

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arsenic trioxide Accord 1 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 1 mg τριοξείδιο του αρσενικού.

Ένα φιαλίδιο (10 ml) περιέχει 10 mg τριοξείδιο του αρσενικού.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Στείρο, διαυγές, άχρωμο, υδατώδες διάλυμα, ελεύθερο σωματιδίων με εύρος pH 7,7-8,3.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το τριοξείδιο του αρσενικού ενδείκνυται για επαγωγή της ύφεσης και στερεοποίησης σε ενήλικες ασθενείς με:

- Νεοδιαγνωσθείσα χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (APL) (αριθμός λευκοκυττάρων,  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) σε συνδυασμό με *all-trans*-ρετινοϊκό οξύ (ATRA)
- Υποτροπιάζουσα/δυσίατη οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (APL) (η προηγούμενη θεραπεία θα έπρεπε να είχε συμπεριλάβει ρετινοειδές και χημειοθεραπεία) η οποία χαρακτηρίζεται από την μετατόπιση t(15, 17) ή/και την παρουσία του άλφα γονιδίου ρετινοϊκού-οξέος-υποδοχέα προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας (PML/RAR-άλφα).

Το ποσοστό ανταπόκρισης άλλων υπομορφών οξείας μυελογενούς λευχαιμίας στο τριοξείδιο του αρσενικού δεν έχει μελετηθεί.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το τριοξείδιο του αρσενικού πρέπει να χορηγείται υπό την παρακολούθηση γιατρού ο οποίος είναι εξοικειωμένος με την αντιμετώπιση περιστατικών οξείας λευχαιμίας, και οι ειδικές διαδικασίες παρακολούθησης που περιγράφονται στην παράγραφο 4.4 θα πρέπει να ακολουθούνται.

#### Δοσολογία

Η ίδια δόση συνιστάται για ενήλικες και ηλικιωμένους.

#### Νεοδιαγνωσθείσα χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (APL)

##### *Πρόγραμμα θεραπείας επαγωγής*

Το τριοξείδιο του αρσενικού πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση των 0,15 mg/kg/ημερησίως, έως ότου επιτευχθεί πλήρης ύφεση. Αν δεν έχει συμβεί πλήρης ύφεση σε διάστημα 60 ημερών, η χορήγηση των δόσεων πρέπει να διακοπεί.

##### *Πρόγραμμα στερεοποίησης*

Το τριοξειδίο του αρσενικού πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση των 0,15 mg/kg/ημερησίως, 5 ημέρες την εβδομάδα. Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται για 4 εβδομάδες υπό αγωγή και 4 εβδομάδες χωρίς αγωγή, για ένα σύνολο 4 κύκλων.

#### Υποτροπιάζουσα/δυσίατη οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (APL)

##### *Πρόγραμμα θεραπείας επαγωγής*

Το τριοξειδίο του αρσενικού πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως σε καθορισμένη δόση των 0,15 mg/kg/ημερησίως έως ότου επιτευχθεί πλήρης ύφεση (παρουσία βλαστών στον κυτταρικό μυελό των οστών σε ποσοστό μικρότερο του 5% και απουσία λευχαιμικών κυττάρων). Αν δεν έχει συμβεί πλήρης ύφεση μέχρι την ημέρα 50, η χορήγηση των δόσεων πρέπει να διακοπεί.

##### *Πρόγραμμα στερεοποίησης*

Η θεραπεία στερεοποίησης πρέπει να αρχίσει 3 έως 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας επαγωγής. Το τριοξειδίο του αρσενικού πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση των 0,15 mg/kg/ημερησίως για 25 δόσεις. Αυτές θα χορηγούνται 5 ημέρες την εβδομάδα, και στη συνέχεια θα μεσολαβεί διακοπή δύο ημερών, σχήμα το οποίο θα επαναλαμβάνεται για 5 εβδομάδες.

#### Καθυστέρηση δοσολογίας, τροποποίηση και επανεκκίνηση

Η θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού πρέπει να διακοπεί προσωρινά πριν από το προγραμματισμένο τέλος της θεραπείας, οποιαδήποτε στιγμή παρατηρηθεί βαθμός τοξικότητας 3 ή μεγαλύτερος με βάση τα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας του National Cancer Institute (Common Toxicity Criteria) και κριθεί ότι είναι πιθανό να σχετίζονται με τη θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν τέτοιες αντιδράσεις που θεωρείται ότι σχετίζονται με το τριοξειδίο του αρσενικού πρέπει να ξαναρχίζουν τη θεραπεία μόνο μετά την υποχώρηση του τοξικού συμβάντος ή μετά την ανάρρωση σε κατάσταση γραμμής βάσης/αναφοράς της ανωμαλίας που οδήγησε στη διακοπή. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η θεραπεία πρέπει να ξαναρχίζει στο 50% της προηγούμενης ημερήσιας δόσης. Αν το τοξικό συμβάν δεν επαναληφθεί μέσα σε 7 ημέρες από την επανεκκίνηση της θεραπείας στη μειωμένη δόση, η ημερήσια δοσολογία μπορεί να κλιμακωθεί πάλι στο 100% της αρχικής δόσης. Ασθενείς που παρουσιάζουν επανεμφάνιση της τοξικότητας πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία.

Για ΗΚΓ, ανωμαλίες ηλεκτρολυτών και ηπατοτοξικότητα, βλ. παράγραφο 4.4.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Ηπατική δυσλειτουργία

Εφόσον δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα από όλες τις ομάδες ηπατικής δυσλειτουργίας και ενδέχεται να εμφανιστούν ηπατοτοξικές επιδράσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τριοξειδίο του αρσενικού, συνιστάται προσοχή στη χρήση του τριοξειδίου του αρσενικού σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8).

##### Νεφρική δυσλειτουργία

Εφόσον δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα από όλες τις ομάδες νεφρικής δυσλειτουργίας, συνιστάται προσοχή στη χρήση του τριοξειδίου του αρσενικού σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

##### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του τριοξειδίου του αρσενικού σε παιδιά ηλικίας έως 17 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά ηλικίας 5 έως 16 ετών περιγράφονται στην παράγραφο 5.1, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών.

#### Τρόπος χορήγησης

Το τριοξειδίο του αρσενικού πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως για 1-2 ώρες. Η διαδικασία της έγχυσης μπορεί να διαρκέσει παραπάνω από 4 ώρες σε περίπτωση που παρατηρηθούν αγγειοκινητικές αντιδράσεις. Δεν απαιτείται κεντρικός φλεβικός καθετήρας. Οι ασθενείς πρέπει να εισαχθούν στο

νοσοκομείο κατά το ξεκίνημα της θεραπείας λόγω συμπτωμάτων της ασθένειας και προς εξασφάλιση κατάλληλης παρακολούθησης.

Για οδηγίες σχετικά με την παρασκευή του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Κλινικά ασταθείς ασθενείς με οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (APL) διατρέχουν υψηλό κίνδυνο και οι ηλεκτρολυτικές, γλυκαιμικές, αιματολογικές, ηπατικές, νεφρικές και ηλεκτροπηκτικές εξετάσεις για αυτούς τους ασθενείς πρέπει να ελέγχονται συχνότερα.

#### Σύνδρομο ενεργοποίησης λευκοκυττάρων (σύνδρομο διαφοροποίησης APL)

Το 27% των ασθενών που πάσχουν από οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (APL), στο πλαίσιο της υποτροπιάζουσας/δυσίατης νόσου, και υποβάλλονται σε θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού παρουσίασαν συμπτώματα παρόμοια με αυτά του συνδρόμου γνωστού ως σύνδρομο οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας ρετινοϊκού οξέος (RA-APL) ή σύνδρομο διαφοροποίησης APL που χαρακτηρίζεται από πυρετό, δύσπνοια, αύξηση σωματικού βάρους, πνευμονικά διηθήματα και πλευρικές ή περικαρδικές συλλογές, με ή χωρίς λευκοκυττάρωση. Το σύνδρομο αυτό μπορεί να αποβεί θανατηφόρο. Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με APL οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού και all trans ρετινοϊκό οξύ (ATRA), σύνδρομο διαφοροποίησης APL παρατηρήθηκε στο 19% συμπεριλαμβανομένων 5 σοβαρών περιστατικών. Κατά την εμφάνιση των πρώτων ενδεικτικών συμπτωμάτων του συνδρόμου (αδικαιολόγητος πυρετός, δύσπνοια ή/και αύξηση του σωματικού βάρους, μη φυσιολογικά ακροαστικά ευρήματα στο θώρακα ή ακτινογραφικές ανωμαλίες), η θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού πρέπει να διακοπεί προσωρινά και η χορήγηση υψηλών δόσεων στεροειδών (δεξαμεθαζόνη 10 mg χορηγείται ενδοφλεβίως δύο φορές ημερησίως) πρέπει να αρχίσει άμεσα, ανεξάρτητα από τον αριθμό των λευκοκυττάρων και να συνεχιστεί για τουλάχιστον 3 ημέρες ή περισσότερο μέχρι να υποχωρήσουν τα σημεία και τα συμπτώματα. Εάν δικαιολογείται/απαιτείται κλινικά, συνιστάται επίσης ταυτόχρονη θεραπεία με διουρητικά. Η πλειονότητα των ασθενών δεν απαιτεί τη μόνιμη διακοπή της θεραπείας με τριοξειδίο του αρσενικού κατά τη διάρκεια της θεραπείας του συνδρόμου διαφοροποίησης APL. Μόλις υποχωρήσουν τα σημεία και συμπτώματα, η θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού μπορεί να συνεχιστεί στο 50% της προηγούμενης δόσης κατά τη διάρκεια των πρώτων 7 ημερών. Στη συνέχεια, υπό την απουσία επιδείνωσης της προηγούμενης τοξικότητας, το τριοξειδίο του αρσενικού θα μπορούσε να συνεχιστεί στην πλήρη δοσολογία. Στην περίπτωση επανεμφάνισης των συμπτωμάτων, το τριοξειδίο του αρσενικού θα πρέπει να μειωθεί στην προηγούμενη δοσολογία. Προκειμένου να αποφευχθεί η ανάπτυξη του συνδρόμου διαφοροποίησης APL κατά τη διάρκεια της θεραπείας επαγωγής, πρεδνιζόνη (0,5 mg/kg σωματικού βάρους ανά ημέρα καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας επαγωγής) μπορεί να χορηγηθεί από την ημέρα 1 της εφαρμογής του τριοξειδίου του αρσενικού μέχρι το τέλος της θεραπείας επαγωγής στους ασθενείς με APL. Δε συνιστάται η παράλληλη χρήση χημειοθεραπείας και στεροειδών καθώς δεν έχει δοκιμαστεί η παράλληλη χρήση στεροειδών και χημειοθεραπείας κατά τη διάρκεια της θεραπείας του συνδρόμου ενεργοποίησης λευκοκυττάρων που οφείλεται στο τριοξειδίο του αρσενικού. Η εμπειρία έπεται από τη διάθεση του προϊόντος στην κυκλοφορία υποδηλώνει ότι παρόμοιο σύνδρομο ενδέχεται να παρουσιάσουν ασθενείς με άλλους τύπους κακοήθειας. Η παρακολούθηση και ο χειρισμός των ασθενών αυτών θα πρέπει να έχουν όπως περιγράφεται ανωτέρω.

#### Ανωμαλίες ηλεκτροκαρδιογραφημάτων (ΗΚΓ)

Το τριοξειδίο του αρσενικού μπορεί να προκαλέσει παράταση των διαστημάτων QT και πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Η παράταση QT μπορεί να προκαλέσει έναν τύπο πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας (torsade de pointes) η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρα. Η προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνες ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QT. Ο κίνδυνος

πρόκλησης πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας σχετίζεται με το βαθμό παράτασης QT, τη συνακόλουθη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που παρατείνουν το διάστημα QT (όπως αντιαρρυθμικών τύπου Ia ή III (π.χ. quinidine, amiodarone, sotalol, dofetilide), αντιψυχωσικών (π.χ. thioridazine), αντικαταθλιπτικών (π.χ. amitriptyline), ορισμένων μακρολιδών (π.χ. erythromycin), ορισμένων αντιϊσταμινικών (π.χ. terfenadine ή astemizole), ορισμένων αντιβιοτικών κινολόνης (π.χ. sparfloxacin), ή άλλων μεμονωμένων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι μεγαλώνουν το διάστημα QT (π.χ. cisapride)), το ιστορικό πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας, την προϋπάρχουσα παράταση διαστήματος QT, τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, τη χορήγηση διουρητικών για την αποβολή καλίου, την αμφοτερικίνη B ή άλλες συνθήκες που προκαλούν υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαίμια. Σε κλινικές δοκιμές, στο πλαίσιο της υποτροπιάζουσας/δυσίατης νόσου, το 40% των ασθενών που υποβαλλόταν σε θεραπεία με τριοξειδίου του αρσενικού παρουσίασε τουλάχιστον μία καταγραφή ΗΚΓ με παράταση διαστήματος QT μετά την αποκατάσταση (QT<sub>c</sub>) μεγαλύτερη από 500 msec. Η παράταση του διαστήματος QT<sub>c</sub> παρατηρήθηκε 1 με 5 εβδομάδες έπειτα από την έγχυση τριοξειδίου του αρσενικού, και είχε επιστρέψει στη γραμμή βάσης μέχρι το πέρας 8 εβδομάδων έπειτα από την έγχυση τριοξειδίου του αρσενικού. Ένας ασθενής (ο οποίος υποβαλλόταν σε συνακόλουθη θεραπεία με πολλαπλά φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένης της αμφοτερικίνης B) παρουσίασε ασυμπτωματική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία κατά τη διάρκεια θεραπείας επαγωγής με τριοξειδίου του αρσενικού λόγω υποτροπής του συνδρόμου APL. Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με APL, 15,6% έδειξαν παράταση του QT<sub>c</sub> με το τριοξειδίου του αρσενικού σε συνδυασμό με ATRA (βλ. παράγραφο 4.8). Σε έναν νεοδιαγνωσθέντα ασθενή η θεραπεία επαγωγής τερματίστηκε λόγω σοβαρής παράτασης του διαστήματος QT<sub>c</sub> και ανωμαλιών των ηλεκτρολυτών κατά την ημέρα 3 της θεραπείας επαγωγής.

#### Συστάσεις για τα ΗΚΓ και την παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών

Πριν την έναρξη της θεραπείας με τριοξειδίου του αρσενικού, πρέπει να πραγματοποιηθεί ΗΚΓ 12 απαγωγών και να αξιολογηθούν ηλεκτρολύτες ορού (κάλιο, ασβέστιο και μαγνήσιο) και κρεατινίνη. Προϋπάρχουσες ηλεκτρολυτικές διαταραχές πρέπει να αποκατασταθούν και, εάν είναι δυνατόν, να διακοπεί η χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που συντελούν στην παράταση του διαστήματος QT. Οι ασθενείς με παράγοντες κινδύνου παράτασης του διαστήματος QT<sub>c</sub> ή με παράγοντες κινδύνου πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας θα πρέπει να βρίσκονται συνεχώς υπό καρδιακή παρακολούθηση (ΗΚΓ). Αν η τιμή διαστήματος QT<sub>c</sub> είναι μεγαλύτερη των 500 msec, τα μέτρα αποκατάστασης πρέπει να ολοκληρωθούν και να αξιολογηθεί εκ νέου το διάστημα QT<sub>c</sub> με μία σειρά από ΗΚΓ και, εάν διατίθεται, θα μπορούσε να ζητηθεί η συμβουλή ειδικού, πριν ληφθεί απόφαση για τη χρήση τριοξειδίου του αρσενικού. Κατά τη θεραπεία με τριοξειδίου του αρσενικού, οι συγκεντρώσεις καλίου πρέπει να διατηρηθούν πάνω από 4 mEq/l και οι συγκεντρώσεις μαγνησίου πάνω από 1,8 mg/dl. Για τους ασθενείς που φτάνουν σε απόλυτη τιμή διαστήματος QT >500 msec πρέπει να πραγματοποιηθεί εκ νέου αξιολόγηση και να ληφθούν άμεσα μέτρα για την αποκατάσταση, αν υφίστανται, συνακόλουθων επικίνδυνων παραγόντων ενώ εξετάζεται ο κίνδυνος/το όφελος συνέχισης της θεραπείας σε σύγκριση με την αναστολή της θεραπείας με τριοξειδίου του αρσενικού. Αν παρατηρηθούν συγκοπή, ταχυκαρδία ή αρρυθμία, ο ασθενής πρέπει να εισαχθεί στο νοσοκομείο και να παρακολουθείται συνεχώς, πρέπει να αξιολογηθούν οι ηλεκτρολύτες, η θεραπεία με τριοξειδίου του αρσενικού πρέπει να διακοπεί προσωρινά μέχρι η τιμή διαστήματος QT<sub>c</sub> να υποχωρήσει κάτω από 460 msec, οι ανωμαλίες των ηλεκτρολυτών να αποκατασταθούν και να παύσουν τα συμπτώματα συγκοπής και αρρυθμίας. Μετά την ανάκαμψη, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί στο 50% της προηγούμενης ημερήσιας δόσης. Εάν η παράταση QT<sub>c</sub> δεν επανεμφανιστεί εντός 7 ημερών από την επανέναρξη της θεραπείας στη μειωμένη δόση, η θεραπεία με τριοξειδίου του αρσενικού μπορεί να συνεχιστεί στα 0,11 mg/kg σωματικού βάρους ανά ημέρα για μια δεύτερη εβδομάδα. Η ημερήσια δόση μπορεί να κλιμακωθεί πίσω στο 100% της αρχικής δόσης εάν δεν συμβεί παράταση. Δεν υπάρχουν στοιχεία για την επίδραση του τριοξειδίου του αρσενικού στην τιμή διαστήματος QT<sub>c</sub> κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Τα ΗΚΓ πρέπει να λαμβάνονται δύο φορές εβδομαδιαίως, και συχνότερα για κλινικά ασταθείς ασθενείς κατά την επαγωγή και τη σταθεροποίηση.

#### Ηπατοτοξικότητα (βαθμού 3 ή μεγαλύτερη)

Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου APL, 63,2% ανέπτυξαν βαθμού 3 ή 4 ηπατοτοξικές επιδράσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας επαγωγής ή στερεοποίησης με τριοξειδίου του αρσενικού σε συνδυασμό με ATRA (βλ. παράγραφο 4.8). Ωστόσο, οι τοξικές επιδράσεις επιλύθηκαν με την προσωρινή διακοπή είτε του τριοξειδίου του αρσενικού, είτε του ATRA

ή και των δύο. Η θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού πρέπει να διακοπεί πριν το προγραμματισμένο τέλος της θεραπείας οποιαδήποτε στιγμή παρατηρηθεί ηπατοτοξικότητα βαθμού 3 ή μεγαλύτερη σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria). Μόλις η χολερυθρίνη ή/και η SGOT ή/και η αλκαλική φωσφατάση μειωθούν σε τιμές χαμηλότερες από 4 φορές το ανώτατο φυσιολογικό επίπεδο, η θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού πρέπει να συνεχιστεί στο 50% της προηγούμενης δόσης κατά τη διάρκεια των πρώτων 7 ημερών. Στη συνέχεια, υπό την απουσία επιδείνωσης της προηγούμενης τοξικότητας, το τριοξειδίο του αρσενικού θα πρέπει να συνεχιστεί στην πλήρη δοσολογία. Στην περίπτωση επανεμφάνισης της ηπατοτοξικότητας, το τριοξειδίο του αρσενικού πρέπει να διακοπεί μόνιμα.

#### Καθυστέρηση δοσολογίας και τροποποίηση

Η θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού πρέπει να διακοπεί προσωρινά πριν από την προκαθορισμένη λήξη της σε οποιαδήποτε φάση παρατηρηθεί τοξικότητα βαθμού 3 ή μεγαλύτερου σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας του National Cancer Institute (Common Toxicity Criteria), η οποία κριθεί ότι πιθανώς σχετίζεται με τη θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού. (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Εργαστηριακές δοκιμές

Τα ηλεκτρολυτικά, γλυκαιμικά, αιματολογικά, ηπατικά, νεφρικά και ηλεκτροπηκτικά επίπεδα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα, και συχνότερα για κλινικά ασταθείς ασθενείς κατά τη φάση της επαγωγής και τουλάχιστον εβδομαδιαίως στη φάση της στερεοποίησης.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Εφόσον δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα από όλες τις ομάδες νεφρικής δυσλειτουργίας, συνιστάται προσοχή στη χρήση του τριοξειδίου του αρσενικού σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η εμπειρία με ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι ανεπαρκής ώστε να καθορίσει εάν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Δεν έχει μελετηθεί η χρήση του τριοξειδίου του αρσενικού σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Εφόσον δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα από όλες τις ομάδες ηπατικής δυσλειτουργίας και ενδέχεται να εμφανιστούν ηπατοτοξικές επιδράσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τριοξειδίο του αρσενικού, συνιστάται προσοχή στη χρήση του τριοξειδίου του αρσενικού σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4 σχετικά με την ηπατοτοξικότητα και παράγραφο 4.8). Η εμπειρία με ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία είναι ανεπαρκής ώστε να καθορίσει εάν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

#### Ηλικιωμένοι

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση τριοξειδίου του αρσενικού σε ηλικιωμένους ασθενείς. Η συγκεκριμένη ομάδα ασθενών απαιτεί προσοχή.

#### Υπερλευκοκυττάρωση

Η θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη υπερλευκοκυττάρωσης ( $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) σε ορισμένους ασθενείς με υποτροπιάζουσα/δυσίατη APL. Δεν αποδείχτηκε ότι υπήρχε σχέση μεταξύ του γνωστού αριθμού λευκοκυττάρων (WBC) και της ανάπτυξης υπερλευκοκυττάρωσης. Επίσης, δεν προέκυψε συσχετισμός μεταξύ του αριθμού αναφοράς λευκοκυττάρων και της τιμής κορυφής WBC. Η υπερλευκοκυττάρωση δεν αντιμετωπίστηκε ποτέ με πρόσθετη χημειοθεραπεία και υποχώρησε με τη χρήση του τριοξειδίου του αρσενικού. Ο αριθμός WBC κατά τη στερεοποίηση δεν ήταν τόσο υψηλός όσο κατά τη θεραπεία επαγωγής και ανέρχονταν σε  $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ , εκτός από την περίπτωση ενός ασθενούς με αριθμό WBC  $22 \times 10^3/\mu\text{l}$  κατά τη στερεοποίηση. Είκοσι ασθενείς με υποτροπιάζουσα/δυσίατη APL (50%) παρουσίασαν λευκοκυττάρωση. Ωστόσο, σε όλους αυτούς τους ασθενείς, ο αριθμός WBC παρουσίαζε μείωση ή είχε επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα πριν από την απομάκρυνση των λευκαϊκών κυττάρων από τον μυελό των οστών και δεν απαιτήθηκε κυτταροτοξική χημειοθεραπεία ή λευκαφαίρεση. Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου APL αναπτύχθηκε λευκοκυττάρωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας επαγωγής σε 35 από 74 (47%) ασθενείς (βλ.

παράγραφο 4.8). Ωστόσο, όλα τα περιστατικά αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με θεραπεία με υδροξυουρία.

Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με υποτροπιάζουσα/δυσίατη APL οι οποίοι αναπτύσσουν συνεχή λευκοκυττάρωση μετά την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να χορηγηθεί υδροξυουρία. Η υδροξυουρία πρέπει να συνεχιστεί σε μια δεδομένη δόση για να διατηρήσει τον αριθμό των λευκοκυττάρων  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$  και ακολούθως να μειωθεί σταδιακά.

Πίνακας 1 Σύσταση για έναρξη της υδροξυουρίας

WBC	Υδροξυουρία
$10-50 \times 10^3/\mu\text{l}$	500 mg τέσσερις φορές την ημέρα
$>50 \times 10^3/\mu\text{l}$	1.000 mg τέσσερις φορές την ημέρα

#### Ανάπτυξη δεύτερων πρωτογενών κακοηθειών

Το δραστικό συστατικό του Arsenic trioxide Accord, τριοξειδίο του αρσενικού, είναι ένα καρκινογόνο για τον άνθρωπο. Παρακολουθείτε τους ασθενείς για την ανάπτυξη δεύτερων πρωτογενών κακοηθειών.

#### Εγκεφαλοπάθεια

Περιπτώσεις εγκεφαλοπάθειας αναφέρθηκαν με τη θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού. Εγκεφαλοπάθεια του Wernicke μετά από θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού αναφέρθηκε σε ασθενείς με ανεπάρκεια της βιταμίνης B1. Οι ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ανεπάρκειας B1 θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα εγκεφαλοπάθειας μετά την έναρξη τριοξειδίου του αρσενικού. Ορισμένες περιπτώσεις παρουσίασαν ανάκαμψη με τη χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης B1.

#### Έκδοχο με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες αξιολογήσεις φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ του τριοξειδίου του αρσενικού και άλλων θεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων.

#### Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν παράταση του διαστήματος QT/QTc, υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαίμια

Η παράταση QT/QTc αναμένεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τριοξειδίο του αρσενικού, ενώ έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία, ή έχουν υποβληθεί σε θεραπεία, με φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαίμια, όπως διουρητικά ή αμφοτερικίνη B, ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για εκδήλωση πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας. Συνιστάται προσοχή σε περίπτωση που το τριοξειδίο του αρσενικού χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν παράταση διαστήματος QT/QTc όπως μακρολίδες, αντιψυχωσικά θειοριδαζίνης, ή φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαίμια. Πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τους φαρμακευτικούς παράγοντες παράτασης του διαστήματος QT, παρέχονται στην Παράγραφο 4.4.

#### Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν ηπατοτοξικές επιδράσεις

Ενδέχεται να εμφανιστούν ηπατοτοξικές επιδράσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τριοξειδίο του αρσενικού, συνιστάται προσοχή όταν το τριοξειδίο του αρσενικού συγχρηγείται με άλλα

φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν ηπατοτοξικές επιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8).

#### Άλλα αντιλευχαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν γνωρίζουμε την επίδραση του τριοξειδίου του αρσενικού όσον αφορά την αποτελεσματικότητα άλλων αντιλευχαιμικών φαρμακευτικών προϊόντων.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και οι άνδρες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τριοξείδιο του αρσενικού.

#### Κύηση

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι το τριοξείδιο του αρσενικού είναι εμβρυοτοξικό και τερατογόνο (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε έγκυες γυναίκες που χρησιμοποιούν τριοξείδιο του αρσενικού. Εάν το παρόν φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή εάν η ασθενής βρεθεί σε κατάσταση εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια λήψης του φαρμάκου, πρέπει να ενημερωθεί για τις πιθανές βλαβερές συνέπειες στο έμβρυο.

#### Θηλασμός

Το αρσενικό απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Για το λόγο ότι υπάρχει πιθανότητα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω του τριοξειδίου του αρσενικού σε βρέφη και παιδιά που θηλάζουν, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου.

#### Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές ή μη-κλινικές μελέτες γονιμότητας με το τριοξείδιο του αρσενικού.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το τριοξείδιο του αρσενικού δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Σε κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 και 4 (βάσει των Συνήθων Κριτηρίων Τοξικότητας) σε ποσοστό 37% των ασθενών με υποτροπιάζουσα/δυσίατη APL. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ήταν υπεργλυκαιμία, υποκαλαιμία, ουδετεροπενία και αυξημένη αλανίνη αμινοτρανσφεράση (ALT). Η λευκοκυττάρωση εκδηλώθηκε σε 50% των ασθενών με υποτροπιάζουσα/δυσίατη APL, όπως προέκυψε περισσότερο με βάση αιματολογικές αξιολογήσεις.

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συχνές (1-10%) και όχι μη αναμενόμενες στην περίπτωση της υποτροπιάζουσας/δυσίατης νόσου. Αυτές οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στο τριοξείδιο του αρσενικού συμπεριελάμβαναν το σύνδρομο διαφοροποίησης APL (3), λευκοκυττάρωση (3), παρατεταμένο διάστημα QT (4, 1 με κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου), κοιλιακή μαρμαρυγή /κοιλιακό πτερυγισμό (1), υπεργλυκαιμία (2) και διάφορες άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αιμορραγία, λοιμώξεις, πόνο, διάρροια, ναυτία.

Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονταν στη θεραπεία σημείωσαν σταδιακή μείωση, σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/δυσίατη APL ενδεχομένως λόγω της βελτίωσης της



διαδικασίας της υποκειμένης νόσου. Οι ασθενείς παρουσίασαν ανοχή στη θεραπεία στερεοποίησης και συντήρησης με χαμηλότερη τοξικότητα σε σχέση με τη θεραπεία επαγωγής. Αυτό πιθανόν οφείλεται στη σύγκριση των ανεπιθύμητων ενεργειών από τη μη ελεγχόμενη διαδικασία της νόσου σε πρώιμο στάδιο κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και των αναρίθμητων συνακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων που απαιτούνται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων και της νοσηρότητας.

Σε μια πολυκεντρική δοκιμή μη κατωτερότητας φάσης 3, που σύγκρινε το all-*trans*-ρετινοϊκό οξύ (ATRA) συν χημειοθεραπεία με το ATRA συν τριοξειδίο του αρσενικού σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου APL (Μελέτη APL0406, βλ. επίσης παράγραφο 5.1), σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένης ηπατοτοξικότητας, θρομβοπενίας, ουδετεροπενίας και παράτασης του διαστήματος QTc παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί στη μελέτη APL0406 σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς και σε κλινικές δοκιμές και/ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/δυσίατη APL. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται στον πίνακα 2 παρακάτω ως προτιμώμενος όρος κατά MedDRA ανά τάξη οργανικού συστήματος και συχνότητες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών του τριοξειδίου του αρσενικού σε 52 ασθενείς με επίμονο/υποτροπιάζων APL. Οι συχνότητες ορίζονται ως: (πολύ συχνές  $\geq 1/10$ ), (συχνές  $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), (όχι συχνές  $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 2

	<b>Όλοι οι βαθμοί</b>	<b>Βαθμοί <math>\geq 3</math></b>
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>		
Έρπης ζοστήρας	Συχνές	Μη γνωστές
Σηψαιμία	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Πνευμονία	Μη γνωστές	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>		
Εμπύρετη ουδετεροπενία	Συχνές	Συχνές
Λευκοκυττάρωση	Συχνές	Συχνές
Ουδετεροπενία	Συχνές	Συχνές
Πανκυτταροπενία	Συχνές	Συχνές
Θρομβοπενία	Συχνές	Συχνές
Αναιμία	Συχνές	Μη γνωστές
Λευκοπενία	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Λεμφοπενία	Μη γνωστές	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>		
Υπεργλυκαιμία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές

	<b>Όλοι οι βαθμοί</b>	<b>Βαθμοί <math>\geq 3</math></b>
Υποκαλιαιμία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υπομαγνησιαίμια	Πολύ συχνές	Συχνές
Υπερνατρίαίμια	Συχνές	Συχνές
Κετοξέωση	Συχνές	Συχνές
Υπερμαγνησιαίμια	Συχνές	Μη γνωστές
Αφυδάτωση	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Κατακράτηση υγρών	Μη γνωστές	Μη γνωστές
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>		
Συγχυτική κατάσταση	Μη γνωστές	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>		
Παραισθησία	Πολύ συχνές	Συχνές
Ζάλη	Πολύ συχνές	Μη γνωστές
Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές	Μη γνωστές
Σπασμός	Συχνές	Μη γνωστές
Εγκεφαλοπάθεια, εγκεφαλοπάθεια του Wernicke	Μη γνωστές	Μη γνωστές
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>		
Όραση θαμπή	Συχνές	Μη γνωστές
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>		
Ταχυκαρδία	Πολύ συχνές	Συχνές
Περικαρδιακή συλλογή	Συχνές	Συχνές
Κοιλιακές έκτακτες συστολές	Συχνές	Μη γνωστές
Καρδιακή ανεπάρκεια	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Κοιλιακή ταχυκαρδία	Μη γνωστές	Μη γνωστές
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>		
Αγγειίτιδα	Συχνές	Συχνές
Υπόταση	Συχνές	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>		
Σύνδρομο διαφοροποίησης	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές

	<b>Όλοι οι βαθμοί</b>	<b>Βαθμοί <math>\geq 3</math></b>
Δύσπνοια	Πολύ συχνές	Συχνές
Υποξία	Συχνές	Συχνές
Υπεζωκοτική συλλογή	Συχνές	Συχνές
Πλευριτικός πόνος	Συχνές	Συχνές
Κυψελιδική αιμορραγία πνεύμονα	Συχνές	Συχνές
Πνευμονίτιδα	Μη γνωστές	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>		
Διάρροια	Πολύ συχνές	Συχνές
Έμετος	Πολύ συχνές	Μη γνωστές
Ναυτία	Πολύ συχνές	Μη γνωστές
Κοιλιακό άλγος	Συχνές	Συχνές
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>		
Κνησμός	Πολύ συχνές	Μη γνωστές
Εξάνθημα	Πολύ συχνές	Μη γνωστές
Ερύθημα	Συχνές	Συχνές
Οίδημα προσώπου	Συχνές	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>		
Μυαλγία	Πολύ συχνές	Συχνές
Αρθραλγία	Συχνές	Συχνές
Οστικός πόνος	Συχνές	Συχνές
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>		
Νεφρική ανεπάρκεια	Συχνές	Μη γνωστές
<b>Γενικές διαταραχές και παθήσεις της οδού χορήγησης</b>		
Πυρεξία	Πολύ συχνές	Συχνές
Άλγος	Πολύ συχνές	Συχνές
Κόπωση	Πολύ συχνές	Μη γνωστές
Οίδημα	Πολύ συχνές	Μη γνωστές
Θωρακικό άλγος	Συχνές	Συχνές

	<b>Όλοι οι βαθμοί</b>	<b>Βαθμοί <math>\geq 3</math></b>
Ρίγη	Συχνές	Μη γνωστές
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>		
Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Πολύ συχνές	Συχνές
Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Πολύ συχνές	Συχνές
Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο	Πολύ συχνές	Συχνές
Υπερχολερυθριναιμία	Συχνές	Συχνές
Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	Συχνές	Μη γνωστές
Σωματικό βάρος αυξημένο	Συχνές	Μη γνωστές
Γάμμα-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη*	Μη γνωστές*	Μη γνωστές*

\*Στη μελέτη CALGB C9710, αναφέρθηκαν 2 περιστατικά αύξησης της  $\gamma$ -GT βαθμού  $\geq 3$  σε σύνολο 200 ασθενών που λάμβαναν κύκλους στερεοποίησης με τριοξείδιο του αρσενικού (κύκλος 1 και κύκλος 2) έναντι κανενός στο σκέλος ελέγχου.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Σύνδρομο διαφοροποίησης

Κατά τη χορήγηση του τριοξειδίου του αρσενικού, 14 από τους 52 ασθενείς στις μελέτες APL στο πλαίσιο της υποτροπιάζουσας νόσου παρουσίασαν ένα ή περισσότερα συμπτώματα συνδρόμου διαφοροποίησης APL με τα εξής χαρακτηριστικά: πυρετός, δύσπνοια, αύξηση βάρους, πνευμονικές διηθήσεις και υπεζωκοτικές ή περικαρδιακές εκχύσεις, με ή δίχως λευκοκυττάρωση (βλ. παράγραφο 4.4.). Είκοσι επτά ασθενείς έπασχαν από λευκοκυττάρωση ( $WBC \geq 10 \times 10^3/\mu l$ ) κατά την επαγωγή, 4 από τους οποίους σημείωσαν τιμές πάνω από 100.000/ $\mu l$ . Ο αριθμός αναφοράς λευκοκυττάρων (WBC) δεν σχετίζεται με την ανάπτυξη λευκοκυττάρωσης κατά τη μελέτη, ενώ δεν ήταν τόσο υψηλός κατά τη θεραπεία στερεοποίησης όσο κατά την επαγωγή. Στις μελέτες αυτές, η λευκοκυττάρωση δεν αντιμετωπίστηκε με χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων συχνά υπερβαίνουν τις τιμές τοξικότητας που σχετίζονται με την λευκοκυττάρωση, καθώς καμία μέθοδος προσέγγισης δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική. Ένας ασθενής που υποβαλλόταν σε θεραπεία με το πρόγραμμα παρηγορητικής χρήσης πέθανε από εγκεφαλικό έμφραγμα που προκλήθηκε από λευκοκυττάρωση, ακολουθώντας τη θεραπεία με χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα για τη μείωση του αριθμού WBC. Η συνιστώμενη προσέγγιση είναι η παρατήρηση πραγματοποιώντας μόνο επιλεκτική παρέμβαση.

Το ποσοστό θνησιμότητας σε ομάδα μελετών στο πλαίσιο της υποτροπιάζουσας νόσου όσον αφορά την αιμορραγία που σχετίζεται με διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC) ήταν πολύ υψηλό (>10%), και συμφωνούσε με το ποσοστό πρώιμης θνησιμότητας που αναφερόταν στη βιβλιογραφία.

Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου APL, σύνδρομο διαφοροποίησης παρατηρήθηκε στο 19% συμπεριλαμβανομένων 5 σοβαρών περιστατικών.

Από την εμπειρία διάθεσης του προϊόντος στην αγορά, ένα σύνδρομο διαφοροποίησης, όπως το σύνδρομο ρετινοϊκού οξέος, έχει επίσης αναφερθεί για τη θεραπεία άλλων κακοηθειών εκτός του APL με το τριοξείδιο του αρσενικού.

##### Παράταση του διαστήματος QT

Το τριοξειδίο του αρσενικού μπορεί να προκαλέσει παράταση του διαστήματος QT (βλ. παράγραφο 4.4). Η παράταση QT μπορεί να οδηγήσει σε κοιλιακή αρρυθμία τύπου πολύμορφης ΚΤ, η οποία μπορεί να αποβεί μοιραία. Ο κίνδυνος της πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας σχετίζεται με το βαθμό παράτασης QT, τη συνακόλουθη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που παρατείνουν το διάστημα QT, το ιστορικό πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας, προϋπάρχουσα παράταση διαστήματος QT, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, χορήγηση διουρητικών για την αποβολή του καλίου, ή άλλες συνθήκες που προκαλούν υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία. Μία ασθενής (η οποία υποβαλλόταν σε συνακόλουθη θεραπεία με πολλαπλά φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένης της αμφοτερικίνης Β) παρουσίασε ασυμπτωματική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία κατά τη διάρκεια θεραπείας επαγωγής με τριοξειδίο του αρσενικού λόγω υποτροπής του συνδρόμου APL. Συνέχισε τη θεραπεία στερεοποίησης χωρίς περαιτέρω ενδείξεις παράτασης QT.

Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου APL, παράταση του QTc παρατηρήθηκε στο 15,6%. Σε έναν ασθενή η θεραπεία επαγωγής τερματίστηκε λόγω σοβαρής παράτασης του διαστήματος QTc και ανωμαλιών των ηλεκτρολυτών κατά την ημέρα 3.

#### Περιφερική νευροπάθεια

Η περιφερική νευροπάθεια, η οποία χαρακτηρίζεται από παραισθησία/δυσαισθησία, είναι συνήθης και αρκετά γνωστή επίδραση του περιβαλλοντικού αρσενικού. Μόνο 2 ασθενείς με υποτροπιάζουσα/δυσίατη APL διέκοψαν τη θεραπεία σε αρχικό στάδιο λόγω αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας και ένας συνέχισε τη λήψη πρόσθετης ποσότητας τριοξειδίου του αρσενικού σύμφωνα με διαδοχικό πρωτόκολλο. Το σαράντα τέσσερα τοις εκατό των ασθενών με υποτροπιάζουσα/δυσίατη APL παρουσίασε συμπτώματα που μπορεί να σχετίζονται με τη νευροπάθεια. Τα περισσότερα ήταν ελαφριάς έως ήπιας μορφής και ήταν αναστρέψιμα με την παύση της θεραπείας με τριοξειδίο του αρσενικού.

#### Ηπατοτοξικότητα (βαθμού 3-4)

Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου APL 63,2% ανέπτυξαν βαθμού 3 ή 4 ηπατοτοξικές επιδράσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας επαγωγής ή στερεοποίησης με τριοξειδίο του αρσενικού σε συνδυασμό με ATRA. Ωστόσο, οι τοξικές επιδράσεις επιλύθηκαν με την προσωρινή διακοπή είτε του τριοξειδίου του αρσενικού, είτε του ATRA ή και των δύο (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αιματολογική και γαστρεντερική τοξικότητα

Σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου APL, εμφανίστηκε γαστρεντερική τοξικότητα, βαθμού 3-4 ουδετεροπενία και βαθμού 3 ή 4 θρομβοπενία, ωστόσο αυτές ήταν κατά 2,2 φορές λιγότερο συχνές σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού σε συνδυασμό με ATRA σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ATRA + χημειοθεραπεία.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε περίπτωση που παρουσιαστούν συμπτώματα ενδεικτικά σοβαρής οξείας αρσενικής τοξικότητας (π.χ. σπασμοί, μυϊκή αδυναμία και σύγχυση), πρέπει να διακοπεί αμέσως η χορήγηση του τριοξειδίου του αρσενικού και να εξεταστεί το ενδεχόμενο χηλικής θεραπείας με χορήγηση πενικιλλαμίνης σε ημερήσια δόση  $\leq 1$  g ημερησίως. Η διάρκεια της θεραπείας με πενικιλλαμίνη πρέπει να αξιολογείται λαμβάνοντας υπόψη τις εργαστηριακές τιμές του αρσενικού στα ούρα. Για τους ασθενείς στους οποίους δεν είναι δυνατή η χορήγηση φαρμακευτικού προϊόντος από του στόματος, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης διμερκαπρόλης σε δόση 3 mg/kg ενδομυϊκά κάθε 4 ώρες, έως ότου υποχωρήσει οποιαδήποτε τοξικότητα απειλεί άμεσα τη ζωή του ασθενούς. Στη συνέχεια, μπορεί να ακολουθήσει θεραπεία με πενικιλλαμίνη σε ημερήσια δόση  $\leq 1$  g ημερησίως. Αν παρουσιαστεί

διαταραχή στην πήξη του αίματος, συνιστάται η χορήγηση από το στόμα του χηλικού παράγοντα Dimercaptosuccinic Acid Succimer (DCI) 10 mg/kg ή 350 mg/m<sup>2</sup> κάθε 8 ώρες για 5 ημέρες και στη συνέχεια κάθε 12 ώρες για 2 εβδομάδες. Για τους ασθενείς με σοβαρή, οξεία υπερδοσολογία αρσενικού, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αιμοκάθαρσης.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι νεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XX27

#### Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός δράσης του τριοξειδίου του αρσενικού δεν είναι απόλυτα κατανοητός. Το τριοξείδιο του αρσενικού προκαλεί *in vitro* μορφολογικές μεταβολές και πολυμερισμό του δεοξυριβονουκλεϊνικού οξέος (DNA), χαρακτηριστικά απόπτωσης των ανθρώπινων κυττάρων προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας NB4. Το τριοξείδιο του αρσενικού προκαλεί επίσης καταστροφή ή διάσπαση της πρωτεΐνης προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας/υποδοχέα ρετινοϊκού οξέος-άλφα (PML/RAR άλφα) σύντηξης.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### Νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με μη υψηλού κινδύνου APL

Το τριοξείδιο του αρσενικού έχει διερευνηθεί σε 77 νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου APL, σε μια ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη μη κατωτερότητας Φάσης 3 που σύγκρινε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του τριοξειδίου του αρσενικού σε συνδυασμό με *all-trans*-ρετινοϊκό οξύ (ATRA) με εκείνες του ATRA+χημειοθεραπεία (π.χ. ιδارουβικίνη και μιτοξαντρόνη) (Μελέτη APL0406). Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα APL που επιβεβαιώθηκε από την παρουσία t(15, 17) ή PML-RARα μέσω RT-PCR ή μικρο-στικτής (micro speckled) πυρηνικής κατανομής PML στα λευχαιμικά κύτταρα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με μεταθέσεις παραλλαγής όπως t(11, 17) (PLZF/RARα). Ασθενείς με σημαντικές αρρυθμίες, ανωμαλίες του ΗΚΓ (συγγενές σύνδρομο μακρού QT, ιστορικό ή παρουσία κοιλιακής ή κοιλιακής ταχυαρρυθμίας, κλινικά σημαντική βραδυκαρδία σε ανάπαυση (<50 παλμοί ανά λεπτό), QTc >450 msec στο ΗΚΓ προσυμπτωματικού ελέγχου, αποκλεισμό δεξιού σκέλους συν αριστερό πρόσθιο ημιαποκλεισμό, διδεδσμικό αποκλεισμό) ή νευροπάθεια αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι ασθενείς στην ομάδα θεραπείας ATRA+ τριοξείδιο του αρσενικού έλαβαν από στόματος ATRA στα 45 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως και IV τριοξείδιο του αρσενικού στα 0,15 mg/kg ημερησίως μέχρι την CR. Κατά τη διάρκεια της στερεοποίησης, το ATRA χορηγήθηκε στην ίδια δόση για περιόδους 2 εβδομάδων υπό αγωγή και 2 εβδομάδων εκτός αγωγής για ένα σύνολο 7 κύκλων, και το τριοξείδιο του αρσενικού χορηγήθηκε στην ίδια δόση 5 ημέρες την εβδομάδα, 4 εβδομάδες υπό αγωγή και 4 εβδομάδες εκτός αγωγής, για ένα σύνολο 4 κύκλων. Οι ασθενείς στην ομάδα θεραπείας ATRA+χημειοθεραπεία έλαβαν IV ιδارουβικίνη στα 12 mg/m<sup>2</sup> κατά τις ημέρες 2, 4, 6 και 8 και από στόματος ATRA στα 45 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως μέχρι την CR. Κατά τη διάρκεια της στερεοποίησης, οι ασθενείς έλαβαν ιδارουβικίνη στα 5 mg/m<sup>2</sup> κατά τις ημέρες 1 έως 4 και ATRA στα 45 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως για 15 ημέρες, στη συνέχεια IV μιτοξαντρόνη στα 10 mg/m<sup>2</sup> κατά τις ημέρες 1 έως 5 και ATRA ξανά στα 45 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως για 15 ημέρες, και τέλος μία εφάπαξ δόση ιδارουβικίνης στα 12 mg/m<sup>2</sup> και ATRA στα 45 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως για 15 ημέρες. Κάθε κύκλος στερεοποίησης άρχιζε στην αιματολογική ανάκαμψη από τον προηγούμενο κύκλο οριζόμενη ως απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων >1,5×10<sup>9</sup>/l και αιμοπετάλια >100×10<sup>9</sup>/l. Οι ασθενείς στην ομάδα θεραπείας ATRA+χημειοθεραπεία επίσης έλαβαν θεραπεία συντήρησης για έως 2 χρόνια, αποτελούμενη από 6-μερκαπτοπουρίνη στα 50 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως, ενδομυϊκή μεθοτρεξάτη στα 15 mg/m<sup>2</sup> εβδομαδιαίως, και ATRA στα 45 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως για 15 ημέρες κάθε 3 μήνες.

Τα βασικά αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον πίνακα 3 παρακάτω:

Πίνακας 3

Τελικό σημείο	ATRA + τριοξειδίου του αρσενικού (n = 77) [%]	ATRA + χημειοθεραπεία (n = 79) [%]	Διάστημα εμπιστοσύνης (CI)	Τιμή P
2-ετής επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων (EFS)	97	86	95% CI για τη διαφορά, 2-22 ποσοστιαίες μονάδες	p<0,001 για μη κατωτερότητα p = 0,02 για ανωτερότητα του ATRA+τριοξειδίου του αρσενικού
Αιματολογική πλήρης ύφεση (HCR)	100	95		p = 0,12
2-ετής συνολική επιβίωση (OS)	99	91		p = 0,02
2-ετής επιβίωση ελεύθερη νόσου (DFS)	97	90		p = 0,11
2-ετής σφαιρική επίπτωση υποτροπής (CIR)	1	6		p = 0,24

APL = οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία, ATRA = all-trans-ρετινοϊκό οξύ

#### Υποτροπιάζουσα/δυσίατη APL

Η δράση του τριοξειδίου του αρσενικού εξετάστηκε σε 52 ασθενείς με APL, που υποβάλλονταν σε θεραπεία με ανθρακυκλίνη και ρετινοειδή, σε δύο ανοικτής επισήμανσης, ενός σκέλους, μη συγκριτικές μελέτες. Πρόκειται για μια κλινική ερευνητική μελέτη ενιαίου κέντρου (n=12) και μια πολυκεντρική μελέτη εννέα ιδρυμάτων (n=40). Οι ασθενείς στην πρώτη μελέτη έλαβαν μέση δόση 0,16 mg/kg/ημερησίως τριοξειδίου του αρσενικού (μεταξύ 0,06 έως 0,20 mg/kg/ημερησίως) και οι ασθενείς που συμμετείχαν στην πολυκεντρική μελέτη έλαβαν καθορισμένη δόση 0,15 mg/kg/ημερησίως. Το τριοξειδίου του αρσενικού χορηγούνταν ενδοφλεβίως για 1 έως 2 ώρες έως ότου εδραιωθεί η απουσία των λευχαιμικών κυττάρων από τον μυελό των οστών, μέσα σε διάστημα 60 ημερών. Οι ασθενείς που παρουσίασαν πλήρη ύφεση ακολούθησαν θεραπεία στερεοποίησης με τριοξειδίου του αρσενικού λαμβάνοντας 25 πρόσθετες δόσεις για διάστημα 5 εβδομάδων. Η έναρξη της θεραπείας στερεοποίησης πραγματοποιήθηκε 6 εβδομάδες (μεταξύ 3-8) μετά την επαγωγή στη μελέτη ενιαίου κέντρου και 4 εβδομάδες (μεταξύ 3-6) στην πολυκεντρική μελέτη. Η πλήρης υποχώρηση των συμπτωμάτων (CR) ορίστηκε από την απουσία ορατών λευχαιμικών κυττάρων στον μυελό των οστών και περιφερική αποκατάσταση των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων.

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη ενιαίου κέντρου παρουσίασαν υποτροπή μετά από 1-6 προγράμματα πριν τη θεραπεία και εκδηλώθηκε υποτροπή της νόσου σε 2 ασθενείς μετά από μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στην πολυκεντρική μελέτη

παρουσίασαν υποτροπή μετά από 1-4 προγράμματα πριν τη θεραπεία και εκδηλώθηκε υποστροφή της νόσου σε 5 ασθενείς μετά από μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων. Η μέση ηλικία στη μελέτη ενιαίου κέντρου ήταν 33 ετών (μεταξύ 9 έως 75). Στην πολυκεντρική μελέτη, η μέση ηλικία ήταν 40 ετών (μεταξύ 5 έως 73).

Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα 4.

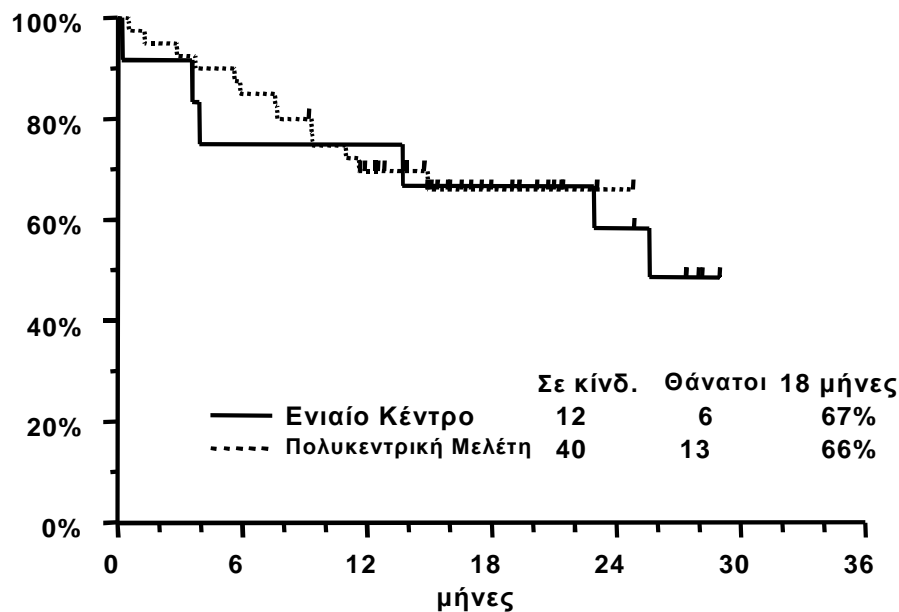
Πίνακας 4

	<b>Δοκιμή ενιαίου κέντρου N=12</b>	<b>Πολυκεντρική δοκιμή N=40</b>
Δόση τριοξειδίου του αρσενικού, mg/kg/ημερησίως (μέση, κλίμακα)	0,16 (0,06 – 0,20)	0,15
Πλήρης ύφεση	11 (92%)	34 (85%)
<b>Χρόνος έως την υποχώρηση στον μυελό των οστών (μέσος)</b>	32 ημέρες	35 ημέρες
<b>Χρόνος έως την CR (μέσος)</b>	54 ημέρες	59 ημέρες
Επιβίωση 18 μηνών	67%	66%

Η μελέτη ενιαίου κέντρου περιελάμβανε 2 παιδιατρικούς ασθενείς (<18 ετών), στους οποίους επιτεύχθηκε πλήρης υποχώρηση των συμπτωμάτων (CR). Η πολυκεντρική δοκιμή περιελάμβανε 5 παιδιατρικούς ασθενείς (<18 ετών), σε 3 από τους οποίους επιτεύχθηκε πλήρης υποχώρηση των συμπτωμάτων (CR). Στη θεραπεία δεν υποβλήθηκαν παιδιά κάτω των 5 ετών.

Σε θεραπεία παρακολούθησης μετά τη στερεοποίηση, 7 ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη ενιαίου κέντρου και 18 ασθενείς που συμμετείχαν στην πολυκεντρική μελέτη ακολούθησαν περαιτέρω θεραπεία συντήρησης με τριοξείδιο του αρσενικού. Τρεις ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μελέτη ενιαίου κέντρου και 15 ασθενείς που συμμετείχαν στην πολυκεντρική μελέτη υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με τριοξείδιο του αρσενικού. Η εκτίμηση Kaplan-Meier για το μέσο διάστημα πλήρους υποχώρησης για τη μελέτη του ενιαίου κέντρου είναι 14 μήνες το οποίο δεν επιτεύχθηκε στην πολυκεντρική μελέτη. Κατά την τελευταία παρακολούθηση, 6 από τους 12 ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μελέτη του ενιαίου κέντρου βρίσκονταν στη ζωή με μέσο χρόνο παρακολούθησης 28 μήνες (μεταξύ 25 έως 29). Όσον αφορά την πολυκεντρική μελέτη 27 από τους 40 ασθενείς ήταν στη ζωή με μέσο χρόνο παρακολούθησης 16 μήνες (μεταξύ 9 έως 25). Οι εκτιμήσεις των Kaplan-Meier για διάστημα επιβίωσης 18 μηνών όσον αφορά την κάθε μελέτη απεικονίζονται παρακάτω.





Η κυτταρογενετική επιβεβαίωση της μετατροπής σε φυσιολογικό γονότυπο και ο εντοπισμός αλυσιδωτής αντίδρασης ανάστροφης τρανσκριπτάσης - πολυμεράσης (RT-PCR) της μεταγραφής του άλφα-PML/RAR σε φυσιολογικό απεικονίζονται στον ακόλουθο πίνακα 5.

#### Κυτταρογενετική μετά τη θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού

Πίνακας 5

	Πιλοτική δοκιμή ενιαίου κέντρου N με CR = 11	Πολυκεντρική δοκιμή N με CR = 34
Συμβατική Κυτταρογενετική [t(15, 17)]		
<b>Απόν</b>	8 (73%)	31 (91%)
<b>Παρόν</b>	1 (9%)	0%
<b>Μη αξιολογήσιμο</b>	2 (18%)	3 (9%)
RT-PCR για άλφα-PML/RAR		
<b>Αρνητικό</b>	8 (73%)	27 (79%)
<b>Θετικό</b>	3 (27%)	4 (12%)
<b>Μη αξιολογήσιμο</b>	0	3 (9%)

Ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν σε όλες τις ηλικιακές ομάδες που εξετάστηκαν, μεταξύ 6 έως 75 ετών. Το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν σχεδόν το ίδιο και στα δύο φύλα. Δεν έχει δοκιμαστεί η επίδραση του τριοξειδίου του αρσενικού στην παραλλαγή APL που περιέχει τις χρωμοσωματικές μεταθέσεις t(11, 17) και t(5, 17).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η εμπειρία στα παιδιά είναι περιορισμένη. Από τους 7 ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών (εύρους 5 έως 16 ετών) σε θεραπεία με τριοξειδίο του αρσενικού στη συνιστώμενη δόση των 0,15 mg/kg/ημέρα, 5 ασθενείς πέτυχαν πλήρη ανταπόκριση (βλ. παράγραφο 4.2).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ανόργανη, λυοφιλοποιημένη μορφή του τριοξειδίου του αρσενικού, όταν διαλύεται, σχηματίζει αμέσως το προϊόν υδρόλυσης αρσενικόδες οξύ ( $As^{III}$ ). Το  $As^{III}$  είναι ο φαρμακολογικά δραστικός τύπος του τριοξειδίου του αρσενικού.

### Κατανομή

Ο όγκος κατανομής ( $V_d$ ) του  $As^{III}$  είναι μεγάλος (>400 L) υποδεικνύοντας σημαντική κατανομή στους ιστούς με αμελητέα πρωτεϊνική σύνδεση. Ο  $V_d$  είναι επίσης εξαρτώμενος από το βάρος, αυξανόμενος με την αύξηση του σωματικού βάρους. Το συνολικό αρσενικό συσσωρεύεται κυρίως στο ήπαρ, στους νεφρούς και στην καρδιά και σε μικρότερο βαθμό στον πνεύμονα, στα μαλλιά και στους όνυχες.

### Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός του τριοξειδίου του αρσενικού περιλαμβάνει την οξειδωση του αρσενικόδους οξέος  $As^{III}$ , ο δραστικός τύπος του τριοξειδίου του αρσενικού, σε αρσενικό οξύ ( $As^V$ ), καθώς επίσης την οξειδωτική μεθυλίωση σε μονομεθυλαρσενικό οξύ ( $MMA^V$ ) και σε διμεθυλαρσενικό οξύ ( $DMA^V$ ) από μεθυλτρανσφεράσες, κυρίως στο ήπαρ. Οι πεντασθενείς μεταβολίτες,  $MMA^V$  και  $DMA^V$  εμφανίζονται αργά στο πλάσμα (περίπου 10-24 ώρες μετά την πρώτη χορήγηση τριοξειδίου του αρσενικού), αλλά εξαιτίας του μεγαλύτερου χρόνου ημίσειας ζωής, συσσωρεύονται περισσότερο έπειτα από πολλαπλές δόσεις σε σύγκριση με το  $As^{III}$ . Η έκταση της συσσώρευσης αυτών των μεταβολιτών εξαρτάται από το δοσολογικό σχήμα. Κατά προσέγγιση η συσσώρευση κυμάνθηκε από 1,4 σε 8 φορές πολλαπλάσια έπειτα από πολλαπλή χορήγηση συγκρινόμενη με αυτή έπειτα από εφάπαξ δόση. Το  $As^V$  εμφανίζεται στο πλάσμα μόνο σε σχετικά χαμηλά επίπεδα.

*In vitro* ενζυματικές μελέτες με ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα απεκάλυψαν ότι το τριοξείδιο του αρσενικού δεν έχει ανασταλτική δραστηριότητα στα υποστρώματα των βασικών ενζύμων του κυτοχρώματος P450 όπως τα 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Ουσίες που είναι υποστρώματα για αυτά τα ένζυμα του P450 δεν αναμένονται να αλληλεπιδρούν με το τριοξείδιο του αρσενικού.

### Αποβολή

Περίπου το 15% της χορηγούμενης δόσης τριοξειδίου του αρσενικού απεκκρίνεται στα ούρα ως αμετάβλητο  $As^{III}$ . Οι μεθυλιωμένοι μεταβολίτες του  $As^{III}$  ( $MMA^V$ ,  $DMA^V$ ) απεκκρίνονται κατά κύριο λόγο στα ούρα. Η συγκέντρωση του  $As^{III}$  στο πλάσμα ελαττώνεται από τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα με ένα διφασικό τρόπο με ένα μέσο τελικό χρόνο απομάκρυνσης ημίσειας ζωής των 10 έως 14 ωρών. Η ολική κάθαρση του  $As^{III}$  μετά από εφάπαξ δόση εύρους 7 – 32 mg (χορηγούμενης ως 0.15 mg/kg) είναι 49 L/h και η νεφρική κάθαρση είναι 9 L/h. Η κάθαρση δεν εξαρτάται από το βάρος του ασθενούς ή τη χορηγούμενη δόση ως προς το δοσολογικό εύρος που μελετήθηκε. Οι υπολογιζόμενοι μέσοι τελικοί χρόνοι απομάκρυνσης ημίσειας ζωής των μεταβολιτών  $MMA^V$  και  $DMA^V$  είναι 32 ώρες και 72 ώρες αντίστοιχα.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Η κάθαρση του πλάσματος του  $As^{III}$  δε μεταβλήθηκε σε ασθενείς με ελαφρά νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50 – 80 mL/min) ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-49 mL/min). Η κάθαρση του πλάσματος του  $As^{III}$  σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 mL/min) ήταν 40% χαμηλότερη σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4.)

Η συστηματική έκθεση στους  $MMA^V$  και  $DMA^V$  έτεινε να είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η κλινική συνέπεια αυτού είναι άγνωστη αλλά δεν παρατηρήθηκε αυξημένη τοξικότητα.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα που έχουν ελαφρά έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δείχνουν ότι το  $As^{III}$  ή  $As^V$  δε συσσωρεύεται μετά από εγχύσεις δύο φορές την εβδομάδα. Δεν παρατηρήθηκε καμία καθαρή τάση αύξησης της συστηματικής έκθεσης στα

As<sup>III</sup>, As<sup>V</sup>, MMA<sup>V</sup> ή DMA<sup>V</sup> με τη μείωση του επιπέδου της ηπατικής λειτουργίας όπως εκτιμήθηκε από την AUC κανονικοποιημένης δόσης (ανά mg δόσης).

#### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Στη συνολική εφάπαξ δόση εύρους 7 έως 32 mg (χορηγούμενης ως 0,15 mg/kg), η συστηματική έκθεση (AUC) εμφανίζεται να είναι γραμμική. Η πτώση από τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα του As<sup>III</sup> συμβαίνει με ένα διφασικό τρόπο και χαρακτηρίζεται από μία αρχική γρήγορη φάση κατανομής ακολουθούμενη από μία πιο αργή τελική φάση απομάκρυνσης. Μετά τη χορήγηση 0,15 mg/kg σε σχήμα καθημερινό (n = 6) ή δύο φορές την εβδομάδα (n = 3), παρατηρήθηκε περίπου διπλάσια συσσώρευση As<sup>III</sup> συγκριτικά με την εφάπαξ έγχυση. Αυτή η συσσώρευση ήταν ελαφρώς περισσότερη από την αναμενόμενη βάσει των αποτελεσμάτων της εφάπαξ δόσης.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Περιορισμένης έκτασης μελέτες σχετικά με την τοξικότητα του τριοξειδίου του αρσενικού στην αναπαραγωγή των ζώων κατέδειξαν τον εμβρυοτοξικό και τερατογόνο χαρακτήρα του (ατέλειες του νευρικού σωλήνα, ανοφθαλμία και μικροφθαλμία) όταν χορηγείται σε δόσεις 1-10 φορές μεγαλύτερες από τη συνιστώμενη κλινική δόση (mg/m<sup>2</sup>). Μελέτες σχετικές με τη γονιμότητα δεν έχουν διεξαχθεί για το τριοξείδιο του αρσενικού. Οι ενώσεις του αρσενικού προκαλούν χρωμοσωμιακές παρεκκλίσεις και μορφολογικούς μετασχηματισμούς των κυττάρων των θηλαστικών *in vitro* και *in vivo*. Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες σχετικά με την καρκινογόνο ιδιότητα του τριοξειδίου του αρσενικού. Ωστόσο, το τριοξείδιο του αρσενικού και άλλες ανόργανες ενώσεις του αρσενικού θεωρούνται καρκινογόνοι παράγοντες.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Νατρίου υδροξείδιο  
Υδροχλωρικό οξύ, συμπυκνωμένο (για ρύθμιση του pH)  
Υδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείψει μελετών σχετικά με την ασυμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο  
2 χρόνια.

*Μετά το πρώτο άνοιγμα*

Μετά το άνοιγμα το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί άμεσα.

*Μετά την αραίωση*

Έχει καταδειχτεί χημική και φυσική σταθερότητα πριν από τη χρήση για 168 ώρες στους 25°C και στους 2 °C έως 8 °C. Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Αν δε χρησιμοποιηθεί άμεσα, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες στους 2 °C - 8 °C, εκτός και αν η αραίωση πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και εγκεκριμένες άσηπτες συνθήκες.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την αραίωση ή το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Διαυγές, άχρωμο φιαλίδιο από γυαλί τύπου I, σφραγισμένο με γκρι πώμα εισχώρησης ελαστομερούς τύπου χωρίς έλαιο σιλικόνης, κατασκευασμένο από βρωμοβουτύλιο και σφράγιση αλουμινίου με πλαστικό αποσπώμενο πώμα που περιέχει 10 ml πυκνού διαλύματος.

Τα φιαλίδια είναι συσκευασμένα σε πτυσσόμενο κουτί.

Κάθε συσκευασία περιέχει 1, 5 ή 10 φιαλίδια.

Ενδέχεται να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

### Παρασκευή του Arsenic trioxide Accord

Πρέπει να εφαρμόζεται αυστηρά άσηπτη τεχνική κατά το χειρισμό του Arsenic trioxide Accord καθώς δεν περιέχεται συντηρητικό.

Το Arsenic trioxide Accord πρέπει να διαλύεται με 100 έως 250 ml ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 50 mg/ml (5%), ή ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), αμέσως μετά την αφαίρεση από το φιαλίδιο. Πρέπει να χρησιμοποιούνται πλαστικοί ασκοί που δεν περιέχουν PVC. Προορίζεται για μία μόνο χρήση και οποιοσδήποτε ποσότητες του φιαλιδίου που δεν χρησιμοποιούνται πρέπει να απορρίπτονται κατάλληλα. Μην αποθηκεύετε ποσότητες που δεν χρησιμοποιούνται για μεταγενέστερη χορήγηση.

Το Arsenic trioxide Accord δεν πρέπει να αναμιγνύεται ή να συγχωρηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή.

Το Arsenic trioxide Accord πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια ένεση για 1-2 ώρες. Το διάστημα της έγχυσης μπορεί να παραταθεί και να διαρκέσει έως και 4 ώρες εάν παρατηρηθούν αγγειοκινητικές αντιδράσεις. Δεν απαιτείται κεντρικός φλεβικός καθετήρας.

Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Όλα τα παρεντερικά διαλύματα πρέπει να εξετάζονται οπτικά για τυχόν σωματιδιακό υλικό ή αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Να μη χρησιμοποιείτε το παρασκεύασμα αν περιέχει ξένο σωματιδιακό υλικό.

### **Διαδικασία για ασφαλή απόρριψη**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν, αντικείμενα που έρχονται σε επαφή με το προϊόν, ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/19/1398/001 (συσκευασία 1 φιαλιδίου)

EU/1/19/1398/002 (συσκευασία 5 φιαλιδίων)

ΕΥ/1/19/1398/003 (συσκευασία 10 φιαλιδίων)

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Νοεμβρίου 2019

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Lutomiarska 50  
95-200 Pabianice  
ΠΟΛΩΝΙΑ

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Ουτρέχτη,  
Ολλανδία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της Άδειας Κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Arsenic trioxide Accord 1 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
τριοξείδιο του αρσενικού

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΙΕΣ)**

Ένα ml περιέχει 1 mg τριοξείδιο του αρσενικού.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Νατρίου υδροξείδιο  
Υδροχλωρικό οξύ, συμπυκνωμένο (για ρύθμιση του pH)  
Υδωρ για ενέσιμα

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
1 φιαλίδιο των 10 ml (10 mg/10 ml)  
5 φιαλίδια των 10 ml (10 mg/10 ml)  
10 φιαλίδια των 10 ml (10 mg/10 ml)

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδοφλέβια χρήση. Πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χρήση.  
Μίας μόνο χρήσης.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Κυτταροτοξικό: χειριστείτε με προσοχή.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/19/1398/001 (συσκευασία 1 φιαλιδίου)  
EU/1/19/1398/002 (συσκευασία 5 φιαλιδίων)  
EU/1/19/1398/003 (συσκευασία 10 φιαλιδίων)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Arsenic trioxide Accord 1 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
τριοξείδιο του αρσενικού  
IV χρήση μετά την αραίωση.

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

10 mg/10 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Κυτταροτοξικό

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### **Arsenic trioxide Accord 1 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση** τριοξειδίου του αρσενικού

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών**

1. Τι είναι το Arsenic trioxide Accord και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Arsenic trioxide Accord
3. Πώς χορηγείται το Arsenic trioxide Accord
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Arsenic trioxide Accord
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Arsenic trioxide Accord και ποια είναι η χρήση του**

Το Arsenic trioxide Accord χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (APL), και σε ενήλικους ασθενείς, όταν άλλες θεραπείες αποδείχθηκαν αναποτελεσματικές στην αντιμετώπιση της ασθένειάς τους. Η APL είναι μοναδικός τύπος μυελοειδούς λευχαιμίας, μία ασθένεια που παρουσιάζει εμφάνιση μη φυσιολογικού αριθμού λευκοκυττάρων και μη φυσιολογικής αιμορραγίας καθώς και μώλωπες.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Arsenic trioxide Accord**

Το Arsenic trioxide Accord πρέπει να δίνεται υπό την παρακολούθηση γιατρού που έχει εξοικειωθεί με την αντιμετώπιση περιστατικών οξείας λευχαιμίας.

#### **Δεν πρέπει να λάβετε το Arsenic trioxide Accord**

Σε περίπτωση αλλεργίας στο τριοξείδιο του αρσενικού ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

#### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Πρέπει να απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Arsenic trioxide Accord, εάν

- έχετε διαταραγμένη νεφρική λειτουργία.
- έχετε οποιαδήποτε ηπατικά προβλήματα.

Ο γιατρός σας θα λάβει τις εξής προφυλάξεις:

- Θα γίνουν εξετάσεις ώστε να ελεγχθεί η ποσότητα καλίου, μαγνησίου, ασβεστίου και κρεατινίνης στο αίμα σας πριν την πρώτη δόση του Arsenic trioxide Accord.
- Επίσης, πρέπει να έχετε υποβληθεί σε ηλεκτρική καταγραφή της καρδιάς (ηλεκτροκαρδιογράφημα, ΗΚΓ) πριν από την πρώτη σας δόση.
- Οι εξετάσεις αίματος (κάλιο, ασβέστιο, μαγνήσιο και ηπατική λειτουργία) πρέπει να επαναλαμβάνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Arsenic trioxide Accord.
- Επιπλέον, θα υποβάλλεστε σε ΗΚΓ δύο φορές την εβδομάδα.

- Αν διατρέχετε κίνδυνο για συγκεκριμένο τύπο ανώμαλου καρδιακού ρυθμού (π.χ. κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριτιδίου ή παράτασης του διαστήματος QTc), θα βρίσκεστε υπό συνεχή καρδιακή παρακολούθηση.
- Ο γιατρός σας μπορεί να παρακολουθεί την υγεία σας κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία, καθώς το τριοξείδιο του αρσενικού, η δραστική ουσία στο Arsenic trioxide Accord, μπορεί να προκαλέσει άλλους καρκίνους. Πρέπει να αναφέρετε οποιαδήποτε νέα και ασυνήθιστα συμπτώματα και καταστάσεις όποτε επισκέπτεστε τον γιατρό σας.
- Παρακολούθηση των γνωστικών και κινητικών λειτουργιών σας εάν διατρέχετε κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης B1.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Arsenic trioxide Accord δε συνιστάται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και Arsenic trioxide Accord**

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Ειδικότερα, ενημερώστε τον γιατρό σας

- εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τους διαφόρους τύπους φαρμάκων που μπορούν να προκαλέσουν μία αλλαγή στο ρυθμό του καρδιακού σας παλμού. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται:
  - ορισμένοι τύποι αντιαρρυθμικών (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη διόρθωση του ανώμαλου καρδιακού παλμού, π.χ. quinidine, amiodarone, sotalol, dofetilide)
  - φάρμακα για τη θεραπεία ψύχωσης (απώλεια επαφής με την πραγματικότητα, π.χ. thioridazine)
  - φάρμακα κατά της κατάθλιψης (π.χ. amitriptyline)
  - ορισμένοι τύποι φαρμάκων για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων (π.χ. erythromycin και sparflaxacin)
  - ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία αλλεργιών όπως η αλλεργική ρινίτιδα, που ονομάζονται αντισταμινικά (π.χ. terfenadine και astemizole)
  - οιοδήποτε φαρμακευτικό προϊόν προκαλεί μείωση του μαγνησίου ή του καλίου στο αίμα σας (π.χ. amphotericin B)
  - η cisapride (φαρμακευτικό προϊόν το οποίο χρησιμοποιείται για την ανακούφιση ορισμένων στομαχικών προβλημάτων)

Η επίδραση αυτών των φαρμάκων στους καρδιακούς σας παλμούς μπορεί να επιδεινωθεί με τη λήψη του Arsenic trioxide Accord. Πρέπει οπωσδήποτε να ενημερώσετε τον γιατρό σας σχετικά με όλα τα φάρμακα που χρησιμοποιείτε.

- εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα τα οποία επηρεάζουν το ήπαρ σας. Εάν δεν είστε βέβαιοι, δείξτε τη φιάλη ή τη συσκευασία στον γιατρό σας.

### **Το Arsenic trioxide Accord με τροφή και ποτό**

Δεν υπάρχουν περιορισμοί στην κατανάλωση τροφής ή ποτού καθώς παίρνετε το Arsenic trioxide Accord.

### **Κύηση**

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο. Το Arsenic trioxide Accord ενδέχεται να προκαλέσει βλαβερές συνέπειες στο έμβρυο όταν χρησιμοποιείται από έγκυες γυναίκες. Αν μπορείτε να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Arsenic trioxide Accord. Εάν είστε έγκυος ή βρεθείτε σε κατάσταση εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Arsenic trioxide Accord, πρέπει να ζητήσετε τη συμβουλή του γιατρού σας. Οι άνδρες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Arsenic trioxide Accord.

### **Θηλασμός**

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Το αρσενικό στο Arsenic trioxide Accord περνά στο μητρικό γάλα.  
Λόγω του ενδεχόμενου πρόκλησης βλαβών από το Arsenic trioxide Accord σε βρέφη που θηλάζουν, μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Arsenic trioxide Accord.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Arsenic trioxide Accord αναμένεται ότι δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Εάν αισθανθείτε ενοχλήσεις ή αδιαθεσία μετά την ένεση με Arsenic trioxide Accord, πρέπει να περιμένετε έως ότου τα συμπτώματα υποχωρήσουν πριν οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα.

### **Το Arsenic trioxide Accord περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση. Αυτό σημαίνει πως το φάρμακο είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς χορηγείται το Arsenic trioxide Accord**

### **Διάρκεια και συχνότητα της θεραπείας**

#### Ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία

Ο γιατρός σας χορηγεί το Arsenic trioxide Accord μία φορά ημερησίως ως μία έγχυση. Κατά τον πρώτο κύκλο της θεραπείας σας, μπορεί να υποβάλλεστε σε θεραπεία κάθε μέρα για διάστημα μέχρι και 60 ημέρες ή μέχρι ο γιατρός σας να αποφασίσει ότι η πορεία της ασθένειάς σας έχει βελτιωθεί. Αν η ασθένειά σας ανταποκριθεί στη χορήγηση του Arsenic trioxide Accord, θα υποβληθείτε σε 4 πρόσθετους κύκλους θεραπείας. Κάθε κύκλος αποτελείται από 20 δόσεις, που θα χορηγούνται 5 ημέρες την εβδομάδα (και θα ακολουθούνται από διακοπή 2 ημερών) για 4 εβδομάδες και θα ακολουθούνται από διακοπή 4 εβδομάδων. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για το διάστημα που απαιτείται η συνέχιση της θεραπείας με Arsenic trioxide Accord.

#### Ασθενείς με οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία, των οποίων η ασθένεια δεν έχει αποκριθεί σε άλλες θεραπείες

Ο γιατρός σας χορηγεί το Arsenic trioxide Accord μία φορά ημερησίως ως έγχυση. Κατά τον πρώτο κύκλο της θεραπείας σας, μπορεί να υποβάλλεστε σε θεραπεία κάθε μέρα για διάστημα μέχρι και 50 ημέρες ή μέχρι ο γιατρός σας να αποφασίσει ότι η πορεία της ασθένειάς σας έχει βελτιωθεί. Αν η ασθένειά σας αποκριθεί στη χορήγηση του Arsenic trioxide Accord, θα υποβληθείτε σε δεύτερο κύκλο θεραπείας των 25 δόσεων, που θα χορηγείται 5 ημέρες την εβδομάδα (και θα ακολουθείται από διακοπή 2 ημερών) για 5 εβδομάδες. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για το διάστημα που απαιτείται η συνέχιση της θεραπείας με Arsenic trioxide Accord.

### **Τρόπος και οδός χορήγησης**

Το Arsenic trioxide Accord πρέπει να αραιώνεται με διάλυμα που περιέχει γλυκόζη ή διάλυμα που περιέχει χλωριούχο νάτριο.

Το Arsenic trioxide Accord χορηγείται συνήθως από γιατρό ή νοσοκόμο. Χορηγείται με τη μορφή ορού (έγχυσης) μέσα σε φλέβα, σε διάστημα 1-2 ωρών αλλά η έγχυση μπορεί να παραταθεί εάν παρατηρηθούν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως έξαψη ή ζάλη.

Το Arsenic trioxide Accord δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να εγχύεται διαμέσου του ίδιου σωλήνα με άλλα φάρμακα.

### **Εάν ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας σας χορηγήσει μεγαλύτερη δόση Arsenic trioxide Accord από την κανονική**

Μπορεί να προκληθούν σπασμοί, αδυναμία των μυών και σύγχυση. Στην περίπτωση αυτή, η θεραπεία με το Arsenic trioxide Accord πρέπει να διακοπεί αμέσως και ο γιατρός σας θα αντιμετωπίσει τα συμπτώματα από την υπερβολική δόση αρσενικού.



Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αν παρατηρήσετε τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς μπορεί να είναι σημάδια μιας σοβαρής πάθησης που ονομάζεται «σύνδρομο διαφοροποίησης», που μπορεί να είναι μοιραία:**

- δυσκολία στην αναπνοή
- βήχας
- πόνος στο στήθος
- πυρετός

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αν παρατηρήσετε μια ή περισσότερες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς μπορεί να είναι σημάδια αλλεργικής αντίδρασης:**

- δυσκολία στην αναπνοή
- πυρετός
- ξαφνική αύξηση βάρους
- κατακράτηση νερού
- λιποθυμικά επεισόδια
- αίσθημα παλμών (δυνατοί καρδιακοί παλμοί που αισθάνεστε στο στήθος)

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Arsenic trioxide Accord, ενδέχεται να παρουσιαστούν ορισμένες από τις ακόλουθες αντιδράσεις:

*Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):*

- κόπωση (κούραση), πόνος, πυρετός, πονοκέφαλος
- ναυτία, έμετος, διάρροια
- ζάλη, μυϊκός πόνος, αιμοδία ή μυρμηγκιασμα,
- εξάνθημα ή κνησμός, αυξημένο σάκχαρο αίματος, οίδημα (πρήξιμο εξαιτίας υπερβολικού υγρού),
- λαχάνιασμα, γρήγορος καρδιακός παλμός, μη φυσιολογικό ΗΚΓ,
- μειωμένο κάλιο ή μαγνήσιο στο αίμα, μη φυσιολογικοί έλεγχοι ηπατικής λειτουργίας περιλαμβανομένης της παρουσίας υπερβολικής ποσότητας χολερυθρίνης ή γάμμα-γλουταμυλτρανσφεράσης στο αίμα

*Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):*

- μείωση των αριθμών των κυττάρων του αίματος (αιμοπετάλια, ερυθροκύτταρα και/ή λευκοκύτταρα), αυξημένα λευκοκύτταρα,
- ρίγη, αυξημένο βάρος,
- πυρετός οφειλόμενος σε λοίμωξη και χαμηλά επίπεδα λευκοκυττάρων, λοίμωξη έρπητος ζωστήρα,
- πόνος στο στήθος, αιμορραγία στον πνεύμονα, υποξία (χαμηλό επίπεδο οξυγόνου), συλλογή υγρού γύρω από την καρδιά ή τον πνεύμονα, χαμηλή πίεση αίματος, μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός,
- παροξυσμός, πόνος αρθρώσεως ή οστού, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων,
- αυξημένο νάτριο ή μαγνήσιο, κετόνες στο αίμα και στα ούρα (κετοξέωση), μη φυσιολογικοί έλεγχοι νεφρικής λειτουργίας, νεφρική ανεπάρκεια
- στομαχικός πόνος (πονόκοιλος)
- ερυθρότητα του δέρματος, πρήξιμο του προσώπου, θαμπή όραση

*Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):*

- λοίμωξη του πνεύμονα, λοίμωξη του αίματος

- φλεγμονή των πνευμόνων που προκαλεί πόνο στο στήθος και δυσκολία στην αναπνοή, καρδιακή ανεπάρκεια,
- αφυδάτωση, σύγχυση
- εγκεφαλική νόσος (εγκεφαλοπάθεια, εγκεφαλοπάθεια του Wernicke) με διάφορες εκδηλώσεις συμπεριλαμβανομένων δυσκολιών στη χρήση των χεριών και των ποδιών, διαταραχών της ομιλίας και σύγχυσης

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Arsenic trioxide Accord**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση του φιαλιδίου και στο κουτί. Αυτό το φάρμακο δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μετά το πρώτο άνοιγμα: Όταν το προϊόν ανοιχθεί θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

Διάρκεια ζωής μετά την αραίωση: Έχει καταδειχτεί χημική και φυσική σταθερότητα, σε μορφή έτοιμη προς χρήση, για 168 ώρες στους 25 °C και στους 2°C έως 8 °C. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Αν δε χρησιμοποιηθεί άμεσα, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες στους 2 °C – 8 °C, εκτός και αν η αραίωση πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και εγκεκριμένες άσηπτες συνθήκες.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ξένο σωματιδιακό υλικό ή αν το διάλυμα έχει αποχρωματιστεί.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση στο φιαλίδιο και στο κουτί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Arsenic trioxide Accord**

- Η δραστική ουσία είναι τριοξειδίο του αρσενικού 1 mg /ml. Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει 1 mg τριοξειδίου του αρσενικού. Ένα φιαλίδιο περιέχει 10 mg τριοξειδίου του αρσενικού.
- Τα άλλα συστατικά είναι νατρίου υδροξειδίου, συμπυκνωμένο υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH) και ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε παράγραφο 2«Το Arsenic trioxide Accord περιέχει νάτριο».

#### **Εμφάνιση του Arsenic trioxide Accord και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Arsenic trioxide Accord είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Το Arsenic trioxide Accord διατίθεται σε γυάλινα φιαλίδια ως συμπυκνωμένο, στείρο, διαυγές, άχρωμο, υδατικό διάλυμα.

Κάθε κουτί περιέχει 1, 5 ή 10 φιαλίδια.

Ενδέχεται να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

**Παρασκευαστής**

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomiarska 50,  
95-200 Pabianice,  
Πολωνία

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Ουτρέχτη,  
Ολλανδία

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

-----  
Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΦΑΡΜΟΖΕΤΑΙ ΑΥΣΤΗΡΑ ΑΣΗΠΤΗ ΤΕΧΝΙΚΗ ΚΑΤΑ ΤΟ ΧΕΙΡΙΣΜΟ ΤΟΥ ARSENIC TRIOXIDE ACCORD ΚΑΘΩΣ ΔΕΝ ΠΕΡΙΕΧΕΤΑΙ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΟ.

### **Αραιώση του Arsenic trioxide Accord**

Το Arsenic trioxide Accord πρέπει να αραιώνεται πριν από την χορήγηση. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται πλαστικοί ασκοί που δεν περιέχουν PVC.

Το προσωπικό θα πρέπει να εκπαιδεύεται στο χειρισμό και την αραιώση του τριοξειδίου του αρσενικού και θα πρέπει να φορά κατάλληλο προστατευτικό ρουχισμό.

Αραιώση: Εισαγάγετε προσεκτικά τη βελόνα μίας σύριγγας μέσα στο φιαλίδιο από το ελαστικό πώμα εισχώρησης και αναρροφήστε ολόκληρο το περιεχόμενο. Το Arsenic trioxide Accord θα πρέπει κατόπιν να αραιώνεται αμέσως με 100 έως 250 ml ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 50 mg/ml (5%) ή ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Μη χρησιμοποιημένες ποσότητες κάθε φιαλιδίου πρέπει να απορρίπτονται με τον ενδεδειγμένο τρόπο. Μην φυλάσσετε μη χρησιμοποιημένες ποσότητες για να χορηγηθούν αργότερα.

### **Χρήση του Arsenic trioxide Accord**

Προορίζεται για μία μόνο χρήση. Το Arsenic trioxide Accord δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να χορηγείται διαμέσου του ίδιου ενδοφλέβιου σωλήνα ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Το Arsenic trioxide Accord πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια ένεση για 1-2 ώρες. Το διάστημα της έγχυσης μπορεί να παραταθεί και να διαρκέσει έως και 4 ώρες εάν παρατηρηθούν αγγειοκινητικές αντιδράσεις. Δεν απαιτείται κεντρικός φλεβικός καθετήρας.

Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Όλα τα παρεντερικά διαλύματα πρέπει να εξετάζονται οπτικά για τυχόν σωματιδιακό υλικό ή αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Να μη χρησιμοποιείτε το παρασκεύασμα αν περιέχει ξένο σωματιδιακό υλικό.

Μετά την αραιώση σε ενδοφλέβια διαλύματα, η φυσικοχημική κατάσταση του Arsenic trioxide Accord παραμένει σταθερή για 168 ώρες στους 25 °C και για σε θερμοκρασία ψυγείου (2-8 °C). Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Αν δε χρησιμοποιηθεί άμεσα, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες στους 2-8 °C, εκτός και αν η αραιώση πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και εγκεκριμένες άσηπτες συνθήκες.

### **Διαδικασία για ασφαλή απόρριψη**

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν, αντικείμενα που έρχονται σε επαφή με το προϊόν και υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.