

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Arsentrioxid Mylan 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Konzentrat enthält 1 mg Arsentrioxid.

Jede Durchstechflasche zu 10 ml enthält 10 mg Arsentrioxid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)

Sterile, klare, farblose, wässrige Lösung mit einem pH von 7,5 bis 8,5.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Arsentrioxid Mylan wird angewendet zur Induktion einer Remission und Konsolidierung bei erwachsenen Patienten mit:

- neu diagnostizierter akuter Promyelozytenleukämie (APL) mit niedrigem bis mittlerem Risiko (Leukozytenzahl  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) in Kombination mit all-*trans*-Retinsäure (ATRA)
- rezidivierender/refraktärer akuter Promyelozytenleukämie (APL) (Die Patienten sollten zuvor mit einem Retinoid und Chemotherapie behandelt worden sein.) die durch Vorhandensein einer t(15;17)-Translokation und/oder des Promyelozytenleukämie/Retinsäurerezeptor-alpha-(PML/RAR-alpha-) Gens gekennzeichnet ist.

Das Ansprechen anderer Subtypen der akuten myeloischen Leukämie auf Arsentrioxid wurde nicht untersucht.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Arsentrioxid Mylan darf nur unter Aufsicht eines in der Behandlung akuter Leukämien erfahrenen Arztes gegeben werden und die in Abschnitt 4.4 beschriebenen speziellen Überwachungsvorschriften müssen eingehalten werden.

#### Dosierung

Für Erwachsene und ältere Patienten wird dieselbe Dosierung empfohlen.

#### Neu diagnostizierte akute Promyelozytenleukämie (APL) mit niedrigem bis mittlerem Risiko

##### *Induktionstherapie*

Arsentrioxid Mylan ist täglich intravenös mit einer Dosierung von 0,15 mg/kg/Tag zu geben, bis eine Vollremission erreicht wird. Tritt bis zum 60. Tag keine Vollremission ein, muss die Therapie abgesetzt werden.

### *Konsolidierungstherapie*

Arsentrioxid Mylan ist an fünf Tagen pro Woche intravenös mit einer Dosierung von 0,15 mg/kg/Tag zu geben. Die Behandlung ist für die Dauer von 4 Wochen fortzusetzen, gefolgt von 4 Wochen Pause, über insgesamt 4 Behandlungszyklen.

### Rezidivierende/refraktäre akute Promyelozytenleukämie (APL)

#### *Induktionstherapie*

Arsentrioxid Mylan ist täglich intravenös mit einer gleichbleibenden Dosierung von 0,15 mg/kg/Tag zu geben, bis eine Vollremission erreicht wird (Blastenanteil weniger als 5% der Knochenmarkzellen und keine leukämischen Zellen mehr nachweisbar). Tritt bis zum 50. Tag keine Vollremission ein, muss die Therapie abgesetzt werden.

#### *Konsolidierungstherapie*

Die Konsolidierungsbehandlung ist 3 bis 4 Wochen nach Beenden der Induktionstherapie einzuleiten. Arsentrioxid Mylan wird intravenös mit einer Dosierung von 0,15 mg/kg/Tag 25 mal gegeben. Arsentrioxid Mylan wird täglich an fünf Tagen pro Woche, gefolgt von zwei Tagen Pause für die Dauer von 5 Wochen angewendet.

### Verzögerung, Änderung und Wiederaufnahme der Dosis

Die Behandlung mit Arsentrioxid Mylan ist vorübergehend auszusetzen, falls es zu einer toxischen Reaktion von Grad 3 oder höher nach den Allgemeinen Toxizitätskriterien (Common Toxicity Criteria) des National Cancer Institute kommt und eine Verbindung zur Arsentrioxid Mylan-Therapie als möglich eingeschätzt wird. Patienten, die solche als mit Arsentrioxid Mylan in Verbindung stehenden Wirkungen erfahren, dürfen die Behandlung erst wieder aufnehmen, wenn sich die toxischen Vorkommnisse zurückgebildet haben bzw. die Abweichung, die zur Therapie-Unterbrechung führte, zum Ausgangsstatus zurückgekehrt ist. In diesen Fällen wird die Behandlung mit 50% der vorher gegebenen Tagesdosis wiederaufgenommen. Sofern die toxischen Vorkommnisse innerhalb von 7 Tagen nach Wiederaufnahme der Therapie bei reduzierter Dosis nicht wiederkehren, kann die Tagesdosis wieder auf 100% der Ausgangsdosis erhöht werden. Patienten, die ein erneutes Auftreten der Toxizität erfahren, müssen von der Behandlung ausgeschlossen werden. Zu EKG- und Elektrolyt-Abnormalitäten sowie Lebertoxizität, siehe Abschnitt 4.4.

### Besondere Patientengruppen

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Da keine Daten zu allen Arten von Leberfunktionsstörungen vorliegen und während der Behandlung mit Arsentrioxid Mylan lebertoxische Reaktionen auftreten können, wird bei der Anwendung von Arsentrioxid Mylan bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Da keine Daten zu allen Arten von Nierenfunktionsstörungen zur Verfügung stehen, wird bei der Anwendung von Arsentrioxid Mylan bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Vorsicht empfohlen.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Arsentrioxid Mylan bei Kindern im Alter bis 17 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten für Kinder im Alter von 5 bis 16 Jahren werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden. Es liegen keine Daten zu Kindern unter 5 Jahren vor.

### Art der Anwendung

Arsentrioxid Mylan ist intravenös über einen Zeitraum von 1-2 Stunden zu infundieren. Bei akuter vasomotorischer Reaktion kann die Infusionsdauer auf bis zu 4 Stunden ausgedehnt werden.

Ein zentraler Venenkatheter ist nicht erforderlich. Aufgrund ihrer Symptomatik und zur angemessenen Überwachung müssen die Patienten zu Beginn der Therapie hospitalisiert werden.

Hinweise zur Zubereitung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Klinisch instabile APL-Patienten tragen ein besonderes Risiko; daher ist eine häufigere Kontrolle der Elektrolytwerte, des Blutzuckerspiegels und der hämatologischen Parameter sowie der Leber-, Nieren- und Gerinnungsparameter erforderlich.

#### Leukozyten-Aktivierungssyndrom (APL-Differenzierungssyndrom)

Bei 27% der mit Arsentrioxid behandelten APL-Patienten bei rezidivierendem/refraktärem Verlauf kam es zu Symptomen, die dem Syndrom der Retinsäure-aktivierten akuten Promyelozytenleukämie (RA-APL) oder APL-Differenzierungssyndrom vergleichbar waren. Das Syndrom ist durch Fieber, Dyspnoe, Gewichtszunahme, Lungeninfiltrate und Pleura- oder Perikardergüsse mit oder ohne Leukozytose gekennzeichnet und kann einen tödlichen Verlauf nehmen. Bei neu diagnostizierten APL-Patienten, die mit Arsentrioxid und all-*trans*-Retinsäure (ATRA) behandelt wurden, kam es bei 19% zu einem APL-Differenzierungssyndrom, davon 5 schwere Fälle. Bei den ersten Anzeichen, die auf dieses Syndrom hindeuten könnten (ungeklärtes Fieber, Dyspnoe und/oder Gewichtszunahme, abnormale Befunde bei Thoraxauskultation oder auffälligen Röntgenbefunden), ist die Behandlung mit Arsentrioxid vorübergehend auszusetzen und unverzüglich und unabhängig von der Leukozytenzahl ein hochdosiertes Steroid (10 mg Dexamethason, zweimal täglich intravenös) für die Dauer von mindestens 3 Tagen oder länger zu geben, bis die Symptome abgeklungen sind. Falls klinisch gerechtfertigt/erforderlich, wird die gleichzeitige Gabe von Diuretika ebenfalls empfohlen. Bei den meisten Patienten muss Arsentrioxid während der Behandlung eines APL-Differenzierungssyndroms nicht dauerhaft abgesetzt werden. Sobald die Symptome abgeklungen sind, kann die Behandlung mit Arsentrioxid fortgesetzt werden; an den ersten 7 Tagen mit 50% der vorher gegebenen Dosis. Wenn sich die vorher eingetretenen toxischen Reaktionen nicht verschlechtern, kann die Gabe von Arsentrioxid danach bei voller Dosierung fortgesetzt werden. Im Falle des erneuten Auftretens der Symptome ist die Dosierung von Arsentrioxid wieder auf die vorher gegebene Menge zu reduzieren. Um der Entstehung eines APL-Differenzierungssyndroms während der Induktionsbehandlung vorzubeugen, kann APL-Patienten ab dem 1. Tag der Anwendung von Arsentrioxid bis zum Ende der Induktionstherapie Prednison (täglich 0,5 mg/kg Körpergewicht für die gesamte Dauer der Induktionsbehandlung) gegeben werden. Es wird empfohlen, parallel zur Steroidbehandlung keine Chemotherapie durchzuführen, da keine Erfahrung mit der gleichzeitigen Anwendung von Steroiden und einer Chemotherapie bei der Behandlung eines Arsentrioxid-induzierten Leukozyten-Aktivierungssyndroms vorliegt. Die Ergebnisse seit dem Inverkehrbringen legen nahe, dass bei Patienten mit anderen Malignomen ein ähnliches Syndrom auftreten kann. Die betreffenden Patienten sind wie vorstehend beschrieben zu überwachen und zu behandeln.

#### Abweichungen im Elektrokardiogramm (EKG)

Arsentrioxid kann zur Verlängerung der QT-Zeit und zum kompletten AV-Block führen. Durch QT-Verlängerung kann es zur ventrikulären Arrhythmie vom Typ Torsade de Pointes mit möglicherweise tödlichem Ausgang kommen. Eine Vorbehandlung mit Anthracyclinen kann das Risiko einer Verlängerung der QT-Zeit erhöhen. Das Risiko für Torsade de Pointes korreliert mit dem Ausmaß der QT-Verlängerung, mit der gleichzeitigen Gabe weiterer QT-verlängernder Arzneimittel (beispielsweise Antiarrhythmika der Klasse Ia und III (z. B. Chinidin, Amiodaron, Sotalol, Dofetilid), Antipsychotika (z. B. Thioridazin), Antidepressiva (z. B. Amitriptylin), einige Makrolid-Antibiotika (z. B. Erythromycin), einige Antihistaminika (z. B. Terfenadin und Astemizol), einige Chinolon-Antibiotika (z. B. Sparfloxacin) und andere Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie die

QT-Zeit verlängern (z. B. Cisaprid)), einer Torsade de Pointes in der Vorgeschichte, einer vorbestehenden Verlängerung der QT-Zeit, Herzinsuffizienz, der Einnahme von Nicht-Kaliumsparenden Diuretika, Amphotericin B bzw. Umständen, die zu einer Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie führen. In klinischen Studien bei rezidivierendem/refraktärem Verlauf kam es bei 40% der mit Arsentrioxid behandelten Patienten zu mindestens einer frequenzkorrigierten QT-Verlängerung (QTc) auf mehr als 500 msec. Die Verlängerung von QTc wurde 1 bis 5 Wochen nach Infusion von Arsentrioxid beobachtet, hatte sich aber bis zum Ende der 8. Woche nach Infusion von Arsentrioxid wieder auf die Ausgangswerte normalisiert. Eine asymptotische Torsade de Pointes trat bei einer Patientin (die verschiedene Begleitmedikationen, darunter Amphotericin B, erhielt) während der Induktionstherapie mit Arsentrioxid bei APL-Rezidiv auf. Bei 15,6% der Patienten mit neu diagnostizierter APL kam es bei Gabe von Arsentrioxid in Kombination mit ATRA zu einer QTc-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.8). Bei einem neu diagnostizierten Patienten wurde die Induktionstherapie wegen starker Verlängerung des QTc-Intervalls und Elektrolytverschiebungen am 3. Tag der Induktionstherapie abgebrochen.

#### Empfehlungen zur EKG- und Elektrolyt-Überwachung

Vor Einleitung einer Arsentrioxid-Therapie muss ein EKG mit 12 Ableitungen vorliegen; und Serum-Elektrolyte (Kalium, Calcium und Magnesium) sowie der Kreatininspiegel sind zu bestimmen. Vorbestehende Elektrolytverschiebungen müssen korrigiert und Therapeutika mit bekannter QT-verlängernder Wirkung - wenn möglich - abgesetzt werden. Patienten mit Risikofaktoren für eine QTc-Verlängerung oder Risikofaktoren für Torsade de Pointes sollten überwacht und einer kontinuierlichen Herzüberwachung (EKG) unterzogen werden. Bei QTc-Intervallen von mehr als 500 msec müssen korrektive Maßnahmen vor Erwägen einer Arsentrioxid-Therapie abgeschlossen und der QTc-Wert anhand von wiederholten EKGs überprüft sein und könnte, falls verfügbar, der Rat eines Spezialisten eingeholt werden. Während einer Therapie mit Arsentrioxid ist darauf zu achten, dass die Kalium-Konzentrationen immer über 4 mEq/l und die Magnesium-Konzentrationen über 1,8 mg/dl liegen. Erreichen Patienten eine absolute QT-Zeit von > 500 msec, müssen sie erneut untersucht und gleichzeitig bestehende Risikofaktoren unverzüglich korrigiert werden; hierbei ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis zwischen Fortsetzen und Aussetzen der Arsentrioxid-Therapie abzuwägen. Treten Synkopen oder schneller bzw. unregelmäßiger Herzschlag auf, so ist der Patient stationär aufzunehmen und kontinuierlich zu überwachen, die Serumelektrolyte sind zu bestimmen, und die Arsentrioxid-Therapie ist zu unterbrechen, bis die QTc-Zeit auf unter 460 msec zurückgegangen ist, die Elektrolytverschiebungen korrigiert wurden und keine Synkopen oder Rhythmusstörungen mehr auftreten. Nach der Zurückbildung ist die Behandlung bei 50% der vorher gegebenen Tagesdosis fortzusetzen. Sofern innerhalb von 7 Tagen nach Wiederaufnahme der Therapie bei reduzierter Dosis eine QTc-Verlängerung nicht wieder auftritt, kann die Behandlung mit Arsentrioxid für eine zweite Woche bei einer Tagesdosis von 0,11 mg/kg Körpergewicht fortgesetzt werden. Die Tagesdosis kann wieder auf 100% der Ausgangsdosis erhöht werden, wenn keine Verlängerung auftritt. Zur Beeinflussung des QTc-Intervalls durch Arsentrioxid während der Infusion liegen keine Erkenntnisse vor. Ein EKG ist während der Induktions- und der Konsolidierungsphase mindestens zweimal wöchentlich aufzuzeichnen, bei klinisch instabilen Patienten häufiger.

#### Lebertoxizität (Grad 3 oder höher)

Bei 63,2% der neu diagnostizierten APL-Patienten mit niedrigem bis mittlerem Risiko traten während der Induktions- oder Konsolidierungsbehandlung mit Arsentrioxid in Kombination mit ATRA lebertoxische Reaktionen von Grad 3 oder 4 auf (siehe Abschnitt 4.8). Jedoch bildeten sich die toxischen Reaktionen bei vorübergehendem Absetzen von Arsentrioxid, ATRA oder beidem zurück. Die Behandlung mit Arsentrioxid ist jederzeit vorzeitig abzusetzen, falls es zu einer lebertoxischen Reaktion von Grad 3 oder höher nach den Allgemeinen Toxizitätskriterien (Common Toxicity Criteria) des National Cancer Institute kommt. Sobald der Blutspiegel von Bilirubin und/oder SGOT und/oder alkalischer Phosphatase auf einen Wert von weniger als dem 4-Fachen des oberen Normalwertes gesunken ist, ist die Behandlung mit Arsentrioxid fortzusetzen; an den ersten 7 Tagen bei 50% der vorher gegebenen Dosis. Wenn sich die vorher eingetretenen toxischen Reaktionen nicht verschlechtern, ist die Gabe von Arsentrioxid danach bei voller Dosierung fortzusetzen. Im Falle eines erneuten Auftretens der lebertoxischen Reaktionen ist Arsentrioxid dauerhaft abzusetzen.

### Dosisverzögerung und -anpassung

Die Behandlung mit Arsenitrioxid ist vorübergehend auszusetzen, falls es zu einer toxischen Reaktion von Grad 3 oder höher nach den Allgemeinen Toxizitätskriterien (Common Toxicity Criteria) des National Cancer Institute kommt und eine Verbindung zur Arsenitrioxid-Therapie als möglich eingeschätzt wird. (siehe Abschnitt 4.2).

### Laboruntersuchungen

Elektrolytwerte, Blutzuckerspiegel und hämatologische Parameter sowie die Leber-, Nieren- und Gerinnungsparameter eines Patienten sind während der Induktionsphase mindestens zweimal wöchentlich, bei klinisch instabilen Patienten auch häufiger, zu kontrollieren. Während der Konsolidierungsphase sind sie mindestens einmal wöchentlich durchzuführen.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Da keine Daten zu allen Arten von Nierenfunktionsstörungen zur Verfügung stehen, wird bei der Anwendung von Arsenitrioxid bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Vorsicht empfohlen. Die Erfahrung bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht ausreichend, um zu beurteilen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Die Anwendung von Arsenitrioxid bei Dialysepatienten wurde nicht untersucht.

### Eingeschränkte Leberfunktion

Da keine Daten zu allen Arten von Leberfunktionsstörungen zur Verfügung stehen und während der Behandlung mit Arsenitrioxid lebertoxische Reaktionen auftreten können, wird bei der Anwendung von Arsenitrioxid bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 zur Lebertoxizität und Abschnitt 4.8). Die Erfahrung bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist nicht ausreichend, um zu beurteilen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist.

### Ältere Patienten

Zur Anwendung von Arsenitrioxid bei älteren Patienten liegen nur im begrenzten Umfang klinische Daten vor. Bei diesen Patienten ist Vorsicht erforderlich.

### Hyperleukozytose

Bei einigen Patienten mit rezidivierender/refraktärer APL trat unter Behandlung mit Arsenitrioxid eine Hyperleukozytose auf ( $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ). Dabei schienen die Ausgangswerte für die Leukozytenzahl weder mit der Entwicklung einer Hyperleukozytose noch mit den ermittelten Höchstwerten für die Leukozytenzahl zu korrelieren. Die Hyperleukozytose wurde in keinem Fall mit einer zusätzlichen Chemotherapie behandelt und bildete sich bei Fortsetzen der Arsenitrioxid-Therapie zurück. Mit Ausnahme eines Patienten, bei dem in der Konsolidierungsphase eine Leukozytenzahl von  $22 \times 10^3/\mu\text{l}$  bestimmt wurde, lagen die Werte während der Konsolidierung mit  $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$  niedriger als während der Induktionsphase. Zu einer Leukozytose kam es bei 20 Patienten mit rezidivierender/refraktärer APL (50%); jedoch gingen die Leukozytenzahlen bis zum Erreichen der Knochenmarkremission zurück oder normalisierten sich wieder, sodass eine zytotoxische Chemotherapie bzw. eine Leukopherese nicht erforderlich war. Bei 35 von 74 (47%) neu diagnostizierten Patienten mit niedrigem bis mittlerem Risiko trat während der Induktionstherapie eine Leukozytose auf (siehe Abschnitt 4.8). Jedoch konnten alle Fälle erfolgreich mit einer Hydroxyurea-Therapie behandelt werden.

Patienten mit neu diagnostizierter und rezidivierender/refraktärer APL, bei denen nach Therapiebeginn eine anhaltende Leukozytose auftritt, ist Hydroxyurea zu geben. Hydroxyurea ist kontinuierlich in einer bestimmten Dosis zu geben, um die Leukozytenzahl  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$  zu halten, und danach allmählich zu reduzieren.

Tabelle 1 Empfehlungen für die Anfangsbehandlung mit Hydroxyurea

Leukozyten	Hydroxyurea
$10\text{-}50 \times 10^3/\mu\text{l}$	4 × täglich 500 mg
$> 50 \times 10^3/\mu\text{l}$	4 × täglich 1.000 mg

### Entstehung von zweiten Primärtumoren

Der Wirkstoff von Arsentrioxid Mylan, Arsentrioxid, ist ein Humankarzinogen. Überwachen Sie Patienten auf die Entstehung von zweiten Primärtumoren.

### Enzephalopathie

Unter der Behandlung mit Arsentrioxid wurden Fälle von Enzephalopathie gemeldet. Bei Patienten mit Vitamin-B1-Mangel wurde nach Behandlung mit Arsentrioxid über Wernicke-Enzephalopathie berichtet. Patienten, bei denen ein Risiko für einen Mangel an Vitamin B1 besteht, sind nach Beginn der Behandlung mit Arsentrioxid engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Enzephalopathie zu überwachen. In einigen Fällen kam es durch eine Vitamin-B1-Supplementation zu einem Abklingen der Erkrankung.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurde keine formale Erhebung pharmakokinetischer Wechselwirkungen zwischen Arsentrioxid und anderen Arzneimitteln durchgeführt.

### Arzneimittel, die bekanntermaßen eine Verlängerung der QT/QTc-Intervalle, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie verursachen

Während der Behandlung mit Arsentrioxid ist eine Verlängerung der QT/QTc-Intervalle zu erwarten und es wurden Torsades de Pointes und totaler Herzblock beschrieben. Bei Patienten, die Arzneimittel erhalten oder erhalten haben, die bekanntermaßen eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie verursachen, wie Diuretika oder Amphotericin B, kann das Risiko einer Torsade de Pointes erhöht sein. Vorsicht ist geboten, wenn Arsentrioxid Mylan zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, die erwiesenermaßen eine Verlängerung des QT/QTc-Intervalls bewirken, wie beispielsweise Makrolidantibiotika, das Neuroleptikum Thioridazin, oder Arzneimittel, die eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie verursachen. Weitere Informationen über QT-verlängernde Arzneimittel sind in Abschnitt 4.4 enthalten.

### Arzneimittel, die bekanntermaßen lebertoxische Reaktionen verursachen

Während der Behandlung mit Arsentrioxid können lebertoxische Reaktionen auftreten; bei der Anwendung von Arsentrioxid Mylan zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen lebertoxische Reaktionen verursachen, wird Vorsicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

### Andere antileukämische Arzneimittel

Der Einfluss von Arsentrioxid Mylan auf die Wirksamkeit anderer antileukämischer Arzneimittel ist nicht bekannt.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Verhütung bei Männern und Frauen

Aufgrund des genotoxischen Risikos von Arsenverbindungen (siehe Abschnitt 5.3) müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Arsentrioxid Mylan und für 6 Monate nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Männer müssen während der Behandlung mit Arsentrioxid Mylan und für 3 Monate nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden und beachten, dass sie in dieser Zeit kein Kind zeugen dürfen.

### Schwangerschaft

Arsentrioxid hat sich im Tiermodell als embryotoxisch und teratogen erwiesen (siehe Abschnitt 5.3). Es existieren keine Untersuchungen zur Behandlung Schwangerer mit Arsentrioxid Mylan.

Wird das Arzneimittel während einer Schwangerschaft eingesetzt oder wird die Patientin während der Therapie schwanger, so muss sie über die mögliche Schädigung des Fetus informiert werden.

#### Stillzeit

Arsen wird in die Muttermilch ausgeschieden. Aufgrund der Möglichkeit schwerwiegender, Arsen trioxid Mylan-bedingter Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen darf vor und während des gesamten Behandlungszeitraums und für zwei Wochen nach der letzten Dosis nicht gestillt werden.

#### Fertilität

Es wurden keine klinischen oder präklinischen Fertilitätsstudien mit Arsen trioxid Mylan durchgeführt.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Arsen trioxid Mylan hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen von CTC Grad 3 und 4 traten bei 37% der Patienten mit rezidivierender/refraktärer APL in klinischen Studien auf. Die häufigsten Nebenwirkungen umfassten Hyperglykämie, Hypokaliämie, Neutropenie und erhöhte Alaninaminotransferase-Spiegel (ALT). Wie aus hämatologischen Bestimmungen hervorging, kam es bei 50% der Patienten mit rezidivierender/refraktärer APL zur Leukozytose.

Erwartungsgemäß traten in der Patientengruppe mit rezidivierender/refraktärer APL schwerwiegende Nebenwirkungen häufig auf (1-10%). Dabei wurden Fälle von APL-Differenzierungssyndrom (3), Leukozytose (3), QT-Verlängerung (4, davon 1 mit Torsade de Pointes), Vorhofflimmern/Vorhofflattern (1), Hyperglykämie (2) und verschiedene schwerwiegende Nebenwirkungen, die mit Blutungen, Infektionen, Schmerzen, Diarrhoe oder Übelkeit verbunden waren, Arsen trioxid zugeschrieben.

Generell gingen die während der Behandlung auftretenden Nebenwirkungen mit der Zeit zurück, was bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer APL möglicherweise durch eine Besserung der Grunderkrankung bedingt war. Insgesamt vertrugen die Patienten die Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie besser als die Induktionstherapie. Dies ist wahrscheinlich auf eine Überlagerung von Nebenwirkungen und dem in der frühen Behandlungsphase nicht beherrschten Krankheitsprozess sowie auf die zahllosen Arzneimittel zurückzuführen, die zur Kontrolle der Symptome und des Krankheitsgeschehens erforderlich sind.

In einer multizentrischen Phase-3-Nichtunterlegenheitsstudie, in der all-*trans*-Retinsäure (ATRA) plus Chemotherapie mit ATRA plus Arsen trioxid bei neu diagnostizierten APL-Patienten mit niedrigem bis mittlerem Risiko (Studie APL0406; siehe auch Abschnitt 5.1) verglichen wurde, wurden bei den mit Arsen trioxid behandelten Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen einschließlich Lebertoxizität, Thrombozytopenie, Neutropenie und QTc-Verlängerung beobachtet.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der APL0406-Studie bei neu diagnostizierten Patienten sowie in klinischen Studien und/oder nach Markteinführung bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer APL berichtet. Die Nebenwirkungen sind in der folgenden Tabelle 2 als bevorzugte Begriffe nach MedDRA als System-Organ-Klasse und mit der während klinischer Arsen trioxid-Studien mit 52 Patienten mit refraktärer/rezidivierender APL beobachteten Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als: (Sehr häufig  $\geq 1/10$ ), (häufig  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), (gelegentlich  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2

	<b>Alle Grade</b>	<b>Grade <math>\geq 3</math></b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Herpes zoster	Häufig	Nicht bekannt
Sepsis	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Pneumonie	Nicht bekannt	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
Febrile Neutropenie	Häufig	Häufig
Leukozytose	Häufig	Häufig
Neutropenie	Häufig	Häufig
Panzytopenie	Häufig	Häufig
Thrombozytopenie	Häufig	Häufig
Anämie	Häufig	Nicht bekannt
Leukopenie	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Lymphopenie	Nicht bekannt	Nicht bekannt
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
Hyperglykämie	Sehr häufig	Sehr häufig
Hypokaliämie	Sehr häufig	Sehr häufig
Hypomagnesiämie	Sehr häufig	Häufig
Hypernatriämie	Häufig	Häufig
Ketoazidose	Häufig	Häufig
Hypermagnesiämie	Häufig	Nicht bekannt
Dehydration	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Flüssigkeitsretention	Nicht bekannt	Nicht bekannt
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		
Verwirrheitszustand	Nicht bekannt	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Parästhesien	Sehr häufig	Häufig
Schwindel	Sehr häufig	Nicht bekannt
Kopfschmerzen	Sehr häufig	Nicht bekannt
Krampfanfälle	Häufig	Nicht bekannt
Enzephalopathie, Wernicke-Enzephalopathie	Nicht bekannt	Nicht bekannt
<b>Augenerkrankungen</b>		
Verschwommenes Sehen	Häufig	Nicht bekannt
<b>Herzkrankungen</b>		
Tachykardie	Sehr häufig	Häufig
Perikarderguß	Häufig	Häufig
Ventrikuläre Extrasystolen	Häufig	Nicht bekannt
Herzversagen	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Ventrikuläre Tachykardie	Nicht bekannt	Nicht bekannt
<b>Gefäßerkrankungen</b>		
Vaskulitis	Häufig	Häufig
Hypotonie	Häufig	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Differenzierungssyndrom	Sehr häufig	Sehr häufig
Dyspnoe	Sehr häufig	Häufig
Hypoxie	Häufig	Häufig
Pleuraerguss	Häufig	Häufig
Pleuritisschmerz	Häufig	Häufig
Blutungen der Lungenalveolen	Häufig	Häufig
Pneumonitis	Nicht bekannt	Nicht bekannt

	Alle Grade	Grade $\geq 3$
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Diarrhö	Sehr häufig	Häufig
Erbrechen	Sehr häufig	Nicht bekannt
Übelkeit	Sehr häufig	Nicht bekannt
Bauchschmerzen	Häufig	Häufig
<b>Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		
Pruritus	Sehr häufig	Nicht bekannt
Hautausschlag	Sehr häufig	Nicht bekannt
Erythem	Häufig	Häufig
Gesichtsödem	Häufig	Nicht bekannt
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		
Myalgie	Sehr häufig	Häufig
Arthralgie	Häufig	Häufig
Knochenschmerzen	Häufig	Häufig
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		
Nierenversagen	Häufig	Nicht bekannt
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
Fieber	Sehr häufig	Häufig
Schmerzen	Sehr häufig	Häufig
Fatigue	Sehr häufig	Nicht bekannt
Ödeme	Sehr häufig	Nicht bekannt
Brustschmerzen	Häufig	Häufig
Schüttelfrost	Häufig	Nicht bekannt
<b>Untersuchungen</b>		
Erhöhte Alaninaminotransferase	Sehr häufig	Häufig
Erhöhte Aspartataminotransferase	Sehr häufig	Häufig
Verlängertes QT-Intervall	Sehr häufig	Häufig
Hyperbilirubinämie	Häufig	Häufig
Erhöhtes Blutkreatinin	Häufig	Nicht bekannt
Gewichtszunahme	Häufig	Nicht bekannt
Gamma-Glutamyltransferase erhöht*	Nicht bekannt*	Nicht bekannt*

\* In der CALGB-Studie C9710 wurde unter den 200 Patienten, die Arsentrioxid-Konsolidierungszyklen (Zyklus 1 und Zyklus 2) erhielten, in 2 Fällen eine erhöhte GGT (Grad 3 oder höher) berichtet, während im Kontrollarm kein Fall auftrat.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Differenzierungssyndrom

Während der Arsentrioxid-Therapie entwickelten 14 der 52 Patienten der APL-Studien bei rezidivierendem Verlauf eines oder mehrere Symptome eines APL-Differenzierungssyndroms, das durch Fieber, Dyspnoe, Gewichtszunahme, Lungeninfiltrate und Pleura- oder Perikardergüsse mit oder ohne Leukozytose gekennzeichnet war (siehe Abschnitt 4.4). Bei 27 Patienten kam es während der Induktion zu einer Leukozytose (Leukos:  $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ); dabei lagen die Werte in 4 Fällen über 100.000  $\mu\text{l}$ . Die Ausgangswerte für die Leukozytenzahl korrelierten in diesen Studien nicht mit der Entstehung einer Leukozytose, und die Leukozytenwerte waren in der Konsolidierungsphase niedriger als während der Induktion. In diesen Untersuchungen wurde eine Leukozytose nicht mit Chemotherapeutika behandelt. Arzneimittel, die die Leukozytenzahl senken, führen oft zu einer Exazerbation der Leukozytose-bedingten toxischen Reaktionen; keiner der Standard-Therapieansätze hat sich hier bisher als wirksam erwiesen. Ein Patient, der im Rahmen eines Compassionate-Use-Programms behandelt wurde, starb nach Gabe von Chemotherapeutika zur Senkung der Leukozytenzahl an einem Zerebralinarkt infolge der Leukozytose. Hier ist Verlaufsbeobachtung die empfohlene Vorgehensweise; eine Intervention sollte auf Ausnahmefälle beschränkt bleiben.

In den Hauptstudien bei rezidivierendem Verlauf lag die Sterblichkeit durch die Blutungen einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) sehr hoch (> 10%), was mit den Literaturangaben über die Frühsterblichkeit übereinstimmt.

Bei 19% der neu diagnostizierten APL-Patienten mit niedrigem bis mittlerem Risiko kam es zu einem Differenzierungssyndrom, davon 5 schwere Fälle.

Von einem Differenzierungssyndrom, wie dem Retinsäuresyndrom, wurde nach Markteinführung auch bei der Behandlung von anderen Tumoren als APL mit Arsentrioxid berichtet.

#### Verlängerung der QT-Zeit

Arsentrioxid kann eine Verlängerung der QT-Zeit auslösen (siehe Abschnitt 4.4). Eine QT-Verlängerung wiederum kann eine ventrikuläre Arrhythmie vom Typ Torsade de Pointes verursachen, die unter Umständen zum Tod führt. Das Risiko für Torsade de Pointes korreliert mit dem Ausmaß der QT-Verlängerung, mit der gleichzeitigen Gabe weiterer QT-verlängernder Therapeutika, einer Torsade de Pointes in der Vorgeschichte, einer vorbestehenden Verlängerung der QT-Zeit, Herzinsuffizienz, der Einnahme von Nicht-Kaliumsparenden Diuretika bzw. Umständen, die zu einer Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie führen. Eine asymptotische Torsade de Pointes trat bei einer Patientin (die parallel verschiedene Arzneimittel, darunter Amphotericin B, erhielt) während der Induktionstherapie mit Arsentrioxid bei APL-Rezidiv auf. Sie erreichte die Konsolidierungsphase ohne weiteren Nachweis einer QT-Verlängerung.

Bei 15,6% der neu diagnostizierten APL-Patienten mit niedrigem bis mittlerem Risiko kam es zu einer QTc-Verlängerung. Bei einem Patienten wurde die Induktionstherapie wegen starker Verlängerung des QTc-Intervalls und Elektrolytverschiebungen am 3. Tag abgebrochen.

#### Periphere Neuropathie

Periphere Neuropathien, mit den typischen Parästhesien/Dysästhesien, zählen zu den häufigen und wohlbekannten Wirkungen von natürlich vorkommendem Arsen. Lediglich zwei Patienten mit rezidivierender/refraktärer APL brachen die Behandlung aufgrund dieser Nebenwirkung vorzeitig ab, wobei einer innerhalb des anschließenden Behandlungsplans weiterhin Arsentrioxid erhielt. Symptome einer Neuropathie entwickelten sich bei 44% der Patienten mit rezidivierender/refraktärer APL; sie waren meist schwach bis mäßig ausgeprägt und bildeten sich bei Beenden der Arsentrioxid-Therapie zurück.

#### Hepatische Toxizität (Grad 3-4)

Bei 63,2% der neu diagnostizierten APL-Patienten mit niedrigem bis mittlerem Risiko traten während der Induktions- oder Konsolidierungsbehandlung mit Arsentrioxid in Kombination mit ATRA lebertoxische Reaktionen von Grad 3 oder 4 auf. Jedoch bildeten sich die toxischen Reaktionen bei vorübergehendem Absetzen von Arsentrioxid, ATRA oder beidem zurück (siehe Abschnitt 4.4).

#### Hämatologische und gastrointestinale Toxizität

Bei neu diagnostizierten APL-Patienten mit niedrigem bis mittlerem Risiko traten gastrointestinale Toxizität, Neutropenie von Grad 3-4 und Thrombozytopenie von Grad 3 oder 4 auf, jedoch 2,2-mal weniger häufig bei Patienten, die mit Arsentrioxid in Kombination mit ATRA behandelt wurden, verglichen mit Patienten, die mit ATRA + Chemotherapie behandelt wurden.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Bei Symptomen einer schweren akuten Arsenvergiftung (z. B. Krämpfen, Muskelschwäche und Verwirrtheit), ist die Behandlung mit Arsentrioxid unverzüglich abubrechen und eine Chelattherapie mit Penicillamin bei einer täglichen Dosis  $\leq 1$  g pro Tag kann erwogen werden. Die Dauer der Behandlung mit Penicillamin muss unter Berücksichtigung der Laborwerte für Arsen im Urin festgelegt werden. Bei Patienten, die Arzneimittel nicht oral einnehmen können, kann Dimercaprol erwogen werden, das in einer Dosis von 3 mg/kg intramuskulär im vierstündigen Abstand solange gegeben wird, bis die unmittelbar lebensbedrohlichen Toxizitätszeichen sich zurückgebildet haben. Danach kann Penicillamin bei einer täglichen Dosis  $\leq 1$  g pro Tag gegeben werden. Bei Entwicklung einer Koagulopathie wird die orale Gabe des Komplexbildners Succimer oder Dimercaptosuccinsäure- (nach DCI) empfohlen, der während der ersten 5 Tage in einer Dosierung von 10 mg/kg bzw. 350 mg/m<sup>2</sup> alle 8 Stunden und während der folgenden 2 Wochen alle 12 Stunden gegeben werden sollte. Bei Patienten mit schwerer akuter Arsenüberdosis ist eine Dialyse zu erwägen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX27

#### Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Arsentrioxid Mylan ist nicht vollständig geklärt. Arsentrioxid induziert *in vitro* morphologische Veränderungen und eine Fragmentierung der Desoxyribonukleinsäure (DNS), wie sie für die Apoptose von NB4-Zellen der menschlichen Promyelozytenleukämie charakteristisch sind. Arsentrioxid verursacht darüber hinaus eine Schädigung bzw. den Abbau des Fusionsproteins Promyelozytenleukämie/Retinsäurerezeptor-alpha (PML/RAR-alpha).

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### Neu diagnostizierte APL-Patienten mit nicht-hohem Risiko

Arsentrioxid wurde in einer kontrollierten, randomisierten klinischen Nicht-Unterlegenheitsstudie der Phase 3 an 77 neu diagnostizierten APL-Patienten mit niedrigem bis mittlerem Risiko geprüft, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Arsentrioxid in Kombination mit all-*trans*-Retinsäure (ATRA) mit denen von ATRA + Chemotherapie (z. B. Idarubicin und Mitoxantron) verglichen wurden (Studie APL0406). In die Studie wurden Patienten einbezogen, bei denen das Vorliegen einer neu diagnostizierten APL durch Vorhandensein von t(15;17) oder PML/RAR $\alpha$  durch RT-PCR oder fein gefleckte PML-Nukleusverteilung in Leukämiezellen bestätigt wurde. Es liegen keine Daten zu Patienten mit varianten Translokationen wie t(11;17) (PLZF/RAR $\alpha$ ) vor. Patienten mit erheblichen Arrhythmien, Abweichungen im EKG (angeborenes Long-QT-Syndrom, signifikante ventrikuläre oder atriale Tachykardien in der Vorgeschichte oder vorliegend, klinisch signifikante Bradykardien in Ruhe (< 50 Schläge pro Minute), QTc > 450 msec im Screening-EKG, Rechtsschenkelblock plus linksanteriorer Hemiblock, bifaszikulärer Block) oder Neuropathie wurden von der Studie ausgeschlossen. Patienten in der mit ATRA + Arsentrioxid behandelten Gruppe erhielten täglich oral 45 mg/m<sup>2</sup> ATRA und täglich intravenös 0,15 mg/kg Arsentrioxid bis zur VR. Während der Konsolidierung wurde ATRA in derselben Dosis über einen Zeitraum von 2 Wochen, gefolgt von 2 Wochen Pause, über insgesamt 7 Zyklen gegeben und Arsentrioxid wurde in derselben Dosis wöchentlich an 5 Tagen, über einen Zeitraum von 4 Wochen, gefolgt von 4 Wochen Pause, über insgesamt 4 Zyklen gegeben. Patienten in der mit ATRA + Chemotherapie behandelten Gruppe erhielten am 2., 4., 6. und 8. Tag intravenös 12 mg/m<sup>2</sup> Idarubicin und täglich oral 45 mg/m<sup>2</sup> ATRA bis zur VR. Während der Konsolidierung erhielten Patienten am 1. bis 4. Tag 5 mg/m<sup>2</sup> Idarubicin und über einen Zeitraum von 15 Tagen täglich 45 mg/m<sup>2</sup> ATRA, danach am 1. bis 5. Tag intravenös 10 mg/m<sup>2</sup> Mitoxantron und wieder über einen Zeitraum von 15 Tagen täglich 45 mg/m<sup>2</sup> ATRA und schließlich eine Einzeldosis von 12 mg/m<sup>2</sup> Idarubicin und über einen Zeitraum von 15 Tagen täglich 45 mg/m<sup>2</sup> ATRA. Jeder Konsolidierungszyklus wurde nach hämatologischer Regeneration nach dem

vorangegangenen Zyklus, definiert als absolute Neutrophilenzahl  $> 1,5 \times 10^9/l$  und Blutplättchen  $> 100 \times 10^9/l$ , begonnen. Patienten in der mit ATRA + Chemotherapie behandelten Gruppe erhielten außerdem über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren eine Erhaltungstherapie, bestehend aus täglich oral 50 mg/m<sup>2</sup> 6-Mercaptopurin, wöchentlich intramuskulär 15 mg/m<sup>2</sup> Methotrexat und im Abstand von 3 Monaten über einen Zeitraum von 15 Tagen täglich 45 mg/m<sup>2</sup> ATRA.

Die wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in der folgenden Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3

Endpunkt	ATRA + Arsentrioxid (n = 77) [%]	ATRA + Chemotherapie (n = 79) [%]	Konfidenz- intervall (CI)	p-Wert
Ereignisfreies Überleben nach 2 Jahren (EFS)	97	86	95% CI für die Differenz, 2-22 Prozent-punkte	p < 0,001 für Nicht- Unterlegenheit p = 0,02 für Überlegenheit von ATRA + Arsentrioxid
Hämatologische Vollremission (HVR)	100	95		p = 0,12
Gesamtüberleben nach 2 Jahren (OS)	99	91		p = 0,02
Rezidivfreies Überleben nach 2 Jahren (DFS)	97	90		p = 0,11
Kumulative Rezidivinzidenz nach 2 Jahren (CIR)	1	6		p = 0,24

APL = akute Promyelozytenleukämie; ATRA = all-*trans*-Retinsäure

#### Rezidivierende/refraktäre APL

Arsentrioxid wurde in zwei offenen Studien ohne Vergleichsgruppe an 52 APL-Patienten geprüft, die zuvor ein Anthracyclin und ein Retinoid erhalten hatten. Eine Studie (n = 12) wurde monozentrisch, die andere multizentrisch an 9 Institutionen (n = 40) durchgeführt. Die Patienten der ersten Studie erhielten eine mittlere Dosis von 0,16 mg/kg/Tag Arsentrioxid (Bereich 0,06 bis 0,20 mg/kg/Tag), den Patienten der multizentrischen Studie wurde eine fixe Dosis von 0,15 mg/kg/Tag gegeben.

Arsentrioxid wurde über 1 bis 2 Stunden intravenös infundiert. Die Therapie wurde fortgesetzt, bis das Knochenmark frei von Leukämiezellen war oder maximal 60 Behandlungstage abgeschlossen waren.

Konnte eine Vollremission erreicht werden, schloss sich die Konsolidierungstherapie mit Arsentrioxid an, die 25 zusätzliche Dosen über einen fünfwöchigen Zeitraum umfasste. Die

Konsolidierungstherapie wurde in der monozentrischen Studie 6 Wochen (Bereich: 3-8 Wochen) nach der Induktion und in der multizentrischen Studie 4 Wochen (Bereich 3-6 Wochen) nach der Induktion aufgenommen. Eine Vollremission (VR) wurde definiert als das Fehlen sichtbarer Leukämiezellen im Knochenmark und die periphere Regeneration von Thrombozyten und Leukozyten.

Bei Patienten der monozentrischen Studie trat ein Rezidiv nach 1 - 6 vorangegangenen Therapien, bei zweien nach Stammzelltransplantation auf. Bei Patienten in der multizentrischen Studie trat ein Rezidiv nach 1-4 Therapiezyklen auf; hier hatten 5 Patienten zuvor eine Stammzelltransplantation erhalten. Das Durchschnittsalter lag in der monozentrischen Studie bei 33 Jahren (Bereich 9-75 Jahre) und in der multizentrischen Studie bei 40 Jahren (Bereich 5-73 Jahre).

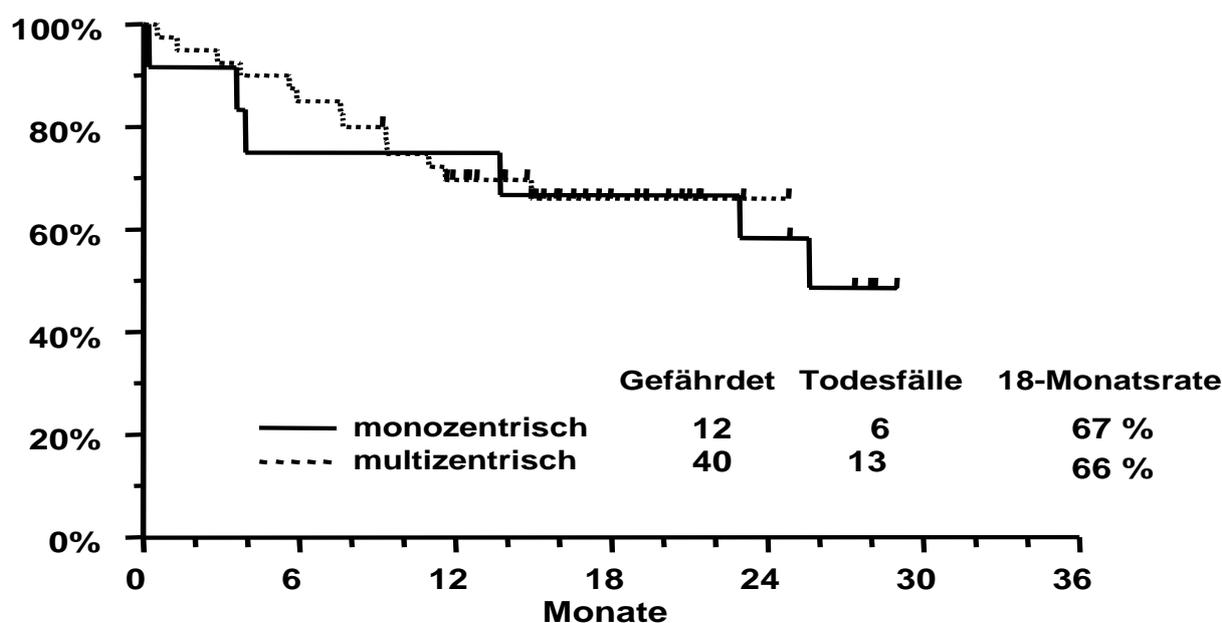
Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4

	<b>Monozentrische Studie n = 12</b>	<b>Multizentrische Studie n = 40</b>
Arsentrioxid Dosis, mg/kg/Tag (Medianwert, Bereich)	0,16 (0,06-0,20)	0,15
Vollremission (VR)	11 (92%)	34 (85%)
<b>Dauer bis zur Knochenmarksremission (Medianwert)</b>	32 Tage	35 Tage
<b>Dauer bis VR (Medianwert)</b>	54 Tage	59 Tage
Überlebensrate nach 18 Monaten	67%	66%

An der monozentrischen Studie nahmen 2 Kinder (< 18 Jahre) teil, die beide eine Vollremission erreichten. In die multizentrische Studie wurden 5 Kinder (< 18 Jahre) einbezogen, von denen 3 eine VR erreichten. Es wurden keine Kinder unter 5 Jahren behandelt.

Bei 7 Patienten der monozentrischen Studie und 18 Patienten der multizentrischen Studie wurde nach der Konsolidierung eine Erhaltungstherapie mit Arsentrioxid durchgeführt. Nach Abschluss des Arsentrioxid-Programms erhielten 3 Patienten der monozentrischen und 15 der multizentrischen Studie eine Stammzelltransplantation. Die nach Kaplan-Meier berechnete mittlere Dauer der VR betrug für die monozentrische Studie 14 Monate; sie wurde bei den Patienten der multizentrischen Studie noch nicht erreicht. Bei der letzten Kontrolle nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 28 Monaten (25 bis 29 Monate) lebten noch 6 der 12 Patienten der monozentrischen Studie. In der multizentrischen Studie lebten nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 16 Monaten (9 bis 25 Monate) noch 27 der 40 Patienten. Die nachfolgende Darstellung gibt die Überlebensschätzwerte nach Kaplan-Meier über die Zeit von 18 Monaten für beide Studien wieder.



Der nachfolgenden Tabelle 5 ist die zytogenetische Bestätigung einer Konversion zu einem normalen Genotypus und der Nachweis der PML/RAR-alpha-Konversion zum Normalzustand anhand des RT-PCR Assays (Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion) zu entnehmen.

### Zytogenetische Ergebnisse nach Therapie mit Arsentrioxid

Tabelle 5

	<b>monozentrische Pilotstudie n mit VR = 11</b>	<b>multizentrische Studie n mit VR = 34</b>
Konventionelle Zytogenetik [t(15;17)]		
<b>Nicht vorhanden</b>	8 (73%)	31 (91%)
<b>Vorhanden</b>	1 (9%)	0%
<b>Nicht auswertbar</b>	2 (18%)	3 (9%)
RT-PCR für PML/RAR $\alpha$		
<b>Negativ</b>	8 (73%)	27 (79%)
<b>Positiv</b>	3 (27%)	4 (12%)
<b>Nicht auswertbar</b>	0	3 (9%)

Ein Ansprechen war für alle Altersgruppen (Bereich 6-75 Jahre) der klinischen Prüfungen nachweisbar. Die Ansprechrate war für beide Geschlechter ähnlich. Zum Einfluss von Arsentrioxid auf den APL-Subtyp mit t(11;17) und t(5;17) Chromosomentranslokation liegen keine Erfahrungen vor.

#### Kinder und Jugendliche

Die Erfahrung mit Kindern ist begrenzt. 5 von 7 Patienten unter 18 Jahren (im Alter von 5 bis 16 Jahren), die mit Arsentrioxid mit der empfohlenen Dosis von 0,15 mg/kg/Tag behandelt wurden, erzielten eine vollständige Remission (siehe Abschnitt 4.2).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aus der anorganischen, lyophilisierten Form von Arsentrioxid entsteht in Lösung sofort das Hydrolyseprodukt Arsenige Säure (As<sup>III</sup>). As<sup>III</sup> ist die pharmakologisch aktive Form von Arsentrioxid.

#### Verteilung

As<sup>III</sup> weist ein großes Verteilungsvolumen ( $V_D$ ) auf (> 400 l). Das deutet darauf hin, dass sich As<sup>III</sup> mit einer geringen Proteinbindung signifikant im Gewebe verteilt.  $V_D$  ist zudem vom Körpergewicht abhängig und steigt mit zunehmendem Körpergewicht an. Arsen akkumuliert hauptsächlich in der Leber, in den Nieren sowie im Herz und in geringerem Ausmaß in der Lunge, in den Haaren und in den Nägeln.

#### Biotransformation

Der hauptsächlich in der Leber stattfindende Metabolismus von Arsentrioxid umfasst die Oxidation von Arseniger Säure (As<sup>III</sup>) - der aktiven Form von Arsentrioxid - zu Arsensäure (As<sup>V</sup>) ebenso wie die oxidative Methylierung durch Methyltransferasen zu Monomethylarsensäure (MMA<sup>V</sup>) und Dimethylarsinsäure (DMA<sup>V</sup>). Die fünfwertigen Metaboliten MMA<sup>V</sup> und DMA<sup>V</sup> erscheinen langsam im Plasma (ungefähr 10-24 Stunden nach der ersten Verabreichung von Arsentrioxid), aber aufgrund ihrer langen Halbwertszeit akkumulieren die fünfwertigen Metaboliten bei Gabe einer Mehrfachdosis stärker als As<sup>III</sup>. Das Ausmaß der Akkumulation dieser Metaboliten ist abhängig vom Dosierungsschema. Die Akkumulation bei Gabe einer Mehrfachdosis beträgt annähernd das 1,4- bis 8-fache im Vergleich zur Gabe von Einzeldosen. As<sup>V</sup> liegt im Plasma nur in relativ niedriger Konzentration vor.

In enzymatischen *in vitro*-Studien mit humanen Lebermikrosomen stellte sich heraus, dass Arsenitrioxid keine inhibitorische Aktivität auf die Substrate der wichtigsten Cytochrom-P450-Enzyme besitzt (wie zum Beispiel 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11). Bei Substanzen, die Substrate dieser P450-Enzyme sind, erwartet man keine Interaktionen mit Arsenitrioxid Mylan.

#### Elimination

Ungefähr 15% der gegebenen Arsenitrioxid Mylan-Dosis werden unverändert mit dem Urin als As<sup>III</sup> ausgeschieden. Die methylierten Metaboliten von As<sup>III</sup> (MMA<sup>V</sup>, DMA<sup>V</sup>) werden hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden. Die Plasmakonzentration von As<sup>III</sup> nimmt nach Erreichen der Plasmaspitzenkonzentration in einem zweiphasigen Verlauf ab, mit einer durchschnittlichen terminalen Eliminationshalbwertszeit von 10-14 Stunden. Die totale Clearance von As<sup>III</sup> beträgt bei Gabe von Einzeldosen von 7-32 mg (gegeben als 0,15 mg/kg) 49 l/h, die renale Clearance beträgt 9 l/h. Die Clearance ist weder vom Körpergewicht noch von einer Dosis, die oberhalb des untersuchten Dosierungsbereichs liegt, abhängig. Die durchschnittlich erwartete terminale Eliminationshalbwertszeit der Metaboliten MMA<sup>V</sup> und DMA<sup>V</sup> beträgt 32 bzw. 70 h.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Plasma-Clearance von As<sup>III</sup> veränderte sich bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 50-80 ml/min) oder moderat eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30-49 ml/min) nicht. Die Plasma-Clearance von As<sup>III</sup> bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) war 40% niedriger als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion scheint die Bioverfügbarkeit von MMA<sup>V</sup> und DMA<sup>V</sup> anzusteigen. Die klinischen Auswirkungen hiervon sind nicht bekannt, es wurde aber keine erhöhte Toxizität festgestellt.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Pharmakokinetische Daten von Patienten mit Leberzellkarzinom, die eine leicht bis moderat eingeschränkte Leberfunktion aufweisen, zeigen dass As<sup>III</sup> oder As<sup>V</sup> bei einer zweimal wöchentlichen Infusion nicht akkumuliert. Bei abnehmender Leberfunktion wurde kein klarer Trend zu einer Erhöhung der Bioverfügbarkeit von As<sup>III</sup>, As<sup>V</sup>, MMA<sup>V</sup> oder DMA<sup>V</sup> festgestellt. Dies wurde mit Hilfe der auf die Dosis normalisierten AUC (pro mg der Dosis) beurteilt.

#### Linearität/Nicht-Linearität

Bei einem absoluten Einzeldosisbereich von 7 bis 32 mg (gegeben als 0,15 mg/kg) scheint die Bioverfügbarkeit (AUC) linear zu sein. Der Abfall der Plasmaspitzenkonzentration von As<sup>III</sup> erfolgt in zwei Phasen und wird charakterisiert durch eine initial schnelle Verteilung, gefolgt von einer langsameren terminalen Elimination. Nach einer Verabreichung von 0,15 mg/kg (tägliches (n=6) oder zweimal wöchentliches (n=3) Dosierungsschema) kam es im Vergleich zu einer Einzelinfusion zu einer nahezu zweifachen Akkumulation von As<sup>III</sup>. Die Akkumulation war etwas höher, als man es aus den Ergebnissen der Gabe von Einzeldosen erwartet hatte.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Aus begrenzten tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität von Arsenitrioxid ergibt sich ein embryotoxisches und teratogenes Potential (Neuralrohrdefekte, Anophthalmus und Mikrophthalmus) bei Dosierungen, die dem 1- bis 10-fachen der empfohlenen klinischen Dosis entsprechen (mg/m<sup>2</sup>). Fertilitätsstudien wurden mit Arsenitrioxid Mylan nicht durchgeführt. Arsenverbindungen induzieren *in vitro* und *in vivo* Chromosomenaberrationen und morphologische Veränderungen der Säugerzelle. Es wurden keine formalen Studien zur Kanzerogenität von Arsenitrioxid durchgeführt; jedoch gelten Arsenitrioxid und andere anorganische Arsenverbindungen beim Menschen als karzinogen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumhydroxid  
Salzsäure (zur pH-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

#### Nach dem ersten Öffnen

Das Produkt sollte sofort verwendet werden.

#### Nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 30 Tage bei 15-25°C und 30 Tage bei (2-8 °C) nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer der Aufbewahrung und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung verantwortlich. Wobei in der Regel 24 Stunden bei 2-8 °C nicht überschritten werden sollten, es sei denn die Verdünnung fand unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

10 ml Konzentrat in einer Durchstechflasche aus Typ I Klarglas mit Bromobutylstopfen und Aluminium-Bördelkappe. Jede Packung enthält 1 oder 10 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

#### Zubereitung von Arsentrioxid Mylan

Da Arsentrioxid Mylan keine Konservierungstoffe enthält, muss die Handhabung des Arzneimittels unter strengsten aseptischen Bedingungen erfolgen.

Arsentrioxid Mylan muss unmittelbar nach Aufziehen aus der Durchstechflasche mit 100 bis 250 ml einer 50 mg/ml (5%) Glucose-Injektionslösung oder einer 9 mg/ml (0,9%) physiologischen Kochsalz-Injektionslösung verdünnt werden.

Arsentrioxid Mylan darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt bzw. in derselben Infusionsleitung gemeinsam mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

- Die verdünnte Lösung muss klar und farblos sein. Parenterale Lösungen müssen vor der Anwendung immer auf Partikel und Verfärbung kontrolliert werden. Die zubereitete Lösung nicht verwenden, wenn (Fremd-)Partikel sichtbar sind.

#### Vorgehensweise zur ordnungsgemäßen Entsorgung

Arsentrioxid Mylan ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt und verbleibende Restmengen in der Durchstechflasche müssen ordnungsgemäß entsorgt werden. Nicht verwendete Mengen nicht zur späteren Anwendung aufbewahren.

Nicht verwendetes Arzneimittel, alle Materialien, die mit dem Arzneimittel in Kontakt waren oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: {TT. Monat JJJJ}  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: {TT. Monat JJJJ}

### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH  
Pfaffenrieder Straße 5  
82515 Wolfratshausen  
Deutschland

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### FALTSCHACHTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Arsentrioxid Mylan 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Arsentrioxid

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml enthält 1 mg Arsentrioxid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Natriumhydroxid, Salzsäure (zur pH-Einstellung) und Wasser für Injektionszwecke.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche

10 Durchstechflaschen

10 mg/10 ml

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung nach Verdünnung  
Nur zum einmaligen Gebrauch.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch: Vorsicht bei der Handhabung

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis:

Die Haltbarkeit der verdünnten Zubereitung ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1427/001 (1 Durchstechflasche)  
EU/1/20/1427/002 (10 Durchstechflaschen)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL - 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL - VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Arsentrioxid Mylan 1 mg/ml steriles Konzentrat  
Arsentrioxid  
i.v.-Anwendung nach Verdünnung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG<, SPENDER- UND PRODUKTCODE>**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

10 mg/10 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### **Arsentrioxid Mylan 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung** Arsentrioxid

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Arsentrioxid Mylan und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Arsentrioxid Mylan bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie wird Arsentrioxid Mylan angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Arsentrioxid Mylan aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Arsentrioxid Mylan und wofür wird es angewendet?**

Arsentrioxid Mylan wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter Promyelozytenleukämie (APL) mit geringem bis mittlerem Risiko und von erwachsenen Patienten, bei denen andere Therapien keine Erfolge brachten, angewendet. Bei der APL handelt es sich um eine besondere Art der myeloischen Leukämie, d. h. um eine Krankheit, im Verlauf derer abnormale weiße Blutkörperchen und abnormale Blutungen und Blutergüsse auftreten.

#### **2. Was sollten Sie beachten, bevor Arsentrioxid Mylan bei Ihnen angewendet wird?**

Arsentrioxid Mylan muss unter Aufsicht eines in der Behandlung akuter Leukämien erfahrenen Arztes gegeben werden.

**Arsentrioxid Mylan darf bei Ihnen nicht angewendet werden,** wenn Sie allergisch gegen Arsentrioxid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Sie müssen mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal sprechen, bevor Arsentrioxid Mylan bei Ihnen angewendet wird, wenn

- Sie eine eingeschränkte Nierenfunktion haben.
- Sie Leberprobleme haben.

Ihr Arzt wird folgende Vorsichtsmaßnahmen treffen:

- Es werden Tests durchgeführt, um zu ermitteln, wie viel Kalium, Magnesium, Calcium und Kreatinin vor der ersten Dosis von Arsentrioxid Mylan in Ihrem Blut ist.
- Vor der ersten Arsentrioxid Mylan-Dosis sollte eine elektrische Aufnahme Ihres Herzens (Elektrokardiogramm/EKG) durchgeführt werden.
- Bluttests (Kalium, Magnesium, Calcium, Leberfunktion) sollten im Verlauf der Behandlung mit Arsentrioxid Mylan wiederholt werden.
- Zusätzlich wird bei Ihnen zweimal wöchentlich ein Elektrokardiogramm durchgeführt werden.

- Wenn bei Ihnen das Risiko einer bestimmten Art von Herzrhythmusstörungen besteht (z. B. Torsade de Pointes oder QTc-Verlängerung) wird Ihre Herzrhythmusaktivität kontinuierlich überwacht.
- Ihr Arzt überwacht möglicherweise während und nach der Behandlung Ihren Gesundheitszustand, da Arsenitrioxid, der Wirkstoff in Arsenitrioxid Mylan, andere Arten von Krebs verursachen kann. Unterrichten Sie Ihren Arzt beim nächsten Termin über alle neuen und ungewöhnlichen Symptome und Umstände.
- Beobachtung Ihrer geistigen Funktionen und Ihrer Bewegungsfähigkeit, wenn bei Ihnen ein Risiko für einen Vitamin-B1-Mangel besteht.

### **Kinder und Jugendliche**

Arsenitrioxid Mylan wird nicht empfohlen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

### **Anwendung von Arsenitrioxid Mylan zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Informieren Sie Ihren Arzt insbesondere,

- wenn Sie eines der zahlreichen Arzneimittel einnehmen, die zu Herzrhythmusstörungen führen können. Dazu zählen:
  - einige Klassen von Antiarrhythmika (Arzneimittel zur Korrektur von unregelmäßigem Herzschlag, z. B. Chinidin, Amiodaron, Sotalol, Dofetilid)
  - Arzneimittel zur Behandlung von Psychosen (Verlust des Kontaktes mit der Realität, z. B. Thioridazin)
  - Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen (z. B. Amitriptylin)
  - einige Klassen von Arzneimitteln zur Behandlung von bakteriellen Infektionen (z. B. Erythromycin und Sparfloxacin)
  - einige Arzneimittel zur Behandlung von Allergien wie z. B. Heuschnupfen, die als Antihistaminika bezeichnet werden (z. B. Terfenadin und Astemizol)
  - alle Arzneimittel, die zur Abnahme des Magnesium- oder Kaliumspiegels in Ihrem Blut führen (z. B. Amphotericin B)
  - Cisaprid (ein Arzneimittel zur Linderung bestimmter Magenprobleme).

Die Wirkung dieser Arzneimittel auf Ihren Herzschlag kann durch Arsenitrioxid Mylan verstärkt werden. Sie müssen darauf achten, dass Sie Ihrem Arzt sämtliche Arzneimittel nennen, die Sie einnehmen.
- wenn Sie ein Arzneimittel einnehmen oder kürzlich eingenommen haben, das Auswirkungen auf Ihre Leber haben kann. Wenn Sie sich nicht sicher sind, zeigen Sie Ihrem Arzt die Flasche oder Packung.

### **Anwendung von Arsenitrioxid Mylan zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Während der Dauer der Behandlung mit Arsenitrioxid Mylan unterliegen Sie keinen Einschränkungen in Bezug auf den Verzehr von Nahrungsmitteln oder Getränken.

### **Schwangerschaft**

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Arsenitrioxid Mylan kann bei schwangeren Frauen zu Schäden am Embryo führen.

Wenn Sie schwanger werden können, müssen Sie im Verlauf der Behandlung mit Arsenitrioxid Mylan und für 6 Monate nach Beendigung der Behandlung eine effektive Empfängnisverhütung praktizieren. Wenn Sie schwanger sind oder während der Behandlung mit Arsenitrioxid Mylan schwanger werden, müssen Sie Ihren Arzt um Rat fragen.

Auch Männer müssen während der Behandlung mit Arsenitrioxid Mylan und für 3 Monate nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden und beachten, dass sie in dieser Zeit kein Kind zeugen dürfen.

### **Stillzeit**

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Das Arsen in Arsentrioxid Mylan wird in die Muttermilch ausgeschieden. Da Arsentrioxid Mylan Auswirkungen auf gestillte Neugeborene haben kann, darf während der Behandlung mit Arsentrioxid Mylan und für zwei Wochen nach der letzten Dosis nicht gestillt werden.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist davon auszugehen, dass Arsentrioxid Mylan keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Wenn Sie sich nach einer Arsentrioxid Mylan-Injektion unwohl fühlen, sollten Sie warten, bis Ihre Symptome abgeklungen sind, bevor Sie sich an das Steuer eines Fahrzeuges setzen oder Maschinen bedienen.

### **Arsentrioxid Mylan enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis. Das bedeutet, dass dieses Arzneimittel nahezu „natriumfrei“ ist.

## **3. Wie wird Arsentrioxid Mylan angewendet?**

### **Dauer und Häufigkeit der Behandlung**

#### Patienten mit neu diagnostizierter akuter Promyelozytenleukämie

Ihr Arzt wird Ihnen Arsentrioxid Mylan einmal pro Tag als Infusion geben. In Ihrem ersten Behandlungszyklus werden Sie jeden Tag, höchstens 60 Tage lang, oder bis Ihr Arzt eine Verbesserung Ihres Gesundheitszustandes feststellt, behandelt. Wenn Ihre Erkrankung auf Arsentrioxid Mylan anspricht, werden vier weitere Behandlungszyklen durchgeführt. Jeder Behandlungszyklus besteht aus 20 Dosen, die an 5 aufeinander folgenden Tagen pro Woche (gefolgt von 2 Tagen Pause) 4 Wochen lang gegeben werden, gefolgt von 4 Wochen Pause. Ihr Arzt entscheidet, wie lange die Therapie mit Arsentrioxid Mylan fortgesetzt werden muss.

#### Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie, deren Krankheit auf andere Therapien nicht angesprochen hat

Ihr Arzt wird Ihnen Arsentrioxid Mylan einmal pro Tag als Infusion geben. In Ihrem ersten Behandlungszyklus werden Sie jeden Tag, höchstens 50 Tage lang, oder bis Ihr Arzt eine Verbesserung Ihres Gesundheitszustandes feststellt, behandelt. Wenn Ihre Erkrankung auf Arsentrioxid Mylan anspricht, wird ein zweiter Behandlungszyklus mit 25 Dosen durchgeführt, die über einen Zeitraum von 5 Wochen an 5 aufeinander folgenden Tagen pro Woche (gefolgt von 2 Tagen Pause) gegeben werden. Ihr Arzt entscheidet, wie lange die Therapie mit Arsentrioxid Mylan fortgesetzt werden muss.

### **Methode und Art der Anwendung**

Arsentrioxid Mylan muss mit einer Lösung, die Glucose oder einer Lösung, die Natriumchlorid enthält, verdünnt werden.

Arsentrioxid Mylan wird in der Regel von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal gegeben. Es wird über 1 bis 2 Stunden als Tropfinfusion in eine Vene gegeben, die Infusion kann jedoch länger dauern, wenn Nebenwirkungen wie Erröten oder Schwindelgefühl auftreten.

Arsentrioxid Mylan darf in keinem Fall mit anderen Arzneimitteln gemischt oder über denselben Schlauch infundiert werden.

### **Wenn Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal mehr Arsentrioxid Mylan gegeben hat als notwendig**

In derartigen Fällen können bei Ihnen Krämpfe, Muskelschwäche und Verwirrheitszustände auftreten. Die Behandlung mit Arsentrioxid Mylan muss dann unverzüglich abgebrochen werden. Ihr Arzt wird Sie auf eine Arsenüberdosis behandeln.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Berichten Sie Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal sofort, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken, weil diese Anzeichen eines ernsten Zustands sein können, der „Differenzierungssyndrom“ genannt wird, der tödlich enden kann:**

- Atemschwierigkeiten
- Husten
- Brustschmerzen
- Fieber

**Berichten Sie Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal sofort, wenn Sie eine oder mehrere der folgenden Nebenwirkungen bemerken, weil diese Zeichen einer allergischen Reaktion sein können:**

- Atemschwierigkeiten
- Fieber
- plötzliche Gewichtszunahme
- Wasserretention
- Ohnmacht
- Herzrasen (starker Herzschlag, den Sie in Ihrer Brust spüren können)

Im Verlauf der Behandlung mit Arsentrioxid Mylan können bei Ihnen folgende Reaktionen auftreten:

*Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):*

- Fatigue (Erschöpfung), Schmerzen, Fieber, Kopfschmerzen
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
- Schwindel, Muskelschmerzen, Taubheitsgefühl oder Kribbeln
- Hautausschlag oder Juckreiz, erhöhte Blutzuckerwerte, Ödeme (Schwellung durch Wasseransammlungen)
- Kurzatmigkeit, Herzrasen, anormale EKG-Untersuchungen
- Verminderte Kalium- oder Magnesiumspiegel im Blut, anormale Leberfunktionstests, inklusive des Auftretens von zu viel Bilirubin oder Gamma-Glutamyltransferase im Blut

*Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):*

- Verminderte Anzahl an Blutzellen (Blutplättchen, rote und/oder weiße Blutkörperchen), erhöhte Anzahl an weißen Blutkörperchen
- Schüttelfrost, Gewichtszunahme
- Fieber, hervorgerufen durch eine Infektion und eine verminderte Anzahl an weißen Blutkörperchen, Herpes zoster Infektion
- Brustschmerzen, Blutungen in der Lunge, Hypoxie (verminderte Sauerstoffversorgung), Wasseransammlungen im Bereich des Herzens oder der Lunge, niedriger Blutdruck, anormaler Herzrhythmus
- Anfälle, Gelenk- oder Knochenschmerzen, Entzündungen der Blutgefäße,
- Erhöhter Natrium- oder Magnesiumblutspiegel, Ketone in Blut und Urin (Ketoazidose), anormale Nierenfunktionstests, Nierenversagen

- Bauchschmerzen (abdominelle Schmerzen)
- Hautrötungen, Gesichtsschwellungen, verschwommenes Sehen

*Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):*

- Infektion der Lunge, Infektion des Blutes (Blutvergiftung)
- Lungenentzündung, die Brustschmerzen und Atemnot hervorruft, Herzversagen
- Dehydration (Flüssigkeitsmangel), Verwirrtheit
- Hirnerkrankung (Enzephalopathie, Wernicke-Enzephalopathie) mit verschiedenen Ausprägungen, einschließlich Schwierigkeiten bei der Bewegung von Armen und Beinen, Sprachstörungen und Verwirrtheit

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Arsentrioxid Mylan aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Durchstechflaschenetikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Nicht einfrieren.

Wird die Zubereitung nach Verdünnung nicht sofort verwendet, unterliegen die Dauer der Aufbewahrung und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung der Verantwortung Ihres Arztes und werden normalerweise 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht übersteigen, es sei denn, die Verdünnung fand unter sterilen Bedingungen statt.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie die Anwesenheit von (Fremd-)Partikeln oder farbliche Veränderungen bemerken.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Arsentrioxid Mylan enthält**

- Der Wirkstoff ist Arsentrioxid. Ein ml Konzentrat enthält 1 mg Arsentrioxid. Jede Durchstechflasche zu 10 ml enthält 10 mg Arsentrioxid.
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke. Siehe Abschnitt 2 „**Arsentrioxid Mylan enthält Natrium**“.

### **Wie Arsentrioxid Mylan aussieht und Inhalt der Packung**

Arsentrioxid Mylan ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat). Arsentrioxid Mylan wird in Glasdurchstechflaschen als konzentrierte, klare, farblose, wässrige Lösung geliefert. Jeder Umkarton enthält 1 oder 10 Glasdurchstechflaschen zum Einmalgebrauch.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

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

**Hersteller**

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH  
Pfaffenrieder Straße 5  
82515 Wolfratshausen  
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

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

**Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel.: +49- 800 0700 800

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

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

**France**

Viatrix Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel.: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: +47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

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

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: +351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Slovenija**

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

**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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

---

**Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

DA ARSENTRIOXID MYLAN KEINE KONSERVIERUNGSMITTEL ENTHÄLT, MUSS DIE HANDHABUNG DES ARZNEIMITTELS UNTER STRENGSTEN ASEPTISCHEN BEDINGUNGEN ERFOLGEN.

**Verdünnung von Arsentrioxid Mylan**

Arsentrioxid Mylan muss vor der Verabreichung verdünnt werden.

Das Personal sollte in hinsichtlich der Handhabung und Verdünnung von Arsentrioxid geschult sein und geeignete Schutzkleidung tragen.

Verdünnung: Führen Sie die Nadel einer Spritze vorsichtig in die Durchstechflasche ein und entnehmen Sie den gesamten Inhalt. Arsentrioxid Mylan muss anschließend unverzüglich mit 100 bis 250 ml einer 50 mg/ml (5%igen) Glucose-Injektionslösung oder einer isotonischen Natriumchlorid-Injektionslösung verdünnt werden.

Arsentrioxid Mylan ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Verbleibende Restmengen in der Durchstechflasche müssen ordnungsgemäß entsorgt werden. Nicht verwendete Mengen nicht zur späteren Anwendung aufbewahren.

**Verwendung von Arsentrioxid Mylan**

Arsentrioxid Mylan darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt bzw. in derselben Infusionsleitung gemeinsam mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

Arsentrioxid Mylan wird intravenös über 1-2 Stunden infundiert. Treten vasomotorische Reaktionen auf, so kann die Infusionsdauer auf 4 Stunden ausgedehnt werden. Ein zentraler Venenkatheter ist nicht erforderlich.

Die verdünnte Lösung muss klar und farblos sein. Parenterale Lösungen müssen vor der Anwendung immer auf Partikel und Verfärbung kontrolliert werden. Präparat nicht verwenden, wenn (Fremd-) Partikel sichtbar sind.

Nach Verdünnung in intravenösen Lösungen ist Arsentrioxid Mylan für 30 Tage bei 15-25 °C und für 30 Tage gekühlt (2-8 °C) chemisch und physikalisch stabil. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer der Aufbewahrung und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung verantwortlich, wobei in der Regel 24 Stunden bei 2-8 °C nicht überschritten werden sollten, es sei denn, die Verdünnung fand unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

#### **Vorgehensweise zur ordnungsgemäßen Entsorgung**

Nicht verwendetes Arzneimittel, alle Materialien, die mit dem Arzneimittel in Kontakt waren oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.