

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trioxid de arsen Mylan 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml de concentrat conține trioxid de arsen 1 mg.

Fiecare flacon de 10 ml conține trioxid de arsen 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)

Soluție apoasă sterilă, limpede, incoloră, cu un pH de 7,5 până la 8,5.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Trioxid de arsen Mylan este indicat pentru inducerea remisiunii și consolidare la pacienții adulți care prezintă:

- Leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată (număr de leucocite  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) în asociere cu acidul all-*trans*-retinoic (AATR)
- Leucemie acută promielocitară (LAP) recurentă/refractară (tratamentul anterior trebuie să fi inclus un retinoid și chimioterapie)

caracterizată prin prezența translocației t(15;17) și/sau prezența genei leucemiei promielocitare/receptorului-alfa al acidului retinoic (LPM/RAR-alfa)

Nu a fost studiată rata de răspuns a altor subtipuri de leucemii acute mieloblastice la trioxidul de arsen.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Trioxid de arsen Mylan trebuie administrat sub supravegherea unui medic specializat în abordarea terapeutică a leucemiilor acute și trebuie respectate proceduri speciale de monitorizare descrise la pct. 4.4.

#### Doze

Doza recomandată este aceeași pentru adulți și vârstnici.

Leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată

#### *Schema tratamentului de inducție*

Trioxid de arsen Mylan trebuie administrat intravenos, în doză de 0,15 mg/kg pe zi, în fiecare zi, până la obținerea remisiunii complete. Dacă remisiunea completă nu apare după 60 de zile de tratament, tratamentul trebuie întrerupt.

#### *Schema tratamentului de consolidare*

Trioxid de arsen Mylan trebuie administrat intravenos, în doză de 0,15 mg/kg și zi, 5 zile pe săptămână. Tratamentul trebuie continuat timp de 4 săptămâni, cu 4 săptămâni de pauză, pentru un total de 4 cicluri.

## Leucemie acută promielocitară (LAP) recurentă/refractară

### *Schema tratamentului de inducție*

Trioxid de arsen Mylan trebuie administrat intravenos, în doză fixă, de 0,15 mg/kg pe zi, în fiecare zi până la obținerea remisiunii complete (mai puțin de 5% blasti în măduva osoasă la nivel celular, fără prezența de celule leucemice). Dacă remisiunea completă nu apare după 50 de zile de tratament, tratamentul trebuie întrerupt.

### *Schema tratamentului de consolidare*

Tratamentul de consolidare trebuie să înceapă la 3 - 4 săptămâni după terminarea tratamentului de inducție. Trioxid de arsen Mylan trebuie administrat intravenos, în doză de 0,15 mg/kg pe zi, 25 de doze, administrate astfel: 5 zile pe săptămână, urmate de 2 zile de pauză; tratamentul se va repeta timp de 5 săptămâni.

### Amânarea, modificarea și reinițierea dozei

Tratamentul cu Trioxid de arsen Mylan trebuie întrerupt temporar înainte de termenul programat în orice moment când se observă o toxicitate de gradul 3 sau mai mare conform Criteriilor Comune de Toxicitate ale Institutului Național de Oncologie, care se consideră a fi posibil legată de tratamentul cu Trioxid de arsen Mylan. La pacienții care prezintă astfel de reacții, care sunt considerate ca fiind asociate cu administrarea de trioxid de arsen, tratamentul trebuie reluat numai după dispariția evenimentului toxic sau după revenirea la starea inițială, dinainte de tulburarea care a determinat întreruperea. În aceste cazuri, tratamentul trebuie reluat cu 50% din doza zilnică anterioară. Dacă evenimentul toxic nu re apare în decurs de 7 zile de la reînceperea tratamentului cu doza redusă, doza zilnică poate fi crescută din nou la 100% din doza inițială. Pacienților care prezintă o recurență a toxicității nu trebuie să li se mai administreze tratamentul.

În ceea ce privește modificările ECG și ale electroliților, precum și hepatotoxicitatea, vezi pct. 4.4.

### Grupe speciale de pacienți

#### Insuficiență hepatică

Deoarece nu sunt disponibile date referitoare la toate grupurile cu insuficiență hepatică și pot apărea efecte hepatotoxice în timpul tratamentului cu Trioxid de arsen Mylan, se recomandă prudență când se utilizează Trioxid de arsen Mylan la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 4.8).

#### Insuficiență renală

Deoarece nu sunt disponibile date la toate grupurile cu insuficiență renală, se recomandă prudență când se utilizează Trioxid de arsen Mylan la pacienții cu insuficiență renală.

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Trioxid de arsen Mylan la copii și adolescenți cu vârsta sub 17 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent, referitoare la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 16 ani, sunt descrise la pct. 5.1 dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele. Nu sunt disponibile date referitoare la copii cu vârsta sub 5 ani.

### Mod de administrare

Trioxid de arsen Mylan trebuie administrat în perfuzie intravenoasă, cu durata de 1 - 2 ore. Durata perfuziei poate fi mărită până la 4 ore în caz de reacții vasomotorii. Nu este necesară montarea unui cateter venos central. Pacienții trebuie internați la începutul tratamentului din cauza simptomelor bolii și pentru asigurarea unei supravegheri adecvate.

Pentru instrucțiuni privind prepararea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții cu LAP instabilă clinic au un risc mai mare și vor necesita control mai frecvent al profilului electrolitic și al glicemiei, precum și analize hematologice, hepatice, renale și ale coagulării mai frecvente.

#### Sindromul de activare a leucocitelor (Sindromul de diferențiere LAP)

27% dintre pacienții cu LAP, în contextul bolii recurente/refractare, tratați cu trioxid de arsen au prezentat simptome asemănătoare celor ale unui sindrom numit sindrom de acid retinoic - leucemie acută promielocitară (AR-LAP) sau sindromul de diferențiere LAP, caracterizat prin febră, dispnee, creștere ponderală, infiltrate pulmonare și revărsate pericardice și pleurale, cu sau fără leucocitoză. Acest sindrom poate fi letal. La pacienții cu LAP nou diagnosticat tratați cu trioxid de arsen și acid *all-trans*-retinoic (AATR) s-a observat apariția sindromului de diferențiere LAP la 19% dintre pacienți, incluzând 5 cazuri severe. De la apariția primelor semne care ar putea sugera prezența sindromului (febră inexplicabilă, dispnee și/sau creștere ponderală, zgomote anormale la auscultația pulmonară sau anomalii radiografice), tratamentul cu trioxid de arsen trebuie întrerupt temporar și trebuie administrate imediat doze mari de corticosteroizi (dexametazonă, pe cale intravenoasă, 10 mg de două ori pe zi), indiferent de numărul de leucocite, și acest tratament trebuie continuat timp de cel puțin 3 zile sau mai mult, până la reducerea semnelor și simptomelor. Dacă se justifică/este necesar din punct de vedere clinic, se recomandă, de asemenea, tratament diuretic concomitent. În majoritatea cazurilor nu este necesară oprirea definitivă a administrării de trioxid de arsen în timpul tratamentului sindromului de diferențiere LAP. Imediat după remiterea semnelor și simptomelor, tratamentul cu trioxid de arsen poate fi reluat la 50% din doza anterioară, în primele 7 zile. Ulterior, în absența înrăutățirii toxicității anterioare, administrarea de trioxid de arsen poate fi reluată cu doza completă. În cazul reapariției simptomelor, administrarea de trioxid de arsen trebuie redusă la doza utilizată anterior. Pentru a preveni apariția sindromului de diferențiere LAP în timpul tratamentului de inducție, se poate administra prednison (0,5 mg/kg de greutate corporală pe zi, pe tot parcursul tratamentului de inducție), începând cu ziua 1 de administrare de trioxid de arsen, până la sfârșitul terapiei de inducție la pacienții cu LAP. Nu se recomandă adăugarea chimioterapiei la tratamentul cu corticosteroizi, deoarece nu există experiență în ceea ce privește administrarea combinată de corticosteroizi și chimioterapie în sindromul de activare leucocitară determinat de trioxidul de arsen. Experiența din perioada după punerea pe piață sugerează că un sindrom asemănător poate apărea la pacienții cu alte tipuri de cancer. Supravegherea și tratamentul acestor pacienți trebuie să se efectueze conform indicațiilor de mai sus.

#### Modificări ale electrocardiografei (ECG)

Trioxidul de arsen poate determina prelungirea intervalului QT și bloc atrioventricular complet. Prolungirea intervalului QT poate duce la apariția unei aritmii ventriculare de tip torsada vârfurilor, care poate fi fatală. Tratamentul anterior cu antracicline poate crește riscul de apariție a prelungirii intervalului QT. Riscul de apariție a torsadei vârfurilor este legat de următorii factori: gradul de prelungire a intervalului QT, administrarea concomitentă de medicamente care prelungesc intervalul QT (cum sunt antiaritmicele din clasa Ia și III (de exemplu: chinidina, amiodarona, sotalolul, dofetilida), antipsihoticele (de exemplu, tioridazina), antidepresivele (de exemplu, amitriptilina), unele macrolide (de exemplu, eritromicina), unele antihistaminice (de exemplu: terfenadina și astemizolul), unele antibiotice din familia chinolonelor (de exemplu, sparfloxacină) și alte medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT (de exemplu, cisaprida), antecedentele de torsadă a vârfurilor, prelungirea intervalului QT preexistentă, insuficiența cardiacă congestivă, administrarea diureticelor care elimină potasiu, amfotericinei B sau alte afecțiuni care determină hipopotasemie sau hipomagneziemie. În cursul studiilor clinice, în contextul bolii recurente/refractare, 40% dintre pacienții tratați cu trioxid de arsen au prezentat cel puțin o prelungire a intervalului QT corectată (QTc) mai mare de 500 milisecunde. Prolungirea intervalului QTc a fost observată la 1 - 5 săptămâni după perfuzia de trioxid de arsen, cu revenire la valoarea inițială până la finalul săptămânii 8 după perfuzia de trioxid de

arsen. Un pacient (cărui i se administrau concomitent numeroase medicamente, inclusiv amfotericină B) a prezentat un episod asimptomatic de torsadă a vârfurilor în timpul tratamentului de inducție al unei recăderi de LAP cu trioxid de arsen. În rândul pacienților cu LAP nou diagnosticată, 15,6% au prezentat prelungirea intervalului QTc în cazul administrării trioxidului de arsen în asociere cu AATR (vezi pct. 4.8). La un pacient nou diagnosticat, tratamentul a fost oprit din cauza prelungirii severe a intervalului QTc și a anomaliilor electrolitice în ziua 3 a tratamentului de inducție.

#### Recomandări pentru monitorizarea ECG și a profilului electrolitic

Înainte de inițierea tratamentului cu trioxid de arsen, trebuie efectuat un ECG cu 12 derivații și trebuie determinați electroliții serici (potasiu, calciu și magneziu) și creatinina serică; anomaliile electrolitice preexistente trebuie corectate și, dacă este posibil, trebuie întreruptă administrarea medicamentelor despre care se știe că prelungesc intervalul QT. Pacienții cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QTc sau factori de risc pentru torsada vârfurilor trebuie supuși monitorizării cardiace continue (ECG). În caz de interval QTc mai mare de 500 milisecunde, și, dacă este disponibil, trebuie solicitat sfatul unui medic specialist înainte de a se lua în considerare administrarea de trioxid de arsen, trebuie adoptate măsuri de corectare și QTc trebuie reevaluat prin efectuarea de ECG seriate. În timpul tratamentului cu trioxid de arsen, concentrațiile de potasiu trebuie menținute la valori mai mari de 4 mEq/l și concentrațiile de magneziu trebuie menținute la valori mai mari de 1,8 mg/dl. Pacienții la care valoarea absolută a intervalului QT este >500 milisecunde trebuie reevaluați și trebuie luate măsuri imediate pentru corectarea eventualelor factori de risc asociați; de asemenea, va fi evaluat raportul risc/beneficiu al continuării tratamentului cu trioxid de arsen. În cazul apariției sincopei, ritmului cardiac accelerat sau neregulat, pacientul trebuie internat și monitorizat continuu, trebuie evaluați electroliții serici, tratamentul cu trioxid de arsen trebuie oprit temporar, până când intervalul QTc scade sub 460 milisecunde, anomaliile electrolitice sunt corectate și sincopa și ritmul cardiac neregulat se remit. După recuperare, tratamentul trebuie reluat la 50% din doza anterioară zilnică. Dacă nu re apare prelungirea intervalului QTc în interval de 7 zile de la reînceperea tratamentului cu doza redusă, tratamentul cu trioxid de arsen poate fi reluat cu o doză de 0,11 mg/kg de greutate corporală pe zi, pentru o a doua săptămână. Doza zilnică poate fi crescută din nou la 100% din doza inițială dacă nu apare nicio prelungire. Nu există date despre efectul trioxidului de arsen asupra intervalului QTc în timpul perfuziei. În timpul tratamentului de inducție și de consolidare, electrocardiograma trebuie efectuată de două ori pe săptămână, iar la pacienții instabili clinic mai frecvent.

#### Hepatotoxicitate (gradul 3 sau mai crescută)

În rândul pacienților nou diagnosticați cu LAP cu risc scăzut până la intermediar, la 63,2% au apărut reacții hepatotoxice de gradul 3 sau 4 în timpul tratamentului de inducție sau consolidare cu trioxid de arsen în asociere cu AATR (vezi pct. 4.8). Cu toate acestea, efectele toxice s-au remis la întreruperea temporară fie a trioxidului de arsen, fie a AATR, fie a ambelor. Tratamentul cu trioxid de arsen trebuie întrerupt înainte de sfârșitul programat al terapiei, la orice moment la care se observă hepatotoxicitate de gradul 3 sau mai mare, conform Criteriilor comune privind toxicitatea ale Institutului Național pentru Cancer. Imediat ce concentrațiile bilirubinei și/sau ale TGO, și/sau ale fosfatazei alcaline scad sub o valoare mai mică decât un nivel de 4 ori mai crescut față de limita superioară a valorilor normale, tratamentul cu trioxid de arsen trebuie reluat la un nivel de 50% din doza anterioară, în timpul primelor 7 zile. Ulterior, în absența înrăutățirii toxicității anterioare, administrarea de trioxid de arsen trebuie reluată cu doza completă. În cazul reapariției hepatotoxicității, administrarea de trioxid de arsen trebuie oprită definitiv.

#### Amânarea și modificarea dozei

Tratamentul cu Trioxid de arsen Mylan trebuie întrerupt temporar înainte de termenul programat în orice moment când se observă o toxicitate de gradul 3 sau mai mare conform Criteriilor Comune de Toxicitate ale Institutului Național de Oncologie, care se consideră a fi posibil legată de tratamentul cu Trioxid de arsen Mylan. (vezi pct. 4.2).

#### Analize de laborator

Determinarea valorilor electroliților și glicemiei, precum și analizele hematologice, hepatice, renale și privind parametrii coagulării ale pacienților, trebuie efectuate cel puțin de două ori pe săptămână și

mai frecvent la pacienții instabili clinic, în timpul fazei de inducție și cel puțin săptămânal în timpul fazei de consolidare.

#### Insuficiență renală

Deoarece nu sunt disponibile date la toate grupurile cu insuficiență renală, se recomandă prudență când se utilizează Trioxid de arsen Mylan la pacienții cu insuficiență renală. Experiența la pacienții cu insuficiență renală severă este insuficientă pentru a se stabili dacă este necesară reglarea dozei. Utilizarea trioxidului de arsen la pacienții cărora li se efectuează dializă nu a fost studiată.

#### Insuficiență hepatică

Deoarece nu sunt disponibile date la toate grupurile cu insuficiență hepatică și pot apărea efecte hepatotoxice în timpul tratamentului cu trioxid de arsen, se recomandă prudență când se utilizează trioxid de arsen la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 cu privire la hepatotoxicitate și pct. 4.8). Experiența la pacienții cu insuficiență hepatică severă este insuficientă pentru a se stabili dacă este necesară ajustarea dozei.

#### Vârstnici

Datele clinice referitoare la utilizarea trioxidului de arsen la pacienții vârstnici sunt limitate. Este necesară precauție la acești pacienți.

#### Hiperleucocitoză

La unii pacienți cu LAP recurentă/refractară, tratamentul cu trioxid de arsen a fost asociat cu apariția hiperleucocitozei ( $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ). Nu pare să existe o legătură între numărul de leucocite la momentul inițial și apariția hiperleucocitozei și nici nu pare să existe o corelație între numărul de leucocite la momentul inițial și numărul maxim de leucocite. Hiperleucocitoza nu a fost niciodată tratată cu chimioterapie suplimentară și a dispărut la continuarea tratamentului cu trioxid de arsen. Numărul de leucocite în timpul tratamentului de consolidare nu a fost atât de mare ca cel din perioada de tratament de inducție și a fost  $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ , cu excepția unui pacient care a avut un număr de leucocite de  $22 \times 10^3/\mu\text{l}$  în timpul tratamentului de consolidare. Douăzeci de pacienți (50%) cu LAP recurentă/refractară au prezentat leucocitoză; dar, la toți acești pacienți, numărul de leucocite era în scădere sau se normalizase în momentul remisiiei medulare și nu a fost necesară chimioterapie citotoxică sau leucofereză. În rândul pacienților nou diagnosticați cu LAP cu risc scăzut până la intermediar, a apărut Leucocitoză în timpul tratamentului de inducție la 35 din 74 (47%) pacienți (vezi pct. 4.8). Cu toate acestea, toate cazurile au fost gestionate cu succes cu ajutorul tratamentului cu hidroxiuree.

La pacienții nou diagnosticați cu LAP recurentă/refractară, la care apare Leucocitoză susținută după începerea tratamentului, trebuie administrată hidroxiuree. Administrarea hidroxiureei trebuie continuată la o anumită doză pentru a menține numărul de leucocite în sânge  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$  și ulterior redusă treptat.

Tabelul 1 Recomandare pentru inițierea administrării de hidroxiuree

NAL	Hidroxiuree
$10 - 50 \times 10^3/\mu\text{l}$	500 mg de patru ori pe zi
$> 50 \times 10^3/\mu\text{l}$	1000 mg de patru ori pe zi

#### Apariția unei a doua patologii maligne primare

Componenta activă a Trioxid de arsen Mylan, trioxidul de arsen, prezintă potențial carcinogen la om. Pacienții trebuie monitorizați din punct de vedere al apariției unei a doua patologii maligne primare.

#### Encefalopatie

Au fost raportate cazuri de encefalopatie în timpul tratamentului cu trioxid de arsen. A fost raportată encefalopatia Wernicke după tratamentul cu trioxid de arsen la pacienți cu deficit de vitamina B<sub>1</sub>. Pacienții cu risc de deficit de vitamina B<sub>1</sub> trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor și simptomelor de encefalopatie după inițierea tratamentului cu trioxid de arsen. Unele cazuri s-au remis în urma administrării de suplimente cu vitamina B<sub>1</sub>.

#### Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat evaluări specifice privind interacțiunile farmacocinetice dintre trioxidul de arsen și alte medicamente.

#### Medicamente despre care se cunoaște că determină prelungirea intervalului QT/QTc, hipopotasemie sau hipomagnezie

În timpul tratamentului cu trioxid de arsen este de așteptat apariția prelungirii intervalului QT/QTc și au fost raportate cazuri de torsadă a vârfulilor și bloc atrioventricular complet. Pacienții cărora li s-au administrat sau li se administrează medicamente despre care se știe că determină hipopotasemie sau hipomagnezie, cum sunt diureticele sau amfotericina B, este posibil să prezinte un risc mai mare de torsadă a vârfulilor. Se recomandă precauție în cazul administrării de Trioxid de arsen Mylan concomitent cu alte medicamente despre care se știe că determină prelungirea intervalului QT/QTc, cum sunt antibioticele macrolidice, antipsihoticul tioridazină sau medicamente despre care se știe că determină hipopotasemie sau hipomagnezie. Informații suplimentare despre medicamentele care determină prelungirea intervalului QT sunt prezentate la pct. 4.4.

#### Medicamente despre care se cunoaște că provoacă reacții hepatotoxice

Pot apărea efecte hepatotoxice în timpul tratamentului cu trioxidul de arsen, se recomandă prudență în cazul administrării de Trioxid de arsen Mylan concomitent cu alte medicamente despre care se cunoaște că provoacă reacții hepatotoxice (vezi pct. 4.4 și 4.8).

#### Alte medicamente antileucemice

Nu se cunoaște influența Trioxid de arsen Mylan asupra eficacității altor medicamente antileucemice.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Contracepția la bărbați și femei

Din cauza riscului genotoxic al compușilor de arsenic (vezi pct. 5.3), femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Trioxid de arsen Mylan și timp de 6 luni după încheierea tratamentului.

Bărbații trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace și să fie sfătuiți să nu conceapă un copil în timpul tratamentului cu Trioxid de arsen Mylan și timp de 3 luni după încheierea tratamentului.

#### Sarcina

A fost demonstrat faptul că trioxidul de arsen este embriotoxic și teratogen în studii la animale (vezi pct. 5.3). Nu există studii privind utilizarea Trioxid de arsen Mylan la femeile gravide. Dacă acest medicament este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, pacienta trebuie informată în legătură cu riscurile posibile pentru făt.

#### Alăptarea

Arsenul se excretă în laptele uman. Din cauza riscului de reacții adverse grave determinate de Trioxid de arsen Mylan la sugari, alăptarea trebuie întreruptă înainte și pe parcursul întregii perioade de administrare a medicamentului, precum și timp de două săptămâni după administrarea ultimei doze.

#### Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii clinice sau non-clinice de fertilitate cu Trioxid de arsen Mylan.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Trioxid de arsen Mylan nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice efectuate la pacienți suferind de LAP, reacțiile adverse legate de medicament, de gradul 3 și 4 CCT (criterii curente de toxicitate), au apărut la 37% dintre pacienții cu LAP recurentă/refractară. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost hiperglicemia, hipopotasemia, neutropenia și creșterea alanin - amino transferazei (ALAT). Leucocitoză apărut la 50% dintre pacienții cu LAP recurentă/refractară, conform analizelor hematologice efectuate.

Reacțiile adverse grave (EAG) au fost frecvente (1 - 10%) și de așteptat la această categorie de pacienți cu boală recurentă/refractară. EAG atribuite trioxidului de arsen au inclus sindromul de diferențiere LAP (3), leucocitoză (3), prelungirea intervalului QT (4,1 cu torsadă a vârfurilor), fibrilație atrială/flutter atrial (1), hiperglicemie (2) și diferite reacții adverse grave de tip hemoragie, infecții, durere, diaree, greață.

În general, reacțiile adverse apărute sub tratament, au avut tendința să scadă în timp la pacienții cu LAP recurentă/refractară, posibil datorită ameliorării bolii tratate. Pacienții au avut tendința de a tolera mai bine tratamentul de consolidare și întreținere decât pe cel de inducție. Acest lucru se datorează probabil efectului bolii active în ceea ce privește reacțiile adverse la debutul tratamentului, precum și numeroaselor medicamente concomitente necesare pentru controlul simptomelor și morbidității.

În cadrul unui studiu clinic multicentric, de non-inferioritate, de fază 3, de comparare a acidului all-*trans*-retinoic (AATR) și chimioterapie cu AATR și trioxid de arsen la pacienți cu LAP nou-diagnosticată cu risc scăzut până la intermediar (Studiul APL0406; vezi și pct. 5.1), au fost observate reacții adverse grave incluzând toxicitate hepatică, trombocitopenie, neutropenie și prelungirea intervalului QTc la pacienții cărora li s-a administrat trioxid de arsen.

##### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost raportate în cadrul studiului clinic APL0406 la pacienți nou-diagnosticați și în cadrul studiilor clinice și/sau al experienței dobândite după punerea pe piață la pacienți cu LAP recidivantă/refractară. Reacțiile adverse sunt enumerate în tabelul 2 de mai jos utilizând termenul MedDRA preferat în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și frecvențele observate în decursul studiilor clinice efectuate cu trioxid de arsen la 52 pacienți suferind de LAP refractară/recidivantă. Frecvențele sunt definite ca: (foarte frecvente  $\geq 1/10$ ), (frecvente  $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2

	Toate gradele	Grade $\geq 3$
<b>Infecții și infestări</b>		
Herpes zoster	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Sepsis	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Pneumonie	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută



	Toate gradele	Grade $\geq 3$
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>		
Neutropenie febrilă	Frecvente	Frecvente
Leucocitoză	Frecvente	Frecvente
Neutropenie	Frecvente	Frecvente
Pancitopenie	Frecvente	Frecvente
Trombocitopenie	Frecvente	Frecvente
Anemie	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Leucopenie	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Limfopenie	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		
Hiperglicemie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipokaliemie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipomagneziemie	Foarte frecvente	Frecvente
Hipernatremie	Frecvente	Frecvente
Cetoacidoză	Frecvente	Frecvente
Hipermagnezemie	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Deshidratare	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Retenție lichidiană	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări psihice</b>		
Stare confuzională	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>		
Parestizie	Foarte frecvente	Frecvente
Amețeală	Foarte frecvente	Cu frecvență necunoscută
Cefalee	Foarte frecvente	Cu frecvență necunoscută
Convulsii	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Encefalopatie, encefalopatie Wernicke	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări oculare</b>		
Vedere încețoșată	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări cardiace</b>		
Tahicardie	Foarte frecvente	Frecvente
Revărsat pericardic	Frecvente	Frecvente
Extrasistole ventriculare	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Insuficiență cardiacă	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tahicardie ventriculară	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări vasculare</b>		
Vasculită	Frecvente	Frecvente
Hipotensiune arterială	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		
Sindrom de diferențiere	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Dispnee	Foarte frecvente	Frecvente
Hipoxie	Frecvente	Frecvente
Revărsat pleural	Frecvente	Frecvente
Durere pleuritică	Frecvente	Frecvente
Hemoragie pulmonară alveolară	Frecvente	Frecvente
Pneumonită	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>		
Diaree	Foarte frecvente	Frecvente
Vărsături	Foarte frecvente	Cu frecvență necunoscută
Greață	Foarte frecvente	Cu frecvență necunoscută
Durere abdominală	Frecvente	Frecvente

	Toate gradele	Grade $\geq 3$
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		
Prurit	Foarte frecvente	Cu frecvență necunoscută
Erupție cutanată tranzitorie	Foarte frecvente	Cu frecvență necunoscută
Eritem	Frecvente	Frecvente
Edem facial	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		
Mialgie	Foarte frecvente	Frecvente
Artralgie	Frecvente	Frecvente
Durere osoasă	Frecvente	Frecvente
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		
Insuficiență renală	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		
Pirexie	Foarte frecvente	Frecvente
Durere	Foarte frecvente	Frecvente
Fatigabilitate	Foarte frecvente	Cu frecvență necunoscută
Edeme	Foarte frecvente	Cu frecvență necunoscută
Durere pectorală	Frecvente	Frecvente
Frisoane	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
<b>Investigații diagnostice</b>		
Creșterea alanin-aminotransferazei	Foarte frecvente	Frecvente
Creșterea aspartat-aminotransferazei	Foarte frecvente	Frecvente
Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă	Foarte frecvente	Frecvente
Hiperbilirubinemie	Frecvente	Frecvente
Creșterea creatininei sanguine	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Creștere ponderală	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Creștere a gama-glutamyltransferazei*	Cu frecvență necunoscută*	Cu frecvență necunoscută*

\* În studiul CALGB C9710, au fost raportate 2 cazuri de creștere a GGT de gradul  $\geq 3$  din totalul de 200 pacienți cărora li s-au administrat cicluri de tratament de consolidare cu trioxid de arsen (ciclul 1 și ciclul 2), față de zero cazuri în brațul de control.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Sindrom de diferențiere*

În timpul tratamentului cu trioxid de arsen, 14 din cei 52 de pacienți din studiile cu LAP în contextul bolii recurente au prezentat unul sau mai multe simptome ale sindromului de diferențiere LAP, caracterizat prin febră, dispnee, creștere ponderală, infiltrate pulmonare și revărsate pericardice și pleurale, cu sau fără leucocitoză (vezi pct. 4.4). Douăzeci și șapte de pacienți au avut Leucocitoză (număr de leucocite  $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) în timpul tratamentului de inducție, dintre aceștia 4 au avut valori mai mari de  $100000/\mu\text{l}$ . Numărul de leucocite de la momentul inițial nu s-a corelat cu apariția leucocitozei în cursul studiului, iar numărul de leucocite în timpul tratamentului de consolidare nu a fost atât de mare ca cel din perioada tratamentului de inducție. În aceste studii, leucocitoza a fost tratată cu chimioterapie. Medicamentele utilizate pentru scăderea numărului de leucocite exacerbează frecvent toxicitatea asociată cu leucocitoza și niciuna dintre abordările terapeutice standard nu s-a dovedit eficace. Un pacient tratat în cadrul unui program temporar de utilizare a decedat prin accident vascular cerebral ischemic din cauza leucocitozei, după un tratament cu chimioterapice pentru scăderea numărului de leucocite. Abordarea terapeutică recomandată este urmărirea atentă și intervenția doar în cazuri selecționate.

În studiile pivot, mortalitatea în contextul bolii recurente, prin coagulare intravasculară diseminată (CID) asociată cu hemoragie a fost foarte frecventă ( $>10\%$ ), ceea ce este în conformitate cu rata mortalității precoce raportată în literatură.

La pacienții cu LAP nou-diagnosticată cu risc scăzut până la intermediar s-a observat apariția sindromului de diferențiere la 19% dintre pacienți, incluzând 5 cazuri severe.

În cadrul experienței dobândite după punerea pe piață, a fost raportat de asemenea un sindrom de diferențiere, cum este sindromul acidului retinoic, la utilizarea de trioxid de arsen pentru tratamentul patologiilor maligne, altele decât LAP.

#### *Prelungirea intervalului QT*

Trioxidul de arsen poate determina prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4). Prelungirea intervalului QT poate duce la apariția unei aritmii ventriculare de tip torsada vârfurilor, care poate fi fatală. Riscul de apariție a torsadei vârfurilor este legat de următorii factori: gradul de prelungire a intervalului QT, administrarea concomitentă de medicamente care prelungesc intervalul QT, antecedentele de torsadă a vârfurilor, prelungirea preexistentă a intervalului QT, insuficiența cardiacă congestivă, administrarea de diuretice care elimină potasiu sau alte afecțiuni care determină hipopotasemie sau hipomagneziemie. Un pacient (cărui i se administrau concomitent numeroase medicamente, inclusiv amfotericină B) a prezentat un episod asimptomatic de torsadă a vârfurilor în timpul tratamentului de inducție al unei recăderi de LAP cu trioxid de arsen. Ea a trecut la tratament de consolidare, fără alte manifestări ale prelungirii intervalului QT.

În rândul pacienților cu LAP nou diagnosticată cu risc scăzut până la intermediar, 15,6% au prezentat prelungirea intervalului QTc. La un pacient, tratamentul a fost oprit din cauza prelungirii severe a intervalului QTc și a anomaliilor electrolitice în ziua 3 a tratamentului de inducție.

#### *Neuropatie periferică*

Neuropatia periferică, caracterizată prin parestezie/disestezie, reprezintă un efect frecvent și bine cunoscut al arsenului din mediu. Doar 2 pacienți cu LAP recurentă/refractară au întrerupt precoce tratamentul din cauza acestei reacții adverse și unul a continuat să primească trioxid de arsen în cadrul unui protocol ulterior. Patruzeci și patru la sută dintre pacienții cu LAP recurentă/refractară au prezentat simptome posibil asociate cu neuropatia; majoritatea au fost ușoare până la moderate și s-au remis după oprirea tratamentului cu trioxid de arsen.

#### *Hepatotoxicitate (gradul 3-4)*

În rândul pacienților cu LAP nou diagnosticată cu risc scăzut până la intermediar, la 63,2% au apărut efecte hepatotoxice de gradul 3 sau 4 în timpul tratamentului de inducție sau consolidare cu trioxid de arsen în asociere cu AATR. Cu toate acestea, reacțiile toxice s-au remis la întreruperea temporară fie a trioxidului de arsen, fie a AATR, fie a ambelor (vezi pct. 4.4).

#### *Reacții toxice hematologice și gastro-intestinale*

În rândul pacienților cu LAP nou diagnosticată cu risc scăzut până la intermediar, au apărut reacții toxice gastro-intestinale, neutropenie de gradul 3-4 și trombocitopenie de gradul 3 sau 4; totuși, aceste reacții au fost de 2,2 ori mai puțin frecvente la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu trioxid de arsen în asociere cu AATR comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat tratament cu AATR și chimioterapie.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

În cazul apariției simptomelor sugestive de toxicitate acută gravă a arsenului (de exemplu: convulsii, slăbiciune musculară și confuzie), trebuie oprit imediat tratamentul cu Trioxid de arsen Mylan și trebuie avută în vedere administrarea terapiei de chelare cu penicilamină în doză zilnică  $\leq 1$  gm. Durata tratamentului cu penicilamină trebuie stabilită ținând cont de valorile arsenului urinar. La pacienții care nu pot lua medicamente pe cale orală, poate fi luată în considerare administrarea intramusculară

de dimercaprol, în doză de 3 mg/kg, la intervale de 4 ore până la dispariția oricărui efect toxic care ar putea pune în pericol viața. Ulterior, poate fi administrată penicilamină în doză zilnică  $\leq 1$  gm. În prezența unei coagulopatii, se recomandă administrarea orală a agentului chelator numit succimer sau acid dimercaptosuccinic (DCI) 10 mg/kg sau 350 mg/m<sup>2</sup> la intervale de 8 ore timp de 5 zile și apoi la intervale de 12 ore timp de 2 săptămâni. La pacienții cu supradozaj acut, sever cu arsen, trebuie luată în considerare dializa.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente antineoplazice, cod ATC: L01XX27

#### Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al Trioxid de arsen Mylan nu este complet elucidat. *In vitro*, trioxidul de arsen determină, pe celulele NB4 umane din leucemia promielocitară, modificări morfologice și fragmentare a acidului dezoxiribonucleic (ADN) caracteristice apoptozei. De asemenea, trioxidul de arsen determină leziuni sau degradarea proteinei de fuziune LPM/RAR alfa (leucemie promielocitară/Receptor-alfa al acidului retinoic).

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### Pacienți cu LAP fără risc crescut, nou diagnosticată

Trioxidul de arsen a fost investigat la 77 de pacienți cu LAP cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată, într-un studiu clinic controlat, randomizat, de non-inferioritate, de fază 3, de comparare a eficacității și siguranței trioxid de arsen în asociere cu acid all-*trans*-retinoic (AATR) cu cele ale tratamentului cu AATR+chimioterapie (de exemplu, idarubicină și mitoxantronă) (Studiul APL0406). Au fost incluși pacienți cu LAP nou diagnosticată, confirmată prin prezența t(15; 17) sau LPM-RAR $\alpha$  pe baza RT-PCR sau a distribuției nucleare a LPM micro-granulate la nivelul celulelor leucemice. Nu sunt disponibile date referitoare la pacienții cu translocatii ale variantelor, cum este t(11; 17) (LPZD/RAR $\alpha$ ). Pacienții cu aritmii semnificative, anomalii ECG (sindrom QT lung congenital, antecedente sau prezența tahiaritmiei ventriculare sau atriale semnificative, bradicardie semnificativă clinic în condiții de repaus (<50 bătăi pe minut), QTc >450 msec la ECG de screening, bloc de ramură stângă plus hemibloc anterior stâng, bloc bifascicular) sau neuropatie au fost excluși din studiu. Pacienților din grupul de tratament cu AITS+trioxid de arsen li s-a administrat AATR pe cale orală în doză de 45 mg/m<sup>2</sup> pe zi și trioxid de arsen în doză de 0,15 mg/kg pe zi, până la RC. În timpul consolidării, AATR s-a administrat în aceeași doză pe perioade de 2 săptămâni cu administrare și 2 săptămâni fără administrare, pentru un total de 7 cicluri, iar trioxidul de arsen a fost administrat în aceeași doză 5 zile pe săptămână, 4 săptămâni cu administrare și 4 săptămâni fără administrare, pentru un total de 4 cicluri. Pacienților din grupul de tratament cu AATR+chimioterapie li s-a administrat idarubicină i.v. în doză de 12 mg/m<sup>2</sup> în zilele 2, 4, 6 și 8 și AATR oral în doză de 45 mg/m<sup>2</sup> pe zi, până la RC. În timpul consolidării, pacienților li s-a administrat idarubicină în doză de 5 mg/m<sup>2</sup> în zilele 1 până la 4 și din nou AATR în doză de 45 mg/m<sup>2</sup> pe zi timp de 15 zile, apoi mitoxantronă i.v. în doză de 10 mg/m<sup>2</sup> în zilele 1 până la 5 și din nou AATR în doză de 45 mg/m<sup>2</sup> pe zi timp de 15 zile, iar în final o doză unică de idarubicină, de 12 mg/m<sup>2</sup> și AATR în doză de 45 mg/m<sup>2</sup> pe zi timp de 15 zile. Fiecare ciclu de consolidare a fost inițiat după recuperarea hematologică în urma ciclului anterior, definită ca număr absolut de neutrofile >1,5×10<sup>9</sup>/l și trombocite >100×10<sup>9</sup>/l. Pacienților din grupul de tratament cu AATR+chimioterapie li s-a administrat și tratament de întreținere timp de până la 2 ani, constând din 6-mercaptopurină pe cale orală, în doză de 50 mg/m<sup>2</sup> pe zi, metotrexat intramuscular în doză de 15 mg/m<sup>2</sup> pe săptămână și AATR în doză de 45 mg/m<sup>2</sup> pe zi timp de 15 zile o dată la 3 luni.

Rezultatele cheie de eficacitate sunt rezumate în tabelul 3 de mai jos:

Tabelul 3

Criteriu final de evaluare	AATR + Trioxid de arsen (n = 77) [%]	AATR + chimioterapie (n = 79) [%]	Interval de încredere (Î)	Valoare p
Supraviețuire fără evenimente (SFE) la 2 ani	97	86	Î 95% pentru diferență, 2 - 22 puncte procentuale	p < 0,001 pentru non-inferioritate  p = 0,02 pentru superioritatea AATR + trioxid de arsen
Remisie hematologică completă (RHC)	100	95		p = 0,12
Supraviețuire generală (SG) la 2 ani	99	91		p = 0,02
Supraviețuire în absența bolii (SAB) la 2 ani	97	90		p = 0,11
Incidență cumulativă a recurenței (ICR) la 2 ani	1	6		p = 0,24

LAP = leucemie promielocitară acută; AATR= acid all-*trans*-retinoic

#### LAP recurentă/refractară

Trioxidul de arsen a fost studiat la 52 de pacienți cu LAP, tratați anterior cu antraciclină și un retinoid, în două studii deschise, cu un singur braț, non - comparative. Unul dintre ele a fost un studiu clinic efectuat într-un singur centru (n = 12), iar celălalt a fost un studiu multicentric, efectuat în 9 centre (n = 40). Pacienții din primul studiu au primit o doză mediană de 0,16 mg/kg pe zi de trioxid de arsen (între 0,06 și 0,20 mg/kg pe zi), iar pacienții din studiul multicentric au primit o doză fixă de 0,15 mg/kg pe zi. Trioxidul de arsen a fost administrat intravenos într-un interval de 1 - 2 ore, până la dispariția completă a celulelor leucemice din măduva osoasă, timp de maxim 60 de zile. La pacienții la care s-a obținut remisiune completă, s-a administrat tratament de consolidare cu trioxid de arsen, constând în 25 de doze suplimentare timp de 5 săptămâni. Tratamentul de consolidare a fost inițiat la 6 săptămâni (între 3 și 8 săptămâni) după tratamentul de inducție, în studiul monocentric și la 4 săptămâni (între 3 și 6 săptămâni) după tratamentul de inducție, în studiul multicentric. Remisiunea completă (RC) a fost definită ca absența celulelor leucemice vizibile la nivelul măduvei osoase și refacerea formulei plachetare și leucocitare normale în sângele periferic.

Pacienții din studiul monocentric aveau recădere după 1 - 6 tratamente anterioare, iar 2 pacienți aveau recădere după transplant de celule stem. Pacienții din studiul multicentric aveau recădere după 1 - 4 tratamente anterioare, iar 5 pacienți aveau recădere după transplant de celule stem. Vârsta mediană a pacienților a fost de 33 de ani (între 9 și 75 de ani) în studiul monocentric. Vârsta mediană a pacienților a fost de 40 de ani (între 5 și 73 de ani) în studiul multicentric.

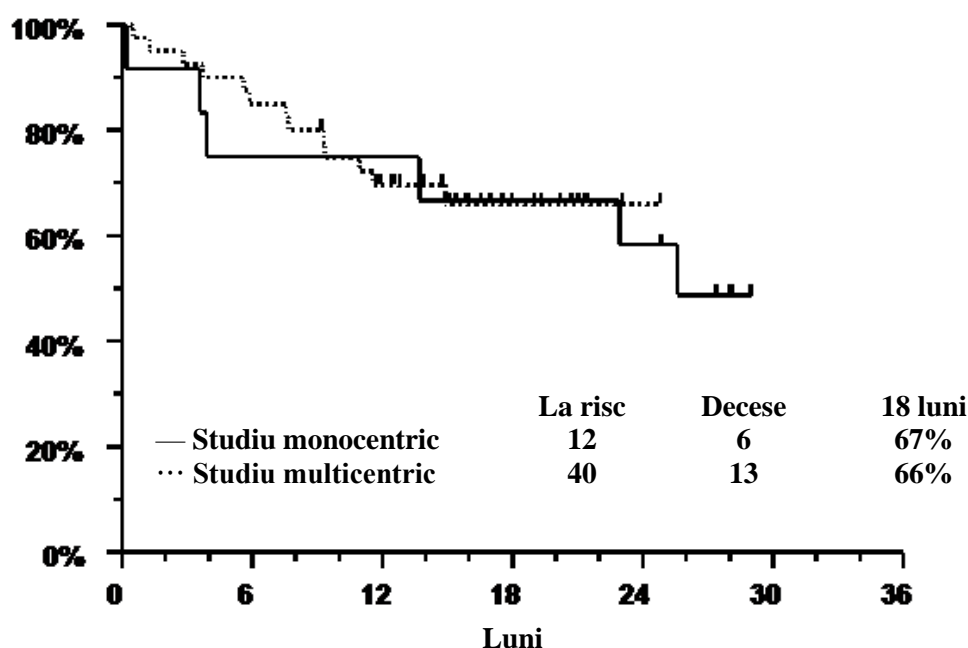
Rezultatele sunt prezentate succint în tabelul 4 de mai jos.

Tabelul 4

	<b>Studiu monocentric N = 12</b>	<b>Studiu multicentric N = 40</b>
Doza de trioxid de arsen, mg/kg și zi (mediană, limite)	0,16 (0,06-0,20)	0,15
Remisiune completă	11 (92%)	34 (85%)
<b>Intervalul de timp până la remisiunea medulară (Mediană)</b>	32 de zile	35 de zile
<b>Intervalul de timp până la RC (Mediană)</b>	54 de zile	59 de zile
Supraviețuire la 18 luni	67%	66%

Studiul efectuat într-un singur centru a inclus și 2 copii (cu vârste <18 ani), la ambii obținându-se RC. Studiul multicentric a inclus 5 copii (cu vârste <18 ani); dintre aceștia, la 3 s-a obținut RC. Nu a fost tratat nici un copil cu vârsta sub 5 ani.

În cadrul monitorizării după tratamentul de consolidare, 7 pacienți din studiul monocentric și 18 pacienți din studiul multicentric au primit tratament de întreținere cu trioxid de arsen. La trei pacienți din studiul monocentric și 15 pacienți din studiul multicentric s-a efectuat transplant de celule stem după ce au încheiat tratamentul cu trioxid de arsen. Durata mediană a RC, conform analizei Kaplan-Meier, a fost de 14 luni în studiul monocentric și nu a fost atinsă în studiul multicentric. La ultima consultație de monitorizare, 6 din 12 pacienți erau în viață în studiul monocentric, cu o perioadă de monitorizare mediană de 28 de luni (între 25 și 29 de luni). În studiul multicentric, 27 din 40 de pacienți erau în viață cu o perioadă de monitorizare mediană de 16 luni (între 9 și 25 de luni). Estimările Kaplan-Meier ale supraviețuirii la 18 luni pentru fiecare studiu sunt prezentate mai jos.



Tabelul 5 următor prezintă confirmarea citogenetică a conversiei la un genotip normal și detectarea prin RT-PCR (reverse transcriptase - polymerase chain reaction - revers transcriptază - reacție de polimerizare în lanț) a conversiei LPM/RARα la normal.

## Analiza citogenetică după tratamentul cu trioxid de arsen

Tabelul 5

	Studiu monocentric pilot N cu RC = 11	Studiu multicentric N cu RC = 34
Citogenetică clasică [t(15;17)]		
<b>Absentă</b>	8 (73%)	31 (91%)
<b>Prezentă</b>	1 (9%)	0%
<b>Evaluare imposibilă</b>	2 (18%)	3 (9%)
RT-PCR pentru LAP/RAR $\alpha$		
<b>Negativă</b>	8 (73%)	27 (79%)
<b>Pozitivă</b>	3 (27%)	4 (12%)
<b>Evaluare imposibilă</b>	0	3 (9%)

La pacienții testați, au fost observate răspunsuri în toate intervalele de vârstă, de la 6 la 75 de ani. Rata de răspuns a fost asemănătoare pentru ambele sexe. Nu există experiență în ceea ce privește efectul trioxidului de arsen asupra variantei de LAP caracterizată prin prezența translocațiilor cromozomiale t(11;17) și t(5;17).

### Copii și adolescenți

Experiența utilizării la copii este limitată. Din 7 pacienți cu vârste sub 18 ani (cuprinse între 5 și 16 ani) tratați cu trioxid de arsen cu doza recomandată de 0,15 mg/kg și zi, la 5 pacienți s-a obținut un răspuns complet (vezi pct. 4.2).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Forma anorganică, liofilizată a trioxidului de arsen formează imediat, dacă este pusă în soluție, produsul de hidroliză acid arsenios ( $\text{As}^{\text{III}}$ ).  $\text{As}^{\text{III}}$  este specia activă farmacologic a trioxidului de arsen.

### Distribuție

Volumul de distribuție ( $V_d$ ) pentru  $\text{As}^{\text{III}}$  este mare ( $>400$  L), indicând o distribuție semnificativă în țesuturi, cu o legare neglijabilă de proteine. De asemenea,  $V_d$  este dependent de greutate, crescând odată cu creșterea greutății corporale. Cantitatea totală de arsen se acumulează în principal la nivelul ficatului, rinichilor și inimii și, într-o măsură mai mică, la nivelul plămânilor, părului și unghiilor.

### Metabolizare

Metabolizarea trioxidului de arsen implică oxidarea acidului arsenios ( $\text{As}^{\text{III}}$ ), specia activă a trioxidului de arsen, în acid arsenic ( $\text{As}^{\text{V}}$ ), precum și metilarea oxidativă în acid monometilarsonic ( $\text{AMM}^{\text{V}}$ ) și acid dimetilarsonic ( $\text{ADM}^{\text{V}}$ ) prin metiltransferaze, în principal la nivelul ficatului. Metaboliții pentavalenți,  $\text{AMM}^{\text{V}}$  și  $\text{ADM}^{\text{V}}$ , apar lent în plasmă (la aproximativ 10 - 24 ore de la prima administrare de trioxid de arsen), dar, datorită timpului mai lung de înjumătățire plasmatică, se acumulează mai mult la administrarea multiplă decât  $\text{As}^{\text{III}}$ . Măsura în care se acumulează acești metaboliți depinde de regimul de administrare. Acumularea aproximativă a variat de la 1,4 la de 8 ori după administrarea mai multor doze, comparativ cu administrarea unei doze unice.  $\text{As}^{\text{V}}$  este prezent în plasmă numai la niveluri relativ scăzute.

Studiile enzimactice efectuate *in vitro* cu microzomi hepatici umani au arătat că trioxidul de arsen nu prezintă nicio activitate inhibitoare asupra substraturilor principalelor enzime ale citocromului P450, cum sunt 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Nu este de așteptat ca substanțele care sunt substraturi pentru aceste enzime P450 să interacționeze cu Trioxid de arsen Mylan.

### Eliminare

Aproximativ 15% din doza de Trioxid de arsen Mylan administrată este excretată în urină, ca  $\text{As}^{\text{III}}$  în formă nemodificată. Metaboliții metilați ai  $\text{As}^{\text{III}}$  ( $\text{AMM}^{\text{V}}$ ,  $\text{ADM}^{\text{V}}$ ) se elimină în principal prin urină. Concentrația plasmatică de  $\text{As}^{\text{III}}$  scade de la concentrația plasmatică maximă în mod bifazic, cu un timp mediu terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 10 până la 14 ore. Clearance-ul total al  $\text{As}^{\text{III}}$  la un regim de administrare în doză unică de 7 - 32 mg (administrată în proporție de 0,15 mg/kg) este de 49 l/h, iar clearance-ul renal este de 9 l/h. Clearance-ul nu depinde de greutatea corporală a subiectului și nici de doza administrată, în limitele de dozare studiate. Timpii terminali estimați de înjumătățire prin eliminare ai metaboliților  $\text{AMM}^{\text{V}}$  și  $\text{ADM}^{\text{V}}$  sunt 32 ore, respectiv 70 ore.

### Insuficiență renală

Clearance-ul plasmatic al  $\text{As}^{\text{III}}$  nu a fost modificat la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/min) sau insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/min). Clearance-ul plasmatic al  $\text{As}^{\text{III}}$  la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 0,6 ml/min) a fost cu 40% mai redus comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (vezi pct. 4.4).

Expunerea sistemică la  $\text{AMM}^{\text{V}}$  și  $\text{ADM}^{\text{V}}$  a avut tendința de a fi mai mare la pacienții cu insuficiență renală; consecințele clinice ale acestui aspect nu sunt cunoscute, dar nu s-a observat nicio creștere a toxicității.

### Insuficiență hepatică

Datele farmacocinetice provenite de la pacienții cu carcinom hepatocelular, cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, arată că  $\text{As}^{\text{III}}$  sau  $\text{As}^{\text{V}}$  nu se acumulează după administrarea intravenoasă bisăptămânală. Nu s-a observat nicio tendință clară de creștere a expunerii sistemice la  $\text{As}^{\text{III}}$ ,  $\text{As}^{\text{V}}$ ,  $\text{AMM}^{\text{V}}$  sau  $\text{ADM}^{\text{V}}$  odată cu scăderea nivelului funcției hepatice, în urma evaluării prin ASC normalizată în funcție de doză (doză per mg).

### Liniaritate/Non-liniaritate

În cadrul întregului interval de doze unice, de la 7 la 32 mg (administrare în proporție de 0,15 mg/kg), expunerea sistemică (ASC) pare să fie liniară. Scăderea concentrației plasmatice maxime a  $\text{As}^{\text{III}}$  apare în mod bifazic și este caracterizată printr-o fază inițială de distribuție rapidă, urmată de o fază terminală de eliminare mai lentă. După administrarea a 0,15 mg/kg în cadrul unui regim zilnic ( $n = 6$ ) sau bisăptămânal ( $n = 3$ ), sa observat o acumulare a  $\text{As}^{\text{III}}$  de aproximativ 2 ori mai mare comparativ cu o singură administrare prin perfuzie. Această acumulare a fost puțin mai mare decât se preconizase pe baza rezultatelor provenite de la administrarea unor doze unice.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Studii limitate la animale privind toxicitatea asupra funcției de reproducere a trioxidului de arsen indică faptul că acesta este embriotoxic și teratogen (defecte de tub neural, anoftalmie și microftalmie) la administrarea de doze de 1 - 10 ori doza clinică recomandată ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Nu au fost efectuate studii cu Trioxid de arsen Mylan în ceea ce privește fertilitatea. Compușii care conțin arsen induc, *in vitro* și *in vivo*, aberații cromozomiale și transformări morfologice ale celulelor de la mamifere. Nu au fost efectuate studii specifice de carcinogenitate a trioxidului de arsen. Dar, cu toate acestea, trioxidul de arsen și alți compuși anorganici care conțin arsen sunt recunoscuți ca agenți carcinogeni la om.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Hidroxid de sodiu

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile



## **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

### Flacon nedeschis

4 ani

### După prima deschidere

Medicamentul trebuie utilizat imediat.

### După diluare

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 30 de zile la 15-25°C și pentru 30 de zile la 2°C - 8°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioada de timp și condițiile de păstrare înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească în mod normal 24 de ore la 2°C-8°C, cu excepția cazurilor în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din sticlă incoloră de tip I, transparent, închis cu un dop din bromobutil și sigiliu din aluminiu de tip flip-off, conținând 100 mg de concentrat. Fiecare cutie conține 1 sau 10 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale privind eliminarea reziduurilor și și alte instrucțiuni de manipulare**

### Prepararea Trioxid de arsen Mylan

Trebuie respectate condiții stricte de asepsie pe tot parcursul manipulării Trioxid de arsen Mylan, deoarece acesta nu conține conservanți.

Trioxid de arsen Mylan trebuie diluat cu 100 - 250 ml soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), imediat după aspirarea din flacon.

Medicamentul Trioxid de arsen Mylan nu trebuie amestecat sau administrat concomitent pe aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente.

-Soluția diluată trebuie să fie limpede și incoloră. Înainte de administrare, toate soluțiile parenterale trebuie inspectate vizual pentru observarea de particule sau modificări de culoare. Nu utilizați preparatul dacă prezintă particule străine.

### Procedura pentru eliminarea corectă a reziduurilor

Trioxid de arsen Mylan este destinat pentru utilizare unică și orice cantitate de medicament neutilizată din fiecare flacon trebuie eliminată în mod corespunzător. Nu păstrați cantitatea de medicament neutilizată pentru administrare ulterioară.

Orice medicament neutilizat, orice elemente care vin în contact cu medicamentul sau orice material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 1 Aprilie 2020  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 14 Noiembrie 2024

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2)

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trioxid de arsen Mylan 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă  
trioxid de arsen

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Un ml conține trioxid de arsen 1 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și: hidroxid de sodiu, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

1 flacon

10 flacoane

10 mg/10 ml

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă după diluare

Pentru utilizare unică.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Citotoxic: a se manipula cu precauție.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se citi prospectul pentru perioada de valabilitate a medicamentului diluat.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1427/001 1 flacon  
EU/1/20/1427/002 10 flacoane

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informațiilor în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.



<b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b>
---

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Trioxid de arsen Mylan 1 mg/ml concentrat steril

trioxid de arsen

Administrare i.v. după diluare

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

10 mg/10 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații pentru pacient**

### **Trioxid de arsen Mylan 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă** **trioxid de arsen**

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Trioxid de arsen Mylan și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Trioxid de arsen Mylan
3. Cum să utilizați Trioxid de arsen Mylan
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Trioxid de arsen Mylan
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Trioxid de arsen Mylan și pentru ce se utilizează**

Trioxid de arsen Mylan este utilizat la pacienții adulți cu leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată și la pacienți adulți a căror boală nu a răspuns la tratamentul cu alte medicamente. LAP este un tip de leucemie mieloblastică, o boală caracterizată prin anomalii ale globulelor albe, precum și apariția de echimoze și sângerări anormale.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Trioxid de arsen Mylan**

Trioxid de arsen Mylan trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea leucemiilor acute.

#### **Nu trebuie să vi se administreze Trioxid de arsen Mylan**

Dacă sunteți alergic la trioxid de arsen sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

#### **Atenționări și precauții**

Înainte să vi se administreze Trioxid de arsen Mylan, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă

- funcția rinichilor este afectată
- aveți orice probleme cu ficatul.

Medicul dumneavoastră va lua următoarele măsuri de precauție:

- Vor fi efectuate teste înainte de administrarea primei doze de Trioxid de arsen Mylan pentru a verifica cantitatea de potasiu, magneziu, calciu și creatinină din sângele dumneavoastră.
- Vi se va efectua o înregistrare a activității electrice a inimii (electrocardiogramă, ECG) înainte de administrarea primei doze.
- Testele de sânge (potasiu, magneziu, calciu și funcția ficatului) vor fi repetate pe parcursul tratamentului cu Trioxid de arsen Mylan.
- În plus, vi se vor face electrocardiograme de două ori pe săptămână.

- Dacă aveți risc crescut de apariție a anumitor anomalii de ritm al inimii (de exemplu: torsada vârfurilor sau prelungirea intervalului QTc) veți fi monitorizat continuu din punct de vedere cardiac.
- Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze starea de sănătate în timpul tratamentului și după acesta, deoarece trioxidul de arsen, substanța activă din Trioxid de arsen Mylan, poate provoca alte cancere. Trebuie să raportați orice simptome și circumstanțe noi și excepționale, ori de câte ori îl vedeți pe medicul dumneavoastră.
- Vă va monitoriza funcția cognitivă și mobilitatea dacă prezentați riscul de deficit de vitamina B1.

### **Copii și adolescenți**

Trioxid de arsen Mylan nu se recomandă la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **Trioxid de arsen Mylan împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

În special, spuneți medicului dumneavoastră

- dacă luați oricare dintre diferitele tipuri de medicamente care pot determina o modificare a ritmului bătăilor inimii dumneavoastră. Acestea includ:
  - unele tipuri de antiaritmice (medicamente utilizate pentru tratarea bătăilor neregulate ale inimii, de exemplu chinidină, amiodaronă, sotalol, dofetilidă)
  - medicamente pentru tratamentul psihozei (pierderea contactului cu realitatea, de exemplu tioridazină)
  - medicamente pentru tratamentul depresiei (de exemplu amitriptilină)
  - unele tipuri de medicamente pentru tratamentul infecțiilor bacteriene (de exemplu eritromicină și sparfloxacină)
  - unele medicamente indicate pentru tratamentul alergiilor cum este febra fânului, numite antihistaminice (de exemplu terfenadină și astemizol)
  - orice medicamente care determină o scădere a magneziului sau potasiului din sânge (de exemplu amfotericină B)
  - cisapridă (un medicament utilizat pentru tratarea anumitor probleme ale stomacului).

Efectul acestor medicamente asupra ritmului cardiac poate fi agravat de Trioxid de arsen Mylan. Trebuie să vă asigurați că îi spuneți medicului dumneavoastră despre toate medicamentele pe care le luați.

- dacă luați sau ați luat recent orice medicament care v-ar putea afecta ficatul. Dacă nu sunteți sigur, arătați flaconul sau ambalajul medicului dumneavoastră.

### **Trioxid de arsen Mylan împreună cu alimente și băuturi**

Nu există restricții alimentare sau în privința băuturilor în timpul tratamentului cu Trioxid de arsen Mylan.

### **Sarcina**

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Dacă este utilizat la femeia gravidă, Trioxid de arsen Mylan poate fi nociv pentru făt.

Dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului cu Trioxid de arsen Mylan și timp de 6 luni după încheierea tratamentului.

Dacă sunteți gravidă sau rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Trioxid de arsen Mylan, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră.

Și bărbații trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente și să fie sfătuiți să nu conceapă un copil în timpul tratamentului cu Trioxid de arsen Mylan și timp de 3 luni după încheierea tratamentului.

### **Alăptarea**

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Arsenul din Trioxid de arsen Mylan trece în laptele matern.

Deoarece Trioxid de arsen Mylan poate dăuna sugarilor, nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului și timp de două săptămâni după administrarea ultimei doze de Trioxid de arsen Mylan.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Se preconizează că Trioxid de arsen Mylan nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule.

Dacă prezentați un disconfort sau dacă vă simțiți rău după injectarea de Trioxid de arsen Mylan, trebuie să așteptați până la dispariția simptomelor înainte de a conduce un vehicul sau de a folosi un utilaj.

### **Trioxid de arsen Mylan conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să utilizați Trioxid de arsen Mylan**

### **Durata și frecvența tratamentului**

#### Pacienți cu leucemie acută promielocitară nou-diagnosticată

Medicul dumneavoastră vă va administra Trioxid de arsen Mylan o dată pe zi, sub formă de perfuzie. În cadrul primului ciclu de tratament, puteți să fiți tratat în fiecare zi, timp de maxim 60 de zile, sau până când medicul consideră că boala dumneavoastră s-a ameliorat. Dacă boala dumneavoastră răspunde la Trioxid de arsen Mylan, vi se vor administra 4 cicluri suplimentare de tratament. Fiecare ciclu constă din 20 doze, administrate 5 zile pe săptămână (urmate de o întrerupere de 2 zile) timp de 4 săptămâni, urmate de o întrerupere de 4 săptămâni. Medicul dumneavoastră va decide durata exactă a continuării tratamentului cu Trioxid de arsen Mylan.

#### Pacienții cu leucemie acută promielocitară, a căror boală nu a răspuns altor terapii

Medicul dumneavoastră vă va administra Trioxid de arsen Mylan o dată pe zi sub formă de perfuzie. În primul dumneavoastră ciclu de tratament este posibil să fiți tratat în fiecare zi până la 50 de zile cel mult sau până când medicul dumneavoastră stabilește că boala dumneavoastră s-a ameliorat. Dacă boala dumneavoastră răspunde la Trioxid de arsen Mylan, vi se va administra un al doilea ciclu de tratament cu 25 de doze administrate 5 zile pe săptămână (urmate de 2 zile de întrerupere) timp de 5 săptămâni. Medicul dumneavoastră va decide cât timp anume trebuie să continuați tratamentul cu Trioxid de arsen Mylan.

### **Mod și cale de administrare**

Trioxid de arsen Mylan trebuie diluat folosind o soluție de glucoză sau o soluție de clorură de sodiu.

În mod normal, Trioxid de arsen Mylan este administrat de către un medic sau o asistentă medicală. Administrarea se face prin perfuzie într-o venă, într-un interval de 1-2 ore, dar perfuzia poate dura mai mult în cazul apariției unor reacții adverse ca înroșirea feței sau amețeli.

Trioxid de arsen Mylan nu trebuie amestecat sau administrat concomitent pe aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente.

### **Dacă medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă administrează mai mult decât trebuie din Trioxid de arsen Mylan**

Puteți prezenta convulsii, slăbiciune musculară și confuzie. În acest caz, tratamentul cu Trioxid de arsen Mylan trebuie oprit imediat și medicul dumneavoastră vă va administra un tratament pentru supradozajul cu arsen.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Informați imediat medicul sau asistenta medicală dacă observați următoarele reacții adverse, deoarece acestea pot fi semne ale unei afecțiuni grave numită „sindrom de diferențiere”, care poate fi fatal:**

- dificultăți la respirație
- tuse
- dureri în piept
- febră

**Informați imediat medicul sau asistenta medicală dacă observați una sau mai multe dintre următoarele reacții adverse, deoarece acestea pot fi semne ale unei reacții alergice:**

- dificultăți la respirație
- febră
- creștere în greutate subită
- retenție de apă
- leșin
- palpitații (bătăi de inimă puternice, pe care le puteți simți în piept)

În timpul tratamentului cu Trioxid de arsen Mylan, puteți prezenta unele dintre următoarele reacții:

*Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):*

- fatigabilitate (oboseală), dureri, febră, dureri de cap
- greață, vărsături, diaree,
- amețeală, durere musculară, amorțeală sau furnicături,
- erupție tranzitorie pe piele sau mâncărime, creșterea cantității de zahăr din sânge, edeme (umflături din cauza retenției de lichid),
- scurtarea respirației, bătăi rapide ale inimii, traseu anormal pe ECG
- scăderea potasiului sau magneziului în sânge, anomalii ale analizelor funcției ficatului, incluzând prezența bilirubinei sau gama-glutamyltransferazei în exces în sânge

*Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):*

- scădere a numărului de celule în sânge (trombocite, celule roșii și/sau albe), creștere a numărului celulelor albe,
- frisoane, creștere ponderală,
- febră din cauza unei infecții și a concentrațiilor scăzute de celule albe în sânge, infecție cu herpes zoster,
- durere la nivelul pieptului, sângerare la nivelul plămânilor, hipoxie (nivel scăzut de oxigen), acumulare lichidiană în jurul inimii sau plămânului, tensiune arterială scăzută, ritm al inimii anormal
- convulsii, durere articulară sau osoasă, inflamație a vaselor sanguine,
- creștere a sodiului sau magneziului, a cetonelor în sânge și urină (cetoacidoză), anomalii ale testelor funcției rinichilor, insuficiență renală,
- durere de stomac (abdominală),
- înroșire a pielii, umflare a feței, vedere încețoșată

*Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):*

- infecție la nivelul plămânilor, infecție la nivelul sângelui,
- inflamație a plămânilor care cauzează durere în piept și dificultăți de respirație, insuficiență cardiacă,
- deshidratare, confuzie
- Boală cerebrală (Encefalopatie, encefalopatie Wernicke) cu diferite manifestări, incluzând dificultatea de a utiliza brațele și picioarele, tulburări de vorbire și confuzie

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Trioxid de arsen Mylan**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie.

A nu se congela.

Dacă nu este utilizat imediat după diluare, perioada de timp și condițiile de păstrare înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea medicului dumneavoastră și nu trebuie să depășească în mod normal 24 de ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, cu excepția cazurilor în care diluarea a fost efectuată în mediu steril.

Nu utilizați acest medicament dacă constatați prezența de particule străine sau modificări de culoare ale soluției.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Trioxid de arsen Mylan**

- Substanța activă este trioxidul de arsen. Fiecare ml de concentrat conține trioxid de arsen 1 mg. Fiecare flacon de 10 ml conține trioxid de arsen 10 mg.
- Celelalte componente sunt hidroxidul de sodiu, acidul clorhidric și apa pentru preparate injectabile. Vezi pct. 2 „**Trioxid de arsen Mylan conține sodiu**”.

### **Cum arată Trioxid de arsen Mylan și conținutul ambalajului**

Trioxid de arsen Mylan este un concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril). Este furnizat în flacoane din sticlă, sub formă de soluție apoasă, concentrată, transparentă, incoloră. Fiecare cutie conține 1 sau 10 flacoane din sticlă, pentru o singură utilizare.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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



## **Producător**

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

### **България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

Mylan EPD Kft.  
Tel: + 36 1 465 2100

### **Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

### **Malta**

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

### **Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: + 49-800 0700 800

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

### **Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

### **Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

Viatrix Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

### **Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

### **Hrvatska**

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

### **România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

### **Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

### **Slovenija**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viartis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Acest prospect a fost ultima oară revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul web al Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

-----

**Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății**

TREBUIE RESPECTATE CONDIȚII STRICTE DE ASEPSIE PE TOT PARCURSUL MANIPULĂRII MEDICAMENTULUI Trioxid de arsen Mylan DEOARECE ACESTA NU CONȚINE CONSERVANȚI.

**Diluarea Trioxid de arsen Mylan**

Trioxid de arsen Mylan trebuie diluat înainte de a fi administrat.

Personalul trebuie instruit pentru desfășurarea operațiunilor de manipulare și diluare a trioxidului de arsen și trebuie să poarte îmbrăcăminte de protecție.

Diluarea: Introduceți cu grijă acul seringii în flacon și retrageți întregul conținut. După aceea, Trioxid de arsen Mylan trebuie diluat imediat cu 100 - 250 ml soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Trioxid de arsen Mylan este de unică folosință. Orice cantitate neutilizată de medicament din flaconul deschis va fi eliminată corespunzător. Nu păstrați cantitatea de medicament neutilizată pentru administrare ulterioară.

**Utilizarea Trioxid de arsen Mylan**

Trioxid de arsen Mylan nu trebuie amestecat sau administrat concomitent pe aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente.

Trioxid de arsen Mylan trebuie administrat în perfuzie intravenoasă, cu durata de 1-2 ore. Durata perfuziei poate fi mărită până la 4 ore în caz de reacții vasomotorii. Nu este necesară montarea unui cateter venos central.

Soluția diluată trebuie să fie limpede și incoloră. Înainte de administrare, toate soluțiile parenterale trebuie inspectate vizual pentru observarea de particule sau modificări de culoare. Nu utilizați preparatul dacă prezintă particule străine.

După diluarea în soluții pentru administrare intravenoasă, Trioxid de arsen Mylan este stabil fizic și chimic timp de 30 de zile la temperaturi cuprinse între 15-25°C și timp de 30 de zile în cazul păstrării la frigider (2 - 8°C). Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioada de timp și condițiile de păstrare înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească în mod normal 24 de ore la 2 - 8°C, cu excepția cazurilor în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

#### **Procedura pentru eliminarea corectă a reziduurilor**

Orice medicament neutilizat, orice elemente care vin în contact cu medicamentul și orice material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.