por febre, dispneia, aumento de peso, infiltrações pulmonares e efusões pleurais ou pericárdicas, com ou sem leucocitose. Esta síndrome pode ser fatal. Em doentes com APL recentemente diagnosticada, tratados com trióxido de arsénio e ácido *all-trans*-retinoico (ATRA), foi observada síndrome de diferenciação APL em 19%, incluindo 5 casos graves. Assim que surgem os primeiros sinais indicativos da síndrome (febre inexplicável, dispneia e/ou aumento de peso, anomalias na auscultação torácica ou anomalias radiográficas), o tratamento com trióxido de arsénio tem de ser temporariamente descontinuado e deverão ser imediatamente administradas doses elevadas de esteroides (dexametasona 10 mg por via intravenosa, duas vezes por dia), independentemente da contagem leucocitária, e devem ser mantidas durante pelo menos 3 dias ou mais, até os sinais e sintomas atenuarem. Se clinicamente justificado/necessário, também se recomenda uma terapêutica diurética concomitante. Na maioria dos doentes, não é necessário terminar permanentemente a terapêutica com trióxido de arsénio durante o tratamento da síndrome de diferenciação APL. Assim que os sinais e sintomas tiverem desaparecido, o tratamento com trióxido de arsénio pode ser retomado com 50% da dose precedente durante os primeiros 7 dias. Em seguida, na ausência de agravamento da toxicidade anterior, o trióxido de arsénio pode continuar na posologia completa. No caso de reaparecimento de sintomas, o trióxido de arsénio deve ser reduzido para a posologia anterior. A fim de prevenir o desenvolvimento da síndrome de diferenciação APL durante o tratamento de indução, pode administrar-se prednisona (0,5 mg/kg de peso corporal por dia durante todo o tratamento de indução) desde o dia 1 da administração de trióxido de arsénio até terminar a terapêutica de indução em doentes com APL. A adição de quimioterapia ao tratamento com esteroides não é recomendada, já que não existe experiência da administração de esteroides e quimioterapia durante o tratamento da síndrome de ativação dos leucócitos devido ao trióxido de arsénio. A experiência pós-comercialização sugere que uma síndrome similar pode ocorrer em doentes com outros tipos de neoplasias malignas. A monitorização e o tratamento destes doentes devem ser efetuados conforme descrito anteriormente.

Anomalias no eletrocardiograma (ECG)

O trióxido de arsénio pode provocar o prolongamento do intervalo QT e o bloqueio auriculoventricular completo. O prolongamento do intervalo QT pode originar arritmia ventricular do tipo torsade de pointes, que pode ser fatal. Tratamento anterior com antraciclina pode aumentar o risco de prolongamento QT. O risco de torsade de pointes está relacionado com a extensão do prolongamento QT, com a administração concomitante de medicamentos que prolongam o QT (como é o caso dos antiarrítmicos de classe Ia e III (p. ex. quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida), antipsicóticos (p. ex. tioridazina), antidepressivos (p. ex. amitriptilina), alguns macrólidos (p. ex. eritromicina), alguns anti-histamínicos (p. ex. terfenadina e astemizol), alguns antibióticos quinolonas (p. ex. esparfloxacina) e

outros medicamentos individuais que se sabe aumentarem o intervalo QT (p. ex. cisapride)), antecedentes de torsade de pointes, prolongamento do intervalo QT preexistente, insuficiência cardíaca congestiva, administração de diuréticos espoliadores do potássio, anfotericina B ou outras situações que possam resultar em hipocaliemia ou hipomagnesiemia. Em ensaios clínicos, no enquadramento recidivante/refratário, 40% dos doentes tratados com trióxido de arsénio tiveram pelo menos um prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc) superior a 500 mseg. O prolongamento do QTc foi observado entre 1 e 5 semanas após a perfusão de trióxido de arsénio e depois voltou ao valor inicial ao fim de 8 semanas após a perfusão de trióxido de arsénio. Uma doente (a receber múltiplos medicamentos concomitantes, incluindo a anfotericina B) teve torsade de pointes assintomática durante a terapêutica de indução de uma recidiva de APL com trióxido de arsénio. Em doentes com APL recentemente diagnosticada, 15,6% apresentou prolongamento do QTc com trióxido de arsénio em associação com o ATRA (ver secção 4.8). Num doente recentemente diagnosticado, o tratamento de indução foi terminado devido a prolongamento grave do intervalo QTc e anomalias eletrolíticas no dia 3 do tratamento de indução.

Recomendações de monitorização do ECG e eletrolíticas

Antes de se iniciar a terapêutica com trióxido de arsénio, deve efetuar-se um ECG de 12 derivações e devem avaliar-se os eletrólitos séricos (potássio, cálcio e magnésio) e a creatinina; as anomalias eletrolíticas preexistentes devem ser corrigidas e, se possível, deverão suspender-se os medicamentos que se sabe prolongarem o intervalo QT. Os doentes com fatores de risco para o prolongamento do QTc ou com fatores de risco para torsade de pointes devem ser monitorizados por monitorização cardíaca contínua (ECG). Devem ser implementadas as medidas corretivas para o QTc superior a 500 mseg e o QTc deve ser reavaliado com ECG seriados e, se disponível, consultar-se um especialista, antes de se considerar a utilização de trióxido de arsénio. Durante a terapêutica com trióxido de arsénio, as concentrações de potássio têm de ser mantidas acima de 4 mEq/l e as concentrações de magnésio têm de ser mantidas acima de 1,8 mg/dl. Os doentes que atingem um valor absoluto para o intervalo QT > 500 mseg têm de ser reavaliados e têm de ser tomadas ações imediatas para corrigir os fatores de risco concomitantes, se existirem, enquanto se avalia o risco-benefício da continuação versus a suspensão da terapêutica com trióxido de arsénio. Em caso de síncope ou de ocorrência de batimentos cardíacos rápidos ou irregulares, o doente tem de ser hospitalizado e monitorizado continuamente, os eletrólitos séricos têm de ser avaliados, a terapêutica com trióxido de arsénio tem de ser temporariamente suspensa até o intervalo QTc voltar abaixo de 460 mseg, as anomalias eletrolíticas estarem corrigidas e a síncope e os batimentos cardíacos irregulares desaparecerem. Após a recuperação, o tratamento deve ser retomado com 50% da dose diária precedente. Se o prolongamento do QTc não voltar a ocorrer no período de 7 dias após o reinício do tratamento com a dose reduzida, o tratamento com trióxido de arsénio pode ser retomado numa dose de 0,11 mg/kg de peso corporal por dia durante uma segunda semana. A dose diária pode ser novamente aumentada para 100% da dose original se o prolongamento não voltar a ocorrer. Não existem dados quanto ao efeito do trióxido de arsénio sobre o intervalo QTc durante a perfusão. Deverão efetuar-se eletrocardiogramas duas vezes por semana e com maior frequência nos doentes clinicamente instáveis, durante a indução e a consolidação.

Hepatotoxicidade (grau 3 ou superior)

Em doentes recentemente diagnosticados com APL de risco baixo a intermédio, 63,2% desenvolveram efeitos tóxicos hepáticos de grau 3 ou 4 durante o tratamento de indução ou consolidação com trióxido de arsénio em associação com o ATRA (ver secção 4.8). Contudo, os efeitos tóxicos resolveram-se com a descontinuação temporária do trióxido de arsénio, ATRA ou ambos. O tratamento com trióxido de arsénio tem de ser descontinuado antes do final programado da terapêutica em qualquer momento que se observe hepatotoxicidade de grau 3 ou superior, de acordo com os National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (Critérios Comuns de Toxicidade do Instituto Nacional do Cancro). Assim que a bilirrubina e/ou a SGOT e/ou a fosfatase alcalina diminuírem para valores 4 vezes inferiores ao nível superior de valores normais, o tratamento com trióxido de arsénio pode ser retomado com 50% da dose precedente durante os primeiros 7 dias. Em seguida, na ausência de agravamento da toxicidade anterior, o trióxido de arsénio deve continuar na posologia completa. No caso de reaparecimento de hepatotoxicidade, o trióxido de arsénio tem de ser descontinuado permanentemente.

Atraso e modificação da dose

O tratamento com trióxido de arsénio tem de ser interrompido temporariamente antes do final programado da terapêutica em qualquer momento que se observe toxicidade de grau 3 ou superior, de acordo com os National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (Critérios Comuns de Toxicidade do Instituto Nacional do Cancro) e que seja considerada como estando possivelmente relacionada com o tratamento com trióxido de arsénio (ver secção 4.2).

Testes laboratoriais

Os níveis eletrolítico e da glicemia, assim como os parâmetros dos testes hematológico, hepático, renal e de coagulação dos doentes têm de ser monitorizados, pelo menos, duas vezes por semana e com maior frequência nos doentes clinicamente instáveis, durante a fase de indução e, pelo menos, uma vez por semana, durante a fase de consolidação.

Compromisso renal

Dado não existirem dados disponíveis para todos os grupos de compromisso renal, recomenda-se precaução na utilização de trióxido de arsénio em doentes com compromisso renal. A experiência em doentes com compromisso renal grave é insuficiente para determinar se é necessário ajustar a dose. A utilização de trióxido de arsénio em doentes a fazer diálise não foi estudada.

Afeção hepática

Dado não existirem dados disponíveis para todos os grupos de afeção hepática e como podem ocorrer efeitos hepatotóxicos durante o tratamento com trióxido de arsénio, recomenda-se precaução na utilização de trióxido de arsénio em doentes com afeção hepática (ver secção 4.4 sobre hepatotoxicidade e secção 4.8). A experiência em doentes com afeção hepática grave é insuficiente para determinar se é necessário ajustar a dose.

Idosos

Existem dados clínicos limitados quanto à utilização de trióxido de arsénio na população idosa. É necessário ter precaução com estes doentes.

Hiperleucocitose

O tratamento com trióxido de arsénio tem sido associado ao desenvolvimento de hiperleucocitose ($\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) em alguns doentes com APL recidivante/refratária. Não parece ter havido uma relação entre as contagens basais de leucócitos (WBC) e o desenvolvimento de hiperleucocitose, nem parece ter-se verificado uma correlação entre as contagens basais de WBC e as contagens máximas de WBC. A hiperleucocitose não foi nunca tratada com quimioterapia adicional e observou-se a sua resolução com a continuação do tratamento com trióxido de arsénio. As contagens de WBC durante a consolidação não foram tão elevadas como durante o tratamento de indução e foram $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$, exceto no caso de um doente que apresentou uma contagem de WBC de $22 \times 10^3/\mu\text{l}$ durante a consolidação. Vinte doentes (50%) com APL recidivante/refratária tiveram leucocitose, contudo, em todos estes doentes a contagem de WBC estava em declínio ou tinha normalizado na altura em que se deu a remissão da medula óssea e não foram necessárias quimioterapia citotóxica nem leucoferese. Em doentes recentemente diagnosticados com APL de risco baixo a intermédio desenvolveu-se leucocitose durante a terapêutica de indução em 35 de 74 (47%) doentes (ver secção 4.8). Contudo, todos os casos foram tratados com sucesso com terapêutica com hidroxiureia.

Deve administrar-se hidroxiureia a doentes recentemente diagnosticados com APL recidivante/refratária que desenvolverem leucocitose sustida após o início da terapêutica. A administração de hidroxiureia deve continuar numa dose determinada para manter a contagem de leucócitos $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$, e a mesma deverá ser subsequentemente diminuída gradualmente.

Tabela 1 Recomendação para iniciar hidroxiureia

Leucócitos	Hidroxiureia
$10 - 50 \times 10^3/\mu\text{l}$	500 mg quatro vezes por dia
$> 50 \times 10^3/\mu\text{l}$	1000 mg quatro vezes por dia

Desenvolvimento de segundas neoplasias malignas primárias

A substância ativa de Trióxido de arsénio Mylan, o trióxido de arsénio, é um carcinogéneo humano. Monitorizar os doentes para o desenvolvimento de segundas neoplasias malignas primárias.

Encefalopatia

Foram notificados casos de encefalopatia com o tratamento com trióxido de arsénio. Foi notificada a ocorrência de encefalopatia de Wernicke após o tratamento com trióxido de arsénio em doentes com deficiência de vitamina B₁. Os doentes em risco de deficiência de vitamina B₁ devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de encefalopatia após o início do trióxido de arsénio. Alguns casos recuperaram com a complementação de vitamina B₁.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram formalmente avaliadas as interações farmacocinéticas entre o trióxido de arsénio e outros medicamentos terapêuticos.

Medicamentos conhecidos por causarem prolongamento do intervalo QTc, hipocaliemia ou hipomagnesiemia

É previsível a ocorrência de um prolongamento QT/QTc durante o tratamento com trióxido de arsénio e têm sido referidos casos de torsade de pointes e bloqueio cardíaco completo. Nos doentes que se encontram medicados ou que estiveram medicados com medicamentos que provocam hipocaliemia ou hipomagnesiemia, tais como diuréticos ou anfotericina B, o risco de ocorrência de torsade de pointes poderá ser mais elevado. Deverão tomar-se precauções quando Trióxido de arsénio Mylan é coadministrado com outros medicamentos que reconhecidamente provocam um prolongamento do intervalo QT/QTc, tais como os antibióticos macrólidos, o antipsicótico tioridazina, ou medicamentos que causam hipocaliemia ou hipomagnesiemia. É fornecida informação adicional sobre agentes que prolongam o QT na secção 4.4.

Medicamentos conhecidos por causarem efeitos hepatotóxicos

Como podem ocorrer efeitos hepatotóxicos durante o tratamento com trióxido de arsénio, recomenda-se precaução quando Trióxido de arsénio Mylan é coadministrado com outros medicamentos conhecidos por causarem efeitos hepatotóxicos (ver secção 4.4 e 4.8).

Outros medicamentos antileucémicos

Não é conhecida a influência de Trióxido de arsénio Mylan na eficácia de outros medicamentos antileucémicos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção masculina e feminina

Devido ao risco genotóxico dos compostos arsénicos (ver secção 5.3), as mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Trióxido de arsénio Mylan e durante 6 meses após a conclusão do tratamento.

Os homens devem utilizar métodos contraceptivos eficazes e ser aconselhados a não conceber uma criança durante o tratamento com Trióxido de arsénio Mylan e durante 3 meses após a conclusão do tratamento.

Gravidez

Demonstrou-se que o trióxido de arsénio é embriotóxico e teratogénico em estudos com animais (ver secção 5.3). Não existem estudos em mulheres grávidas a utilizar Trióxido de arsénio Mylan.

Se este medicamento for utilizado durante a gravidez ou se a doente engravidar durante a administração deste produto, esta deve ser informada do potencial risco para o feto.

Amamentação

O arsénio é excretado no leite humano. Dado o potencial de Trióxido de arsénio Mylan para reações adversas graves em lactentes, a amamentação deve ser descontinuada antes e durante a sua administração e durante duas semanas após a última dose.

Fertilidade

Não foram realizados estudos clínicos ou estudos não clínicos de fertilidade com Trióxido de arsénio Mylan.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Trióxido de arsénio Mylan sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Ocorreram reações adversas relacionadas de CTC de grau 3 e 4 em 37% dos doentes com APL recidivante/refratária nos ensaios clínicos. As reações mais frequentemente reportadas foram hiperglicemia, hipocaliemia, neutropenia e aumento da alanina aminotransferase (ALT). A leucocitose ocorreu em 50% dos doentes com APL recidivante/refratária, tendo esta sido avaliada por determinações hematológicas.

Na população recidivante/refratária, as reações adversas graves foram comuns (1–10%) e previsíveis. As reações adversas graves atribuídas ao trióxido de arsénio incluíram síndrome de diferenciação APL (3), leucocitose (3), prolongamento do intervalo QT (4, 1 com torsade de pointes), fibrilhação auricular/flutter auricular (1), hiperglicemia (2) e uma série de reações adversas graves relacionadas com hemorragias, infeções, dor, diarreia e náuseas.

De um modo geral, as reações adversas associadas ao tratamento apresentam uma tendência para diminuir ao longo do tempo em doentes com APL recidivante/refratária, talvez devido a uma melhoria do processo patológico subjacente. Há uma tendência para os doentes tolerarem os tratamentos de consolidação e manutenção com menor toxicidade em relação ao tratamento de indução. Tal deve-se, provavelmente, às reações adversas múltiplas resultantes de um processo patológico não controlado no início do tratamento e à vasta gama de medicamentos concomitantes necessários para o controlo dos sintomas e da morbilidade.

Num ensaio multicêntrico, de não inferioridade, de fase 3, que comparou o ácido all-*trans*-retinoico (ATRA) mais quimioterapia com ATRA mais trióxido de arsénio em doentes com APL recentemente diagnosticada, de risco baixo a intermédio (Estudo APL0406; ver também a secção 5.1), observaram-se reações adversas graves, incluindo toxicidade hepática, trombocitopenia, neutropenia e prolongamento do intervalo QTc em doentes tratados com trióxido de arsénio.

Lista tabelada de reações adversas

Os efeitos indesejáveis seguintes foram notificados no estudo APL0406 em doentes recentemente diagnosticados e em ensaios clínicos e/ou através da experiência após comercialização em doentes com APL recidivante/refratária. Os efeitos indesejáveis encontram-se listados abaixo na tabela 2, de acordo com a terminologia MedDRA por classe de sistema de órgãos e de acordo com as frequências observadas durante os ensaios clínicos com trióxido de arsénio realizados em 52 doentes com APL recidivante/refratária. As frequências são definidas da seguinte forma: (muito frequentes $\geq 1/10$), (frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$), (pouco frequentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 2

	Todos os graus	Grau ≥ 3
Infeções e infestações		
Herpes zóster	Frequente	Desconhecido
Sépsis	Desconhecido	Desconhecido
Pneumonia	Desconhecido	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático		
Neutropenia febril	Frequente	Frequente
Leucocitose	Frequente	Frequente
Neutropenia	Frequente	Frequente
Pancitopenia	Frequente	Frequente
Trombocitopenia	Frequente	Frequente
Anemia	Frequente	Desconhecido
Leucopenia	Desconhecido	Desconhecido
Linfopenia	Desconhecido	Desconhecido
Doenças do metabolismo e da nutrição		
Hiperglicemia	Muito frequente	Muito frequente
Hipocaliemia	Muito frequente	Muito frequente
Hipomagnesemia	Muito frequente	Frequente
Hipernatremia	Frequente	Frequente
Cetoacidose	Frequente	Frequente
Hipermagnesemia	Frequente	Desconhecido
Desidratação	Desconhecido	Desconhecido
Retenção de líquidos	Desconhecido	Desconhecido
Perturbações do foro psiquiátrico		
Estado de confusão	Desconhecido	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso		
Parestesia	Muito frequente	Frequente
Tonturas	Muito frequentes	Desconhecido
Cefaleia	Muito frequente	Desconhecido
Convulsão	Frequente	Desconhecido
Encefalopatia, encefalopatia de Wernicke	Desconhecido	Desconhecido
Afeções oculares		
Visão turva	Frequente	Desconhecido
Cardiopatias		
Taquicardia	Muito frequente	Frequente
Derrame pericárdico	Frequente	Frequente
Extrasístoles ventriculares	Frequentes	Desconhecido
Insuficiência cardíaca	Desconhecido	Desconhecido
Taquicardia ventricular	Desconhecido	Desconhecido
Vasculopatias		
Vasculite	Frequente	Frequente
Hipotensão	Frequente	Desconhecido

	Todos os graus	Grau ≥ 3
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
Síndrome de diferenciação	Muito frequente	Muito frequente
Dispneia	Muito frequente	Frequente
Hipoxia	Frequente	Frequente
Derrame pleural	Frequente	Frequente
Dor pleurítica	Frequente	Frequente
Hemorragia alveolar pulmonar	Frequente	Frequente
Pneumonia	Desconhecido	Desconhecido
Doenças gastrointestinais		
Diarreia	Muito frequente	Frequente
Vómitos	Muito frequentes	Desconhecido
Náuseas	Muito frequentes	Desconhecido
Dor abdominal	Frequente	Frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Prurido	Muito frequente	Desconhecido
Erupção cutânea	Muito frequente	Desconhecido
Eritema	Frequente	Frequente
Edema facial	Frequente	Desconhecido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
Mialgia	Muito frequente	Frequente
Artralgia	Frequente	Frequente
Dor óssea	Frequente	Frequente
Doenças renais e urinárias		
Insuficiência renal	Frequente	Desconhecido
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
Pirexia	Muito frequente	Frequente
Dor	Muito frequente	Frequente
Fadiga	Muito frequente	Desconhecido
Edema	Muito frequente	Desconhecido
Dor torácica	Frequente	Frequente
Arrepios	Frequentes	Desconhecido
Exames complementares de diagnóstico		
Alanina aminotransferase aumentada	Muito frequente	Frequente
Aspartato aminotransferase aumentada	Muito frequente	Frequente
Intervalo QT prolongado (ECG)	Muito frequente	Frequente
Hiperbilirrubinemia	Frequente	Frequente
Creatininemia aumentada	Frequente	Desconhecido
Aumento de peso	Frequente	Desconhecido
Gama-glutamilttransferase aumentada*	Desconhecido*	Desconhecido*

* Segundo o estudo CALGB C9710, foram notificados 2 casos de GGT aumentada de grau ≥ 3 entre os 200 doentes tratados com ciclos de consolidação de trióxido de arsénio (ciclo 1 e ciclo 2) versus nenhum doente no grupo de controlo.

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de diferenciação

Durante o tratamento com trióxido de arsénio, 14 dos 52 doentes nos estudos realizados na APL no enquadramento recidivante apresentaram um ou mais sintomas de síndrome de diferenciação, caracterizados por febre, dispneia, aumento de peso, infiltrações pulmonares e derrames pleurais ou pericárdicos, com ou sem leucocitose (ver secção 4.4). Vinte e sete doentes apresentaram leucocitose (WBC ≥ 10 × 10³/μl) durante a indução, 4 dos quais com valores superiores a 100.000/μl. Os valores

iniciais para as contagens de leucócitos (WBC) não apresentaram uma correlação com o desenvolvimento de leucocitose no estudo e as contagens de WBC durante a terapêutica de consolidação não foram tão elevadas como durante a indução. Nestes estudos, a leucocitose não foi tratada com medicamentos quimioterapêuticos. Os medicamentos utilizados para diminuir as contagens de leucócitos exacerbam, frequentemente, as toxicidades associadas à leucocitose e nenhuma abordagem convencional se revelou eficaz. Um doente tratado num programa de uso de compaixão morreu por enfarte cerebral devido a leucocitose, após um tratamento com medicamentos quimioterapêuticos utilizados para diminuir as contagens de WBC. A observação é a abordagem recomendada, sendo a intervenção reservada apenas para casos selecionados.

Nos estudos principais no enquadramento recidivante, a mortalidade devida a hemorragia associada à coagulação intravascular disseminada (DIC) foi muito frequente (> 10%), o que é consistente com a mortalidade precoce referida na literatura.

Em doentes recentemente diagnosticados com APL de risco baixo a intermédio observou-se síndrome de diferenciação em 19%, incluindo 5 casos graves.

Na experiência pós-comercialização, também foi notificada uma síndrome de diferenciação, como a síndrome do ácido retinoico, para o tratamento de outras neoplasias malignas além da APL com trióxido de arsénio.

Prolongamento do intervalo QT

O trióxido de arsénio pode provocar um prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.4). O prolongamento do intervalo QT pode originar arritmia ventricular do tipo torsade de pointes, que pode ser fatal. O risco de torsade de pointes encontra-se relacionado com a extensão do prolongamento QT, com a administração concomitante de medicamentos que prolongam o QT, antecedentes de torsade de pointes, prolongamento preexistente do intervalo QT, insuficiência cardíaca congestiva, administração de diuréticos espoliadores de potássio ou outras situações que originam hipocaliemia ou hipomagnesiemia. Uma doente (a receber múltiplos medicamentos concomitantes, incluindo a anfotericina B) teve torsade de pointes assintomática durante a terapêutica de indução de uma recidiva de APL com trióxido de arsénio. Esta doente passou para a terapêutica de consolidação sem qualquer evidência adicional de prolongamento QT.

Em doentes recentemente diagnosticados com APL de risco baixo a intermédio, observou-se prolongamento do QTc em 15,6%. Num doente, o tratamento de indução foi interrompido devido a prolongamento do intervalo QTc e anomalias eletrolíticas graves no dia 3.

Neuropatia periférica

A neuropatia periférica, caracterizada por parestesia/disestesia, é um efeito comum e bem conhecido do arsénio ambiental. Apenas 2 doentes com APL recidivante/refratária suspenderam precocemente o tratamento devido a esta reação adversa e um destes doentes foi submetido a uma terapêutica adicional com trióxido de arsénio num protocolo subsequente. Quarenta e quatro por cento dos doentes com APL recidivante/refratária tiveram sintomas que puderam ser associados com a neuropatia, a maior parte foram ligeiros a moderados e foram reversíveis após a interrupção do tratamento com trióxido de arsénio.

Hepatotoxicidade (grau 3–4)

Em doentes recentemente diagnosticados com APL de risco baixo a intermédio, 63,2% desenvolveram efeitos tóxicos hepáticos de grau 3 ou 4 durante o tratamento de indução ou consolidação com trióxido de arsénio em associação com ATRA. Contudo, os efeitos tóxicos resolveram-se com a descontinuação temporária do trióxido de arsénio, ATRA ou ambos (ver secção 4.4).

Toxicidade hematológica e gastrointestinal

Em doentes recentemente diagnosticados com APL de risco baixo a intermédio, ocorreram toxicidade gastrointestinal, neutropenia de grau 3–4 e trombocitopenia de grau 3 ou 4, contudo, estes foram 2,2 vezes menos frequentes em doentes tratados com trióxido de arsénio em associação com ATRA em comparação com doentes tratados com ATRA + quimioterapia.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Caso surjam sintomas sugestivos de uma toxicidade aguda grave ao arsénio (p. ex. convulsões, fraqueza muscular e confusão), Trióxido de arsénio Mylan deve ser imediatamente suspenso e pode considerar-se a instituição de uma terapêutica com agentes quelantes com penicilamina numa dose diária ≤ 1 g por dia. A duração do tratamento com penicilamina deve ser avaliada tendo em consideração os valores laboratoriais de arsénio na urina. Em doentes que não possam tomar medicamentos por via oral pode considerar-se a administração intramuscular de uma dose de 3 mg/kg de dimercaprol, de 4 em 4 horas, até ao desaparecimento de qualquer toxicidade com risco de vida imediato. Em seguida, poderá administrar-se penicilamina numa dose diária de ≤ 1 g por dia. Em presença de coagulopatia, recomenda-se a administração oral do agente quelante, succímero do ácido dimercaptosuccínico (DCI), 10 mg/kg ou 350 mg/m², de 8 em 8 horas, durante 5 dias e de 12 em 12 horas, durante 2 semanas. Em doentes com uma sobredosagem aguda grave de arsénio deve considerar-se a diálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX27

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação de Trióxido de arsénio Mylan não se encontra totalmente estabelecido. O trióxido de arsénio provoca, *in vitro*, alterações morfológicas e fragmentação do ácido desoxirribonucleico (ADN) características da apoptose das células de leucemia promielocítica humana NB4. O trióxido de arsénio também provoca danos ou a degradação da proteína de fusão PML/RAR-alfa.

Eficácia e segurança clínicas

Doentes recentemente diagnosticados com APL não de alto risco

O trióxido de arsénio foi investigado em 77 doentes recentemente diagnosticados com APL de risco baixo a intermédio, num estudo clínico de fase 3, de não inferioridade, controlado, aleatorizado, que comparou a eficácia e a segurança do trióxido de arsénio associado ao ácido all-*trans*-retinoico (ATRA) com as de ATRA + quimioterapia (p. ex., idarrubicina e mitoxantrona) (Estudo APL0406). Foram incluídos doentes com APL recentemente diagnosticada, confirmada pela presença de t(15;17) ou de PML-RAR α por RT-PCR ou pela distribuição de PML tipo micro *speckles* em células leucémicas. Não existem dados disponíveis em doentes com translocações de variantes do tipo t(11;17) (PLZF/RAR α). Os doentes com arritmias significativas, anomalias eletrocardiográficas (ECG) (síndrome de QT longo congénita, antecedentes ou presença de taquiarritmia auricular ou ventricular significativa, bradicardia em repouso clinicamente significativa (< 50 batimentos por minuto), QTc > 450 ms no ECG de rastreio, bloqueio do ramo direito mais hemibloqueio anterior esquerdo, bloqueio bifascicular) ou com neuropatia foram excluídos do estudo. Administrou-se aos doentes no grupo de tratamento de ATRA + trióxido de arsénio, ATRA por via oral, na dose de 45 mg/m² por dia e trióxido de arsénio por via IV na dose de 0,15 mg/kg por dia até à remissão completa (CR). Durante a consolidação, o ATRA foi administrado na mesma dose durante períodos de 2 semanas, com 2 semanas de interrupção, durante um total de 7 ciclos, tendo o trióxido de arsénio sido administrado na mesma dose 5 dias por semana, durante 4 semanas com 4 semanas de

interrupção, durante um total de 4 ciclos. Administrou-se aos doentes no grupo de tratamento de ATRA + quimioterapia idarrubicina por via IV na dose de 12 mg/m² nos dias 2, 4, 6 e 8 e ATRA por via oral na dose de 45 mg/m² por dia até à CR. Durante a consolidação, administrou-se aos doentes idarrubicina na dose de 5 mg/m² nos dias 1 a 4 e ATRA na dose de 45 mg/m² por dia durante 15 dias, seguido de mitoxantrona IV na dose de 10 mg/m² nos dias 1 a 5 e ATRA novamente na dose de 45 mg/m² por dia durante 15 dias e, finalmente, uma dose única de idarrubicina de 12 mg/m² e ATRA na dose de 45 mg/m² por dia durante 15 dias. Cada ciclo de consolidação foi iniciado após a recuperação hematológica do tratamento anterior definida como uma contagem absoluta de neutrófilos > 1,5 × 10⁹/l e de plaquetas > 100 × 10⁹/l. Também se administrou aos doentes no grupo de tratamento de ATRA + quimioterapia um tratamento de manutenção durante um período até 2 anos, que consistiu em 6-mercaptopurina por via oral na dose de 50 mg/m² por dia, metotrexato por via intramuscular na dose de 15 mg/m² por semana e ATRA na dose de 45 mg/m² por dia durante 15 dias em intervalos de 3 meses.

Os resultados principais de eficácia estão resumidos abaixo na tabela 3:

Tabela 3

Critério de avaliação	ATRA + trióxido de arsénio (n=77) [%]	ATRA + quimioterapia (n=79) [%]	Intervalo de confiança (IC)	Valor de p
Sobrevida sem acontecimentos (EFS) ao fim de 2 anos	97	86	IC 95% para a diferença, 2–22 pontos percentuais	p<0,001 para a não inferioridade p=0,02 para a superioridade de ATRA + trióxido de arsénio
Remissão hematológica completa (HCR)	100	95		p=0,12
Sobrevida global (OS) ao fim de 2 anos	99	91		p=0,02
Sobrevida sem doença (DFS) ao fim de 2 anos	97	90		p=0,11
Incidência cumulativa de recidivas (CIR) ao fim de 2 anos	1	6		p=0,24

APL = leucemia promielocítica aguda; ATRA = ácido all-*trans*-retinoico

APL recidivante/refratária

O trióxido de arsénio foi estudado em 52 doentes com APL, previamente tratados com uma antraciclina e um regime retinoide, em dois estudos não comparativos, abertos e unilaterais. Num dos casos tratou-se de um estudo clínico efetuado apenas com um investigador (n=12) e no outro tratou-se de um estudo multicêntrico, que englobou 9 instituições (n=40). No primeiro estudo, os doentes receberam uma dose média de 0,16 mg/kg/dia de trióxido de arsénio (intervalo compreendido entre 0,06 e 0,20 mg/kg/dia) e, no estudo multicêntrico, os doentes receberam uma dose fixa de 0,15 mg/kg/dia. O trióxido de arsénio foi administrado por via intravenosa ao longo de 1 a 2 horas, até à inexistência de células leucémicas na medula óssea, num máximo de 60 dias. Os doentes que apresentaram uma remissão completa receberam uma terapêutica de consolidação com 25 doses

adicionais de trióxido de arsénio, administradas ao longo de um período de 5 semanas. A terapêutica de consolidação teve início 6 semanas (intervalo entre 3 e 8) após a indução no estudo realizado apenas num centro e 4 semanas (intervalo entre 3 e 6) no estudo multicêntrico. A remissão completa (CR) foi definida pela ausência de células leucémicas visíveis na medula óssea e pela recuperação periférica das plaquetas e dos glóbulos brancos.

Os doentes do estudo realizado apenas num centro recidivaram após 1–6 regimes terapêuticos prévios e 2 doentes recidivaram após um transplante de células estaminais. Os doentes no estudo multicêntrico recidivaram após 1–4 regimes terapêuticos prévios e 5 doentes recidivaram após um transplante de células estaminais. No estudo realizado apenas num centro, a média de idades dos doentes era de 33 anos (idades compreendidas entre os 9 e os 75 anos). No estudo multicêntrico, a média de idades dos doentes era de 40 anos (idades compreendidas entre os 5 e os 73 anos).

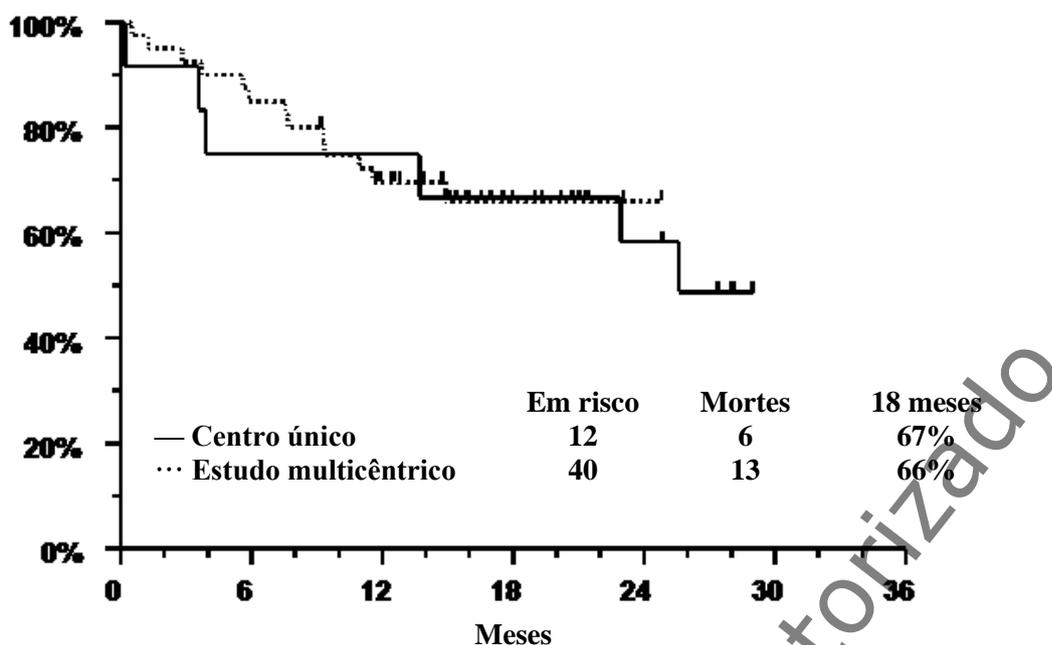
Os resultados encontram-se resumidos na tabela 4 abaixo:

Tabela 4

	Ensaio de centro único N=12	Ensaio multicêntrico N=40
Dose de trióxido de arsénio, mg/kg/dia (mediana, intervalo)	0,16 (0,06–0,20)	0,15
Remissão completa (CR)	11 (92%)	34 (85%)
Tempo para a remissão da medula óssea (mediana)	32 dias	35 dias
Tempo para CR (mediana)	54 dias	59 dias
Sobrevida ao fim de 18 meses	67%	66%

O estudo realizado apenas num centro incluiu 2 doentes pediátricos (< 18 anos de idade), tendo-se observado uma CR em ambos. O estudo multicêntrico incluiu 5 doentes pediátricos (< 18 anos de idade), tendo-se observado uma CR em 3 destes doentes. Não foram tratadas crianças com menos de 5 anos de idade.

Num tratamento de seguimento (*follow-up*) dos doentes após consolidação, 7 doentes do estudo de um único centro e 18 doentes do estudo multicêntrico receberam uma terapêutica de manutenção adicional com trióxido de arsénio. Três doentes do estudo de um único centro e 15 doentes do estudo multicêntrico foram submetidos a transplantes de células estaminais após terem completado o tratamento com trióxido de arsénio. A média de Kaplan-Meier para a duração da CR no estudo de um único centro é de 14 meses e ainda não foi atingida no estudo multicêntrico. No último *follow-up*, 6 de 12 doentes do estudo de um único centro estavam vivos, com um tempo médio de *follow-up* de 28 meses (intervalo de 25 a 29). No estudo multicêntrico, 27 de 40 doentes encontravam-se vivos, com um tempo médio de *follow-up* de 16 meses (intervalo de 9 a 25). As estimativas de Kaplan-Meier de 18 meses de sobrevida para cada estudo são apresentadas abaixo.



A confirmação citogenética da conversão para um genótipo normal e a deteção da conversão da PML/RAR α para o normal por reação em cadeia da polimerase – transcriptase reversa (Polymerase Chain Reaction – Reverse Transcriptase) (RT-PCR) são apresentadas na tabela 5 abaixo.

Citogenética após a terapêutica com trióxido de arsénio

Tabela 5

	Ensaio piloto de centro único N com CR = 11	Ensaio multicêntrico N com CR = 34
Citogenética convencional [t(15;17)]		
Ausente	8 (73%)	31 (91%)
Presente	1 (9%)	0%
Não avaliável	2 (18%)	3 (9%)
RT-PCR para PML/RAR α		
Negativa	8 (73%)	27 (79%)
Positiva	3 (27%)	4 (12%)
Não avaliável	0	3 (9%)

Observaram-se respostas em todos os grupos etários avaliados, com idades compreendidas entre os 6 e os 75 anos. A taxa de resposta foi semelhante em ambos os sexos. Não existe experiência do efeito do trióxido de arsénio sobre a variante APL contendo as translocações cromossomais t(11;17) e t(5;17).

População pediátrica

A experiência em crianças é limitada. Dos 7 doentes com menos de 18 anos de idade (intervalo de 5 a 16 anos) tratados com trióxido de arsénio na dose recomendada de 0,15 mg/kg/dia, 5 doentes apresentaram uma resposta completa (ver secção 4.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A forma inorgânica e liofilizada de trióxido de arsénio, quando colocada em solução, forma imediatamente o produto de hidrólise ácido arsénico (As^{III}). As^{III} é a espécie farmacologicamente ativa de trióxido de arsénio.

Distribuição

O volume de distribuição (V_d) para As^{III} é grande ($> 400 \text{ l}$), indicando distribuição significativa para os tecidos com ligação de proteínas insignificante. V_d está também dependente do peso, aumentando com o aumento do peso corporal. O arsénio total acumula-se principalmente no fígado, rim e coração, e em menor grau, no pulmão, cabelo e unhas.

Biotransformação

O metabolismo do trióxido de arsénio implica a oxidação de ácido arsénico (As^{III}), a espécie ativa de trióxido de arsénio, para ácido arsénico (As^{V}), bem como metilação oxidativa para ácido monometilarsónico (MMA^{V}) e ácido dimetilarsínico (DMA^{V}) por metiltransferases, principalmente no fígado. Os metabolitos pentavalentes, MMA^{V} e DMA^{V} , são lentos a aparecer no plasma (cerca de 10 a 24 horas após a primeira administração de trióxido de arsénio), mas devido à sua semivida maior, acumulam-se mais após múltipla dosagem do que As^{III} . A extensão da acumulação destes metabolitos está dependente do regime de dosagem. A acumulação aproximada variou entre 1,4 a 8 vezes, após administração de doses múltiplas comparativamente com administração de dose simples. As^{V} está presente no plasma apenas em níveis relativamente baixos.

Os estudos enzimáticos realizados *in vitro* com microsomas hepáticos humanos revelaram que o trióxido de arsénio não tem uma atividade inibidora a nível dos substratos das principais enzimas do citocromo P450, tais como 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Não são de esperar interações entre substâncias que são substratos destas enzimas P450 e Trióxido de arsénio Mylan.

Eliminação

Cerca de 15% da dose de Trióxido de arsénio Mylan administrada é excretada na urina na forma de As^{III} inalterada. Os metabolitos metilados de As^{III} (MMA^{V} , DMA^{V}) são excretados principalmente na urina. A concentração plasmática de As^{III} desce da concentração plasmática de pico de uma maneira bifásica com uma semivida de eliminação terminal média de 10 a 14 horas. A depuração total de As^{III} no intervalo de dose única de 7 a 32 mg (administrado como 0,15 mg/kg) é de 49 l/h e a depuração renal é de 9 l/h. A depuração não está dependente do peso do indivíduo ou da dose administrada no intervalo de doses estudado. As semividas de eliminação terminal estimada média dos metabolitos MMA^{V} e DMA^{V} são 32 horas e 70 horas, respetivamente.

Compromisso renal

A depuração plasmática de As^{III} não foi alterada em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina de 50–80 ml/min) ou compromisso renal moderado (depuração da creatinina de 30–49 ml/min). A depuração plasmática de As^{III} em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min) foi 40% mais baixa quando comparada com doentes com função renal normal (ver secção 4.4).

A exposição sistémica a MMA^{V} e DMA^{V} teve tendência a ser maior em doentes com compromisso renal; a consequência clínica de tal é desconhecida, mas não foi detetado aumento da toxicidade.

Afeção hepática

Os dados farmacocinéticos de doentes com carcinoma hepatocelular com afeção hepática ligeira a moderada indicam não haver acumulação de As^{III} ou de As^{V} após perfusões duas vezes por semana. Conforme avaliado por AUC normalizado por dose (por dose de mg) não foi observada uma tendência clara para um aumento na exposição sistémica a As^{III} , As^{V} , MMA^{V} ou DMA^{V} em função da redução do nível da função hepática.

Linearidade/não-linearidade

No intervalo de dose única total de 7 a 32 mg (administrado como 0,15 mg/kg), a exposição sistémica (AUC) parece ser linear. O declínio da concentração plasmática de pico de As^{III} ocorre de uma maneira bifásica e é caracterizado por uma fase de distribuição rápida inicial seguida de uma fase de eliminação terminal mais lenta. Após administração a 0,15 mg/kg num regime diário (n=6) ou duas vezes por semana (n=3), foi observada uma acumulação de cerca do dobro de As^{III}, comparativamente com uma perfusão simples. Esta acumulação foi ligeiramente superior à esperada com base em resultados de dose única.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos limitados de toxicidade da reprodução com trióxido de arsénio em animais indicam haver embriotoxicidade e teratogenicidade (deficiências do tubo neural, anoftalmia e microftalmia) com a administração de 1–10 vezes a dose clínica recomendada (mg/m²). Não foram efetuados estudos de fertilidade com Trióxido de arsénio Mylan. Os compostos de arsénio induzem aberrações cromossomais e transformações morfológicas das células de mamíferos, *in vitro* e *in vivo*. Não se realizaram estudos formais de carcinogenicidade com o trióxido de arsénio. Contudo, o trióxido de arsénio e outros compostos inorgânicos de arsénio são reconhecidos como carcinogéneos humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hidróxido de sódio
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

4 anos

Após a primeira abertura

O produto deve ser utilizado imediatamente.

Após diluição

Foi demonstrada estabilidade química e física de utilização durante 30 dias a 15–25 °C e 30 dias a 2–8 °C. De um ponto de vista microbiológico, o produto tem de ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação durante a utilização, antes da administração, são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não deverão ser superiores a 24 horas entre 2–8 °C, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições controladas e assepticamente validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não congelar.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro transparente Tipo I fechado com rolhas bromobutílicas e cápsula de alumínio tipo *flip-off* com 10 ml de concentrado. Cada embalagem contém 1 ou 10 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação de Trióxido de arsénio Mylan

A técnica asséptica deve ser estritamente respeitada durante o manuseamento de Trióxido de arsénio Mylan, já que não estão presentes quaisquer conservantes.

Trióxido de arsénio Mylan deve ser diluído com 100 a 250 ml de uma solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5%) ou de uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), imediatamente após ser retirado do frasco para injetáveis.

Trióxido de arsénio Mylan não pode ser misturado, ou concomitantemente administrado na mesma linha intravenosa, com outros medicamentos.

A solução diluída deve ser límpida e incolor. Antes da administração, todas as soluções parentéricas devem ser visualmente inspecionadas para verificar se existem partículas suspensas e descoloração. Não utilize a preparação se houver presença de partículas estranhas.

Procedimento para a eliminação adequada

Trióxido de arsénio Mylan é apenas para utilização única e quaisquer porções não utilizadas de cada frasco para injetáveis devem ser adequadamente eliminadas. Não guarde porções não utilizadas para futuras administrações.

Qualquer medicamento não utilizado, qualquer material que entre em contacto com o produto ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 1 de Abril de 2020
Data da última renovação: 14 de Novembro de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Trióxido de arsénio Mylan 1 mg/ml concentrado para solução para perfusão
trióxido de arsénio

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um ml contém 1 mg de trióxido de arsénio.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também: hidróxido de sódio, ácido clorídrico (como regulador de pH) e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão.

1 frasco para injetáveis

10 frascos para injetáveis

10 mg/10 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa após diluição
Apenas para utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico: manusear com precaução.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Leia o folheto para ver o prazo de validade do produto diluído.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1427/001 1 frasco para injetáveis
EU/1/20/1427/002 10 frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Trióxido de arsénio Mylan 1 mg/ml concentrado estéril
trióxido de arsénio
Via IV após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 mg/10 ml

6. OUTROS

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Trióxido de arsénio Mylan 1 mg/ml concentrado para solução para perfusão trióxido de arsénio

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a receber este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Trióxido de arsénio Mylan e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber Trióxido de arsénio Mylan
3. Como utilizar Trióxido de arsénio Mylan
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Trióxido de arsénio Mylan
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Trióxido de arsénio Mylan e para que é utilizado

Trióxido de arsénio Mylan é utilizado em doentes adultos com leucemia promielocítica aguda (APL) recentemente diagnosticada, de risco baixo a intermédio, e em doentes adultos cuja doença não respondeu a outras terapêuticas. A APL constitui um tipo de leucemia mieloide única, uma doença na qual ocorrem glóbulos brancos anormais e hemorragia anormal e nódos negros.

2. O que precisa de saber antes de receber Trióxido de arsénio Mylan

Trióxido de arsénio Mylan deve ser dado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de leucemias agudas.

Não pode receber Trióxido de arsénio Mylan

se tem alergia ao trióxido de arsénio ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Tem de falar com o seu médico ou enfermeiro antes de receber Trióxido de arsénio Mylan

- se tem uma perturbação da função dos rins.
- se tem problemas do fígado.

O seu médico tomará as seguintes precauções:

- Serão realizadas análises para verificar a quantidade de potássio, magnésio, cálcio e creatinina no sangue antes da sua primeira dose de Trióxido de arsénio Mylan.
- Deve também efetuar um registo elétrico do coração (eletrocardiograma, ECG) antes da sua primeira dose.
- As análises sanguíneas (potássio, magnésio, cálcio e função do fígado) devem ser repetidas durante o seu tratamento com Trióxido de arsénio Mylan.
- Além disso, fará eletrocardiogramas duas vezes por semana.
- Se correr o risco de ter um certo tipo de ritmo do coração anormal (p. ex. torsade de pointes ou prolongamento QTc), o seu coração será monitorizado continuamente.

- O seu médico poderá controlar a sua saúde durante e depois do tratamento, dado que o trióxido de arsénio, a substância ativa presente em Trióxido de arsénio Mylan, pode causar outros cancros. Deve comunicar quaisquer sintomas e circunstâncias novos ou excepcionais sempre que vir o seu médico.
- Se estiver em risco de deficiência de vitamina B₁, faça o acompanhamento da sua função cognitiva e motora.

Crianças e adolescentes

Trióxido de arsénio Mylan não é recomendado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Trióxido de arsénio Mylan

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Em especial, informe o seu médico

- se estiver a tomar algum dos vários tipos de medicamentos que podem causar uma alteração no seu ritmo do coração. Estes incluem:
 - determinados tipos de antiarrítmicos (medicamentos utilizados para corrigir batimentos irregulares do coração, por exemplo, quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida)
 - medicamentos para tratar psicoses (perda de contacto com a realidade, por exemplo, tioridazina)
 - medicamentos para a depressão (por exemplo, amitriptilina)
 - alguns tipos de medicamentos para tratar infeções bacterianas, chamados antibióticos (por exemplo, eritromicina e esparfloxacina)
 - alguns medicamentos para tratar alergias como a febre do feno, chamados anti-histamínicos (por exemplo, terfenadina e astemizol)
 - quaisquer medicamentos que provoquem uma baixa de magnésio ou potássio no seu sangue (por exemplo, anfotericina B)
 - cisaprida (um medicamento utilizado para aliviar determinados problemas de estômago).O efeito destes medicamentos na sua frequência cardíaca pode ser agravado por Trióxido de arsénio Mylan. Deverá ter o cuidado de informar o seu médico sobre todos os medicamentos que está a tomar.
- se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente quaisquer medicamentos que possam afetar o seu fígado. Caso tenha dúvidas, mostre o frasco ou a embalagem ao seu médico.

Trióxido de arsénio Mylan com alimentos e bebidas

Não há restrições de alimentos ou de bebidas enquanto estiver a receber Trióxido de arsénio Mylan.

Gravidez

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Trióxido de arsénio Mylan pode causar lesões no feto quando utilizado por mulheres grávidas.

Se tem potencial para engravidar, tem de utilizar um contraceptivo eficaz durante o tratamento com Trióxido de arsénio Mylan e durante 6 meses após a conclusão do tratamento.

Se está grávida ou ficar grávida durante o tratamento com Trióxido de arsénio Mylan, deve aconselhar-se com o seu médico.

Os homens têm também de utilizar um contraceptivo eficaz e ser aconselhados a não conceber uma criança durante o tratamento com Trióxido de arsénio Mylan e durante 3 meses após a conclusão do tratamento.

Amamentação

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

O arsénio presente em Trióxido de arsénio Mylan passa para o leite materno.

Dado que Trióxido de arsénio Mylan pode ser prejudicial para os bebés amamentados, não amamente enquanto estiver a receber Trióxido de arsénio Mylan e durante duas semanas após a última dose.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É de se esperar que Trióxido de arsénio Mylan tenha uma influência nula ou desprezável sobre a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Se sentir desconforto ou se não se sentir bem após uma injeção de Trióxido de arsénio Mylan, deve esperar que os sintomas desapareçam antes de conduzir ou utilizar máquinas.

Trióxido de arsénio Mylan contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Trióxido de arsénio Mylan

Duração e frequência do tratamento

Doentes com leucemia promielocítica aguda recentemente diagnosticada

O seu médico irá dar-lhe Trióxido de arsénio Mylan uma vez todos os dias na forma de uma perfusão. No seu primeiro ciclo de tratamento, pode ser tratado todos os dias até 60 dias, no máximo, ou até o seu médico determinar que a sua doença está melhor. Se a sua doença responder a Trióxido de arsénio Mylan, ser-lhe-ão dados 4 ciclos adicionais de tratamento. Cada ciclo consiste em 20 doses, dadas 5 dias por semana (seguidos de uma interrupção de 2 dias), durante 4 semanas seguido de uma interrupção de 4 semanas. O seu médico decidirá exatamente durante quanto tempo deverá continuar a terapêutica com Trióxido de arsénio Mylan.

Doentes com leucemia promielocítica aguda, cuja doença não respondeu a outras terapêuticas

O seu médico irá dar-lhe Trióxido de arsénio Mylan uma vez todos os dias na forma de uma perfusão. No seu primeiro ciclo de tratamento, pode ser tratado todos os dias até 50 dias, no máximo, ou até o seu médico determinar que a sua doença está melhor. Se a sua doença responder a Trióxido de arsénio Mylan, ser-lhe-á administrado um segundo ciclo de tratamento de 25 doses, dadas durante 5 dias por semana (seguido de uma interrupção de 2 dias) durante 5 semanas. O seu médico decidirá exatamente durante quanto tempo deverá continuar a terapêutica com Trióxido de arsénio Mylan.

Modo e via de administração

Trióxido de arsénio Mylan necessita de ser diluído com uma solução que contém glucose ou uma solução que contém cloreto de sódio.

Trióxido de arsénio Mylan é normalmente administrado por um médico ou enfermeiro. A administração faz-se por gota a gota (perfusão) numa veia durante 1–2 horas, mas a perfusão poderá durar mais tempo se ocorrerem efeitos indesejáveis como rubor e tonturas.

Trióxido de arsénio Mylan não deve ser misturado com outros medicamentos ou perfundido através do mesmo tubo com outros medicamentos.

Se o seu médico ou enfermeiro lhe administrar mais Trióxido de arsénio Mylan do que deveria

Poderá sentir convulsões, fraqueza muscular e confusão. No caso de isto acontecer, o tratamento com Trióxido de arsénio Mylan deve ser imediatamente suspenso e o seu médico tratará a sobredosagem de arsénio.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se sentir os seguintes efeitos indesejáveis, pois estes podem ser sinais de uma doença grave chamada “síndrome de diferenciação” que pode ser fatal:

- dificuldade em respirar
- tosse
- dor no peito
- febre

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se sentir um ou mais dos seguintes efeitos indesejáveis, pois estes podem ser sinais de reação alérgica:

- dificuldade em respirar
- febre
- aumento súbito de peso
- retenção de água
- desmaios
- palpitações (fortes batimentos do coração que consegue sentir no peito)

Durante o tratamento com Trióxido de arsénio Mylan, poderá sentir algumas das seguintes reações:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- fadiga (cansaço), dor, febre, dor de cabeça
- náuseas, vômitos, diarreia
- tonturas, dores musculares, entorpecimento ou formigueiros
- erupção na pele ou comichão, aumento do açúcar no sangue, edema (inchaço devido ao excesso de líquido)
- falta de ar, ritmo do coração acelerado, alterações no traçado do ECG do coração
- diminuição do potássio ou do magnésio no sangue, alterações nos testes da função hepática, incluindo a presença de bilirrubina ou de gama-glutamyltransferase em excesso no sangue

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- diminuição da contagem de células sanguíneas (plaquetas, glóbulos vermelhos e/ou brancos), aumento dos glóbulos brancos
- arrepios, aumento de peso
- febre devido a uma infeção e baixos níveis de glóbulos brancos, infeção por herpes zóster
- dor no peito, hemorragia no pulmão, hipoxia (baixo nível de oxigénio), acumulação de líquido em redor do coração ou do pulmão, diminuição da pressão arterial, alteração do ritmo do coração
- desmaios, dor nas articulações ou nos ossos, inflamação dos vasos sanguíneos
- aumento do sódio ou do magnésio, cetonas no sangue e urina (cetoacidose), alterações nos testes da função renal, insuficiência renal
- dores de estômago (abdominais)
- vermelhidão da pele, cara inchada, visão desfocada

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- infeção pulmonar, infeção no sangue
- inflamação dos pulmões que pode causar dores no peito e falta de ar, insuficiência cardíaca
- desidratação, confusão
- doença cerebral (encefalopatia, encefalopatia de Wernicke) com várias manifestações, incluindo dificuldade em utilizar os braços e as pernas, perturbações da fala e confusão

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Trióxido de arsénio Mylan

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e na embalagem exterior.

Não congelar.

Após a diluição, se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação e condições antes da utilização são da responsabilidade do seu médico e normalmente não deverão ser superiores a 24 horas, a 2–8 °C, a menos que a diluição tenha ocorrido em ambiente estéril.

Este medicamento não pode ser utilizado no caso de verificar partículas suspensas ou se a solução apresentar descoloração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Trióxido de arsénio Mylan

- A substância ativa é o trióxido de arsénio. Cada ml de concentrado contém 1 mg de trióxido de arsénio. Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 10 mg de trióxido de arsénio.
- Os outros componentes são hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis. Ver secção 2 “Trióxido de arsénio Mylan contém sódio”.

Qual o aspeto de Trióxido de arsénio Mylan e conteúdo da embalagem

Trióxido de arsénio Mylan é um concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril). Trióxido de arsénio Mylan é fornecido em frascos para injetáveis de vidro, na forma de uma solução aquosa concentrada, límpida, incolor. Cada embalagem exterior contém 1 ou 10 frascos para injetáveis de vidro de utilização única.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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 ΕΠΕ
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

Mylan 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 21 412 72 00

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

A TÉCNICA ASSÉPTICA DEVE SER ESTRITAMENTE RESPEITADA DURANTE O MANUSEAMENTO DE Trióxido de arsénio Mylan, JÁ QUE NÃO ESTÃO PRESENTES QUAISQUER CONSERVANTES.

Diluição de Trióxido de arsénio Mylan

Trióxido de arsénio Mylan requer diluição antes de ser administrado.

O pessoal deve receber formação no manuseamento e diluição de trióxido de arsénio e deve utilizar vestuário protetor adequado.

Diluição: introduza cuidadosamente a agulha de uma seringa no frasco para injetáveis e recolha todo o seu conteúdo. Trióxido de arsénio Mylan tem então de ser diluído imediatamente com 100 a 250 ml de uma solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5%) ou de uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Trióxido de arsénio Mylan é apenas para utilização única. As porções não utilizadas de cada frasco para injetáveis devem ser adequadamente eliminadas. Não guarde porções não utilizadas para futuras administrações.

Utilização de Trióxido de arsénio Mylan

Trióxido de arsénio Mylan não pode ser misturado, ou concomitantemente administrado na mesma linha intravenosa, com outros medicamentos.

Trióxido de arsénio Mylan deve ser administrado por via intravenosa ao longo de 1–2 horas. A duração da perfusão poderá prolongar-se por 4 horas, caso sejam observadas reações vasomotoras. Não é necessária a colocação de um cateter venoso central.

A solução diluída deve ser límpida e incolor. Antes da administração, todas as soluções parentéricas devem ser visualmente inspecionadas para verificar se existem partículas suspensas e descoloração. Não utilize a preparação se houver presença de partículas estranhas.

Após diluição em soluções intravenosas, Trióxido de arsénio Mylan é química e fisicamente estável durante 30 dias, entre 15–25°C e durante 30 dias a temperaturas de refrigeração (2–8 °C). De um ponto de vista microbiológico, o produto tem de ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação durante a utilização, antes da administração,

são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não deverão ser superiores a 24 horas entre 2–8 °C, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições controladas e assepticamente validadas.

Procedimento para a eliminação adequada

Qualquer produto não utilizado, qualquer material que entre em contacto com o produto e os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Medicamento já não autorizado