

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml koncentrátu obsahuje arseni trioxidum 1 mg.

Jedna 10ml injekční lahvička obsahuje arseni trioxidum 10 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Sterilní, čirý, bezbarvý vodný roztok s pH 7,5 až 8,5.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Arsenic trioxide Mylan je indikován k indukci remise a konsolidace u dospělých pacientů s:

- nově diagnostikovanou akutní promyelocytární leukemií (APL) ohrožených nízkým až středním rizikem (počet leukocytů  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) v kombinaci s kyselinou all-*trans*retinovou (ATRA),
- relabující/refrakterní akutní promyelocytární leukemií (APL) (předchozí léčba měla zahrnovat terapii retinoidy a chemoterapii)

která je charakterizována přítomností translokace t(15;17) a/nebo přítomností genu promyelocytární leukemie / alfa-receptoru tretinoinu (gen PLM/RAR-alfa).

Výskyt odpovědí jiných podtypů akutní myelogenní leukemie na oxid arsenitý nebyl zkoumán.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Arsenic trioxide Mylan se musí podávat pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou akutních leukemií, a je nutno dodržovat speciální postupy monitorování, popsané v bodu 4.4.

#### Dávkování

Pro dospělé i starší osoby je doporučena stejná dávka.

#### *Nově diagnostikovaná akutní promyelocytární leukemie (APL) s nízkým až středním rizikem*

##### *Schéma indukční léčby*

Arsenic trioxide Mylan musí být podáván intravenózně v dávce 0,15 mg/kg/den každý den, dokud nedojde ke kompletní remisi. Pokud ke kompletní remisi nedojde do 60 dnů, je třeba podávání ukončit.

##### *Konsolidační schéma*

Arsenic trioxide Mylan musí být podáván intravenózně v dávce 0,15 mg/kg/den, 5 dnů v týdnu. V léčbě je nutné pokračovat 4 týdny, poté je nutné přerušeni v délce 4 týdnů; celkem jsou nutné 4 tyto cykly.

## Relabující/refrakterní akutní promyelocytární leukemie (APL)

### *Schéma indukční léčby*

Arsenic trioxide Mylan musí být podáván intravenózně ve fixních dávkách 0,15 mg/kg/den jednou denně, dokud nedojde ke kompletní remisi (v buněčné hmotě kostní dřeně je přítomno méně než 5 % blastů a není prokázána přítomnost leukemických buněk). Pokud ke kompletní remisi nedojde do 50 dnů, je třeba podávání ukončit.

### *Konsolidační schéma*

Konsolidační léčba musí být zahájena 3 až 4 týdny po skončení indukční léčby. Arsenic trioxide Mylan je třeba podávat intravenózně v 25 dávkách 0,15 mg/kg/den, a to pět po sobě jdoucích dnů v týdnu, po nichž následuje dvoudenní pauza; toto schéma se opakuje po dobu pěti týdnů.

### Zpoždění dávky, modifikace, nové zahájení

Léčba přípravkem Arsenic trioxide Mylan se musí dočasně přerušit před koncem léčebného cyklu kdykoliv, jakmile je zpozorován třetí nebo vyšší stupeň toxicity podle Obecných kritérií toxicity Národního ústavu pro rakovinu (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) a pokud se předpokládá, že tato toxicita by mohla souviset s léčbou přípravkem Arsenic trioxide Mylan. U pacientů, u nichž se objeví nežádoucí účinky, které jsou považovány za související s oxidem arsenitým, lze pokračovat v léčbě teprve po vyřešení toxické příhody nebo až se abnormalita, jež byla příčinou přerušení léčby, navrátí do výchozí hodnoty. V takovýchto případech musí být léčba obnovena v dávce, která představuje 50 % předchozí denní dávky. Pokud do sedmi dnů od obnovení léčby ve snížené dávce nedojde k opakování toxické příhody, lze denní dávku zvýšit zpět na 100 % původní dávky. Pacienti, u kterých dojde k opakovanému výskytu toxicity, musejí být z léčby vyřazeni.

Další informace týkající se EKG, abnormalit elektrolytů a hepatotoxicity viz bod 4.4.

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce jater*

Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici žádné údaje pro všechny skupiny jaterních poruch a při léčbě přípravkem Arsenic trioxide Mylan se mohou projevit hepatotoxické účinky, je třeba dbát opatrnosti při používání přípravku Arsenic trioxide Mylan u pacientů s poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 4.8).

#### *Porucha funkce ledvin*

Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici žádné údaje pro všechny skupiny poruch ledvin, je třeba dbát opatrnosti při užívání přípravku Arsenic trioxide Mylan u pacientů s poruchou funkce ledvin.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Arsenic trioxide Mylan u dětí ve věku do 17 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje pro děti ve věku 5 až 16 let jsou popsány v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování. Nejsou dostupné žádné údaje pro děti do 5 let.

### Způsob podání

Arsenic trioxide Mylan musí být podáván intravenózně po dobu jedné až dvou hodin. Dobu trvání infuze lze prodloužit až na 4 hodiny, pokud jsou pozorovány vasomotorické reakce. Centrální žilní katétr není nezbytný. Pacienti musí být na počátku léčby hospitalizováni vzhledem k symptomům choroby a k zajištění příslušného monitorování.

Návod k přípravě tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti s klinicky nestabilní APL jsou zvláště riziková a bude zapotřebí u nich častěji sledovat elektrolyty a glykemii a častěji provádět vyšetření hematologických a renálních parametrů, parametrů koagulace a jaterní testy.

#### Syndrom aktivace leukocytů (diferenciační syndrom APL)

Celkem 27 % pacientů trpících relabující/refrakterní APL a léčených oxidem arsenitým hlásilo příznaky podobné syndromu nazývanému RA-akutní promyelocytární leukemie (retinoic-acid-acute promyelocytic leukaemia, RA-APL) neboli diferenciační syndrom APL, pro nějž je typická horečka, dušnost, přírůstky tělesné hmotnosti, pulmonální infiltráty a pleurální nebo perikardiální výpotky, s leukocytózou nebo bez ní. Tento syndrom může způsobit úmrtí. U pacientů s nově diagnostikovanou APL léčených oxidem arsenitým a kyselinou all-*trans*retinovou (ATRA) byl zjištěn diferenciační syndrom APL v 19 % případů, a to včetně 5 závažných případů. Při prvních známkách, které by mohly naznačovat vznik tohoto syndromu (nevysvětlitelná horečka, dušnost a/nebo zvýšení tělesné hmotnosti, abnormální nálezy poslechového vyšetření hrudníku nebo abnormality patrné na rentgenových snímcích), musí být léčba oxidem arsenitým dočasně zastavena a je třeba ihned zahájit podávání vysokých dávek steroidů (dexamethason 10 mg intravenózně dvakrát denně), a to bez ohledu na počet leukocytů; léčba musí pokračovat minimálně po dobu tří dnů nebo déle, dokud známky a symptomy nezmírní. V klinicky opodstatněných případech/podle potřeby se též doporučuje konkomitantní léčba diuretiky. U většiny pacientů není zapotřebí během léčby diferenciačního syndromu APL ukončit podávání oxidu arsenitého trvale. Jakmile dojde k odeznění známek a symptomů, lze znovu zahájit léčbu oxidem arsenitým v dávce, která bude během prvních 7 dnů odpovídat 50 % předchozí dávky. Poté, pokud se předchozí toxicita znovu nezhorší, může být léčba oxidem arsenitým obnovena v plné dávce. V případě, že se symptomy objeví znovu, je nutné dávkování oxidu arsenitého snížit na předchozí výši. Aby se předešlo vzniku diferenciačního syndromu APL během indukční léčby, lze u pacientů s APL od 1. dne aplikace oxidu arsenitého až do konce indukční léčby podávat prednison (0,5 mg/kg tělesné hmotnosti denně po celou dobu indukční léčby). Doporučuje se nekombinovat léčbu steroidy s chemoterapií, neboť neexistují žádné zkušenosti s podáváním steroidů a chemoterapie během léčby syndromu aktivace leukocytů vyvolaného oxidem arsenitým. Zkušenosti získané po uvedení na trh naznačují, že podobný syndrom může nastat u pacientů s jinými typy maligních onemocnění. Monitorování a léčbu těchto pacientů je třeba provádět postupem popsáným výše.

#### Abnormality v elektrokardiogramu (EKG)

Oxid arsenitý může způsobit prodloužení QT intervalu a kompletní atrioventrikulární blokádu. Prodloužení QT intervalu může vést k ventrikulární arytmii typu torsades de pointes, která může být fatální. Předchozí léčba antracykliny může zvýšit riziko prodloužení QT intervalu. Riziko vzniku torsades de pointes souvisí s mírou prodloužení QT intervalu, se souběžným podáváním léčivých přípravků prodloužujících QT interval (jako jsou antiarytmika tříd Ia a III (např. chinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid), antipsychotika (např. thioridazin), antidepressiva (např. amitriptylin), některé makrolidy (např. erythromycin), některá antihistaminika (např. terfenadin a astemizol), některá chinolonová antibiotika (např. sparfloxacin) a jiné jednotlivé léčivé přípravky, které prodloužují QT interval (např. cisaprid)), s anamnézou torsades de pointes, s dříve existujícím prodloužením QT intervalu, s městnavým srdečním selháním, s podáváním diuretik způsobujících úbytek draslíku, amfotericinu B nebo s jinými stavy, které ústí v hypokalemii nebo hypomagnezémii. V klinických studiích prováděných s pacienty s relabujícím/refrakterním onemocněním se u 40 % pacientů léčených oxidem arsenitým objevilo alespoň jednou prodloužení upraveného QT intervalu (QTc) přesahující 500 ms. Prodloužení QTc intervalu bylo pozorováno mezi prvním až pátým týdnem po infuzi oxidu arsenitého, s návratem k základní hodnotě do osmi týdnů po infuzi oxidu arsenitého. U jednoho pacienta (kterému bylo souběžně podáváno několik léčivých přípravků včetně amfotericinu B) se během indukční léčby relapsu APL oxidem arsenitým objevily asymptomatické torsades de pointes.

U nově diagnostikované APL vykazovalo při podávání oxidu arsenitého v kombinaci s ATRA (viz bod 4.8) 15,6 % pacientů prodloužení QTc intervalu. U jednoho nově diagnostikovaného pacienta byla indukční léčba ukončena z důvodu závažného prodloužení QTc intervalu a abnormalit elektrolytů v den 3 indukční léčby.

#### Doporučení pro monitorování EKG a elektrolytů

Před zahájením léčby oxidem arsenitým musí být provedeno 12svodové EKG a musí být vyhodnocena hladina elektrolytů v séru (draslík, vápník a hořčík) a kreatininu; stávající abnormality elektrolytů musejí být upraveny a pokud možno je třeba vysadit léčivé přípravky, které způsobují prodloužení QT intervalu. Srdeční činnost pacientů s rizikovými faktory prodloužení QTc intervalu nebo s rizikovými faktory pro torsades de pointes má být kontinuálně monitorována (pomocí EKG). Pokud je QTc interval delší než 500 ms, je třeba dokončit nápravná opatření a QTc interval musí být znovu vyhodnocen sérií EKG; pokud je to možné, lze si vyžádat radu specialisty, než se začne uvažovat o podání oxidu arsenitého. Během léčby oxidem arsenitým musejí být udržovány koncentrace draslíku nad 4 mEq/l a koncentrace hořčíku nad 1,8 mg/dl. Pacienti, u nichž absolutní hodnota QT intervalu přesáhne 500 ms, musejí být znovu vyšetřeni a je třeba neprodleně učinit opatření k úpravě souběžných rizikových faktorů, pokud tyto existují, přičemž je třeba zvážit rizika a přínosy pokračování nebo ukončení léčby oxidem arsenitým. Pokud dojde k synkopě, zrychlenému nebo nepravidelnému srdečnímu rytmu, je třeba pacienta hospitalizovat a průběžně sledovat, musejí být vyhodnoceny elektrolyty v séru a do té doby, než se QTc interval sníží na méně než 460 ms, než se upraví abnormality elektrolytů a než vymizí synkopa a nepravidelný srdeční rytmus, musí být léčba oxidem arsenitým dočasně přerušena. Po zotavení je třeba znovu zahájit léčbu v dávce, která odpovídá 50 % předchozí denní dávky. Pokud se prodloužení QTc intervalu znovu neprojeví během 7 dnů po obnovení léčby při snížené dávce, lze druhý týden znovu zahájit léčbu oxidem arsenitým v dávce 0,11 mg/kg tělesné hmotnosti a den. Pokud nedojde k prodloužení, lze denní dávku zvýšit zpět na 100 % původní dávky. Údaje o účinku oxidu arsenitého na QTc interval během infuze nejsou k dispozici. Elektrokardiogramy musejí být prováděny během indukce a konsolidace dvakrát týdně; u klinicky nestabilních pacientů pak častěji.

#### Hepatotoxicita (stupně 3 nebo vyšší)

Ve skupině pacientů nově diagnostikovaných s APL a ohrožených nízkým až středním rizikem se během indukční nebo konsolidační léčby oxidem arsenitým v kombinaci s ATRA (viz bod 4.8) u 63,2 % z nich projevíly hepatotoxické účinky stupně 3 nebo 4. Toxické účinky však odezněly po dočasném přerušení podávání oxidu arsenitého, ATRA nebo obou přípravků. Léčba oxidem arsenitým musí být ukončena před plánovaným koncem léčby vždy, když se zjistí hepatotoxicita 3. stupně nebo vyšší na základě obecných kritérií toxicity Národního ústavu pro rakovinu (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria). Jakmile koncentrace bilirubinu, SGOT a/nebo alkalické fosfatázy poklesne pod čtyřnásobek normálního horního limitu, je třeba znovu zahájit léčbu oxidem arsenitým v dávce odpovídající 50 % předchozí dávky podávané během prvních 7 dnů. Poté, pokud se předchozí toxicita znovu nezhorší, lze léčbu oxidem arsenitým opět zahájit v plné dávce. Pokud se hepatotoxicita projeví znovu, musí být léčba oxidem arsenitým trvale ukončena.

#### Úprava dávkování

Léčba oxidem arsenitým musí být dočasně přerušena před koncem léčebného cyklu kdykoliv, jakmile je zpozorován třetí nebo vyšší stupeň toxicity podle obecných kritérií toxicity Národního ústavu pro rakovinu (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) a pokud se předpokládá, že tato toxicita by mohla souviset s léčbou oxidem arsenitým (viz bod 4.2).

#### Laboratorní vyšetření

Hladiny elektrolytů a glukózy v krvi, vyšetření hematologických a renálních parametrů, parametrů koagulace a jaterní testy musejí být po dobu indukční fáze sledovány minimálně dvakrát týdně, u klinicky nestabilních pacientů pak častěji a minimálně jednou týdně po dobu konsolidační fáze.

#### Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici žádné údaje pro všechny skupiny poruch ledvin, je doporučeno dbát opatrnosti při užívání oxidu arsenitého u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Zkušenosti u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou nedostačující k rozhodnutí, zda je nutná úprava dávkování.

Používání oxidu arsenitého u dialyzovaných pacientů nebylo studováno.

#### Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici žádné údaje pro všechny skupiny jaterních poruch a při léčbě oxidem arsenitým se mohou projevit hepatotoxické účinky, je třeba při používání oxidu arsenitého u pacientů s jaterními poruchami dbát opatrnosti (viz bod 4.4 o hepatotoxicitě a bod 4.8). Zkušenosti u pacientů s těžkou poruchou funkce jater jsou nedostačující k rozhodnutí, zda je nutná úprava dávkování.

#### Starší populace

O využití oxidu arsenitého pro starší osoby existují jen omezené klinické údaje. U těchto osob je třeba zachovávat opatrnost.

#### Hyperleukocytóza

Léčba oxidem arsenitým u některých pacientů s relabující/refrakterní APL souvisela s rozvojem hyperleukocytózy ( $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ). Zdálo se, že neexistuje souvislost mezi základní hodnotou počtu leukocytů a rozvojem hyperleukocytózy ani korelace mezi výchozí hodnotou počtu leukocytů a nejvyšší hodnotou počtu leukocytů. Hyperleukocytóza nebyla nikdy léčena dodatečnou chemoterapií a vyřešila se při pokračování v léčbě oxidem arsenitým. Počty leukocytů během konsolidace nebyly tak vysoké jako během indukční léčby a pohybovaly se do  $10 \times 10^3/\mu\text{l}$ , s výjimkou jednoho pacienta, jehož počet leukocytů během konsolidace činil  $22 \times 10^3/\mu\text{l}$ . U dvaceti pacientů s relabující/refrakterní APL (50 %) se projevila leukocytóza, ovšem u všech těchto pacientů se počty leukocytů snižovaly nebo se normalizovaly do doby, kdy došlo k remisi kostní dřeně, a cytotoxická chemoterapie ani leukoferéza nebyly potřebné. U 35 ze 74 (47 %) pacientů nově diagnostikovaných s APL a ohrožených nízkým až středním rizikem se během indukční terapie vyvinula leukocytóza (viz bod 4.8). Všechny případy však byly úspěšně léčeny hydroxykarbamidem.

U pacientů s nově diagnostikovanou relabující/refrakterní APL, u kterých se po zahájení léčby vyvine chronická leukocytóza, je třeba podávat hydroxykarbamid. S podáváním hydroxykarbamidu v příslušné dávce je třeba pokračovat, aby byl zachován počet leukocytů  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ , a poté je nutné dávku postupně snižovat.

Tabulka 1 Doporučení pro zahájení léčby hydroxykarbamidem

Počet leukocytů	Hydroxykarbamid
$10-50 \times 10^3/\mu\text{l}$	500 mg čtyřikrát denně
$> 50 \times 10^3/\mu\text{l}$	1 000 mg čtyřikrát denně

#### Vznik druhotných primárních malignit

Léčivá látka přípravku Arsenic trioxide Mylan, oxid arsenitý, je lidský karcinogen. Sledujte, zda u pacientů nevznikají druhotné primární malignity.

#### Encefalopatie

Při léčbě oxidem arsenitým byly hlášeny případy encefalopatie. U pacientů s deficitem vitamínu B<sub>1</sub> byla po léčbě oxidem arsenitým hlášena Wernickeho encefalopatie. Po zahájení podávání oxidu arsenitého je třeba pečlivě sledovat, zda se u pacientů s rizikem vzniku nedostatku vitamínu B<sub>1</sub> neprojeví známky a symptomy encefalopatie. Některé případy se upravily po podání vitamínu B<sub>1</sub>.

#### Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyla prováděna žádná formální posouzení farmakokinetických interakcí mezi oxidem arsenitým a jinými léčivými přípravky.

##### Léčivé přípravky, o nichž je známo, že způsobují prodloužení QT/QTc intervalu, hypokalemii nebo hypomagnezemií

Prodloužení QT/QTc intervalu se během léčby oxidem arsenitým očekává, hlášeny byly také torsades de pointes a kompletní srdeční blokáda. U pacientů, kteří užívají nebo užívali léčivé přípravky, o nichž je známo, že způsobují hypokalemii nebo hypomagnezemií, jako jsou diuretika nebo amfotericin B, může být riziko torsades de pointes vyšší. Doporučuje se zvýšená opatrnost, pokud se Arsenic trioxide Mylan podává společně s jinými léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodloužují QT/QTc interval, jako jsou makrolidová antibiotika či antipsychotikum thioridazin, nebo s léčivými přípravky, o nichž je známo, že způsobují hypokalemii nebo hypomagnezemií. Další informace o léčivých látkách způsobujících prodloužení QT intervalu jsou uvedeny v bodu 4.4.

##### Léčivé přípravky, o nichž je známo, že mají hepatotoxické účinky

Při léčbě oxidem arsenitým se mohou projevit hepatotoxické účinky, a proto je třeba dbát opatrnosti při používání přípravku Arsenic trioxide Mylan společně s léčivými přípravky, o nichž je známo, že mají hepatotoxické účinky (viz body 4.4 a 4.8).

##### Další antileukemika

Vliv přípravku Arsenic trioxide Mylan na účinnost jiných antileukemik není znám.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Antikoncepce u mužů a žen

V důsledku rizika genotoxicity látek s obsahem arsenu (viz bod 5.3) musí ženy ve fertilním věku během léčby přípravkem Arsenic trioxide Mylan a po dobu 6 měsíců po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci.

Muži mají používat účinnou antikoncepci a mají být poučeni o tom, že během léčby přípravkem Arsenic trioxide Mylan a po dobu 3 měsíců po jejím ukončení nesmí zplodit dítě.

##### Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly, že oxid arsenitý má embryotoxické a teratogenní účinky (viz bod 5.3). Studie se u těhotných žen, užívajících přípravek Arsenic trioxide Mylan, neprováděly.

Pokud je tento léčivý přípravek užíván během těhotenství nebo pokud pacientka během jeho užívání otěhotní, musí být informována o možném poškození plodu.

##### Kojení

Arsen se vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možným závažným nežádoucím účinkům, které by mohl Arsenic trioxide Mylan vyvolat u kojených dětí, musí být kojení přerušeno před podáváním, v průběhu léčby a po dobu dvou týdnů po poslední dávce.

##### Fertilita

S přípravkem Arsenic trioxide Mylan nebyly provedeny žádné klinické ani neklinické studie fertility.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Arsenic trioxide Mylan nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky spojené s CTC stupněm 3 a 4 se v klinických studiích vyskytly u 37 % pacientů s refrakterní/relabující APL. Nejčastěji hlášené reakce byly: hyperglykémie, hypokalemie, neutropenie a zvýšené hodnoty alaninaminotransferázy (ALT). Leukocytóza se vyskytla u 50 % pacientů trpících refrakterní/relabující APL; byla stanovena na základě hematologického posouzení.

Závažné nežádoucí účinky byly u populace s refrakterní/relabující APL časté (1-10 %) a nikoliv neočekávané. Tyto závažné nežádoucí účinky přičítané oxidu arsenitému zahrnovaly diferenciální syndrom APL (3), leukocytózu (3), prodloužený QT interval (4, 1 včetně torsades de pointes), atriální fibrilaci/síňový flutter (1), hyperglykémii (2) a řadu různých závažných nežádoucích účinků souvisejících s krvácením, infekcemi, bolestmi, průjmy a nauzeou.

Nežádoucí účinky vyžadující naléhavou léčbu měly u pacientů s refrakterní/relabující APL obecně tendenci v průběhu času ustupovat, snad proto, že došlo ke zmírnění vlastního chorobného procesu. Pacienti měli tendenci snášet konsolidaci a udržovací léčbu s nižší toxicitou než během indukce. To je pravděpodobně dáno zavádějícími nežádoucími účinky vlivem nekontrolovaného chorobného procesu na počátku léčby a vlivem velkého množství souběžně podávaných léčivých přípravků potřebných pro zvládnutí symptomů a morbidity.

Ve fázi 3, multicentrické, noninferiorní studie srovnávající kyselinu all-*trans*retinovou (ATRA) s chemoterapií a ATRA s oxidem arsenitým u nově diagnostikovaných pacientů s APL s nízkým až středním rizikem (studie APL0406; viz také bod 5.1), byly pozorovány závažné nežádoucí účinky včetně jaterní toxicity, trombocytopenie, neutropenie a prodloužení QTc intervalu u pacientů léčených oxidem arsenitým.

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny ve studii APL0406 u nově diagnostikovaných pacientů a v klinických studiích a/nebo postmarketingovém sledování u pacientů s relabující/refrakterní APL. Nežádoucí účinky jsou řazeny v tabulce 2 dle databáze MedDRA s preferencí termínů podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu během klinických studií s 52 pacienty s refrakterní/relabující APL. Frekvence je definována následovně: (velmi časté  $\geq 1/10$ ), (časté  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), (méně časté  $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2

	Všechny stupně	Stupně $\geq 3$
<b>Infekce a infestace</b>		
Herpes zoster	Časté	Není známo
Sepse	Není známo	Není známo
Pneumonie	Není známo	Není známo
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>		
Febrilní neutropenie	Časté	Časté
Leukocytóza	Časté	Časté
Neutropenie	Časté	Časté
Pancytopenie	Časté	Časté
Trombocytopenie	Časté	Časté
Anémie	Časté	Není známo
Leukopenie	Není známo	Není známo
Lymfopenie	Není známo	Není známo



	Všechny stupně	Stupně ≥ 3
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		
Hyperglykémie	Velmi časté	Velmi časté
Hypokalemie	Velmi časté	Velmi časté
Hypomagnezemie	Velmi časté	Časté
Hypernatremie	Časté	Časté
Ketoacidóza	Časté	Časté
Hypermagnezemie	Časté	Není známo
Dehydratace	Není známo	Není známo
Retence tekutin	Není známo	Není známo
<b>Psychiatrické poruchy</b>		
Stav zmatenosti	Není známo	Není známo
<b>Poruchy nervového systému</b>		
Parestezie	Velmi časté	Časté
Závrať	Velmi časté	Není známo
Bolest hlavy	Velmi časté	Není známo
Konvulze	Časté	Není známo
Encefalopatie, Wernickeho encefalopatie	Není známo	Není známo
<b>Poruchy oka</b>		
Rozmazané vidění	Časté	Není známo
<b>Srdeční poruchy</b>		
Tachykardie	Velmi časté	Časté
Perikardialní výpotek	Časté	Časté
Ventrikulární extrasystoly	Časté	Není známo
Srdeční selhání	Není známo	Není známo
Ventrikulární tachykardie	Není známo	Není známo
<b>Cévní poruchy</b>		
Vaskulitida	Časté	Časté
Hypotenze	Časté	Není známo
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		
Diferenciační syndrom	Velmi časté	Velmi časté
Dyspnoe	Velmi časté	Časté
Hypoxie	Časté	Časté
Pleurální výpotek	Časté	Časté
Pleuritická bolest	Časté	Časté
Plicní alveolární hemoragie	Časté	Časté
Pneumonitida	Není známo	Není známo
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		
Průjem	Velmi časté	Časté
Zvracení	Velmi časté	Není známo
Nauzea	Velmi časté	Není známo
Abdominální bolest	Časté	Časté
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		
Pruritus	Velmi časté	Není známo
Vyrážka	Velmi časté	Není známo
Erytém	Časté	Časté
Otok obličeje	Časté	Není známo

	Všechny stupně	Stupně ≥ 3
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		
Myalgie	Velmi časté	Časté
Artralgie	Časté	Časté
Bolest kostí	Časté	Časté
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		
Renální selhání	Časté	Není známo
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		
Pyrexie	Velmi časté	Časté
Bolest	Velmi časté	Časté
Únava	Velmi časté	Není známo
Edém	Velmi časté	Není známo
Bolest na hrudi	Časté	Časté
Zimnice	Časté	Není známo
<b>Vyšetření</b>		
Zvýšení alaninaminotransferázy	Velmi časté	Časté
Zvýšení aspartátaminotransferázy	Velmi časté	Časté
Prodloužení QT intervalu na EKG	Velmi časté	Časté
Hyperbilirubinemie	Časté	Časté
Zvýšení hladiny kreatininu v krvi	Časté	Není známo
Zvýšení tělesné hmotnosti	Časté	Není známo
Zvýšené hladiny gamaglutamyltransferázy*	Není známo*	Není známo*

\*Ve studii CALGB C9710 byly zvýšené hladiny GGT stupně ≥ 3 nahlášeny u 2 pacientů z 200, kterým byly podány konsolidační cykly oxidu arsenitého (cyklus 1 a cyklus 2) a u žádného v kontrolním rameni.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Diferenciační syndrom*

Během léčby oxidem arsenitým mělo 14 z 52 pacientů ve studiích APL s relabujícími pacienty jeden či několik symptomů diferenciačního syndromu APL, pro něž je typická horečka, dušnost, zvýšení tělesné hmotnosti, plicní infiltráty a pleurální nebo perikardiální výpotky, s leukocytózou nebo bez ní (viz bod 4.4). Celkem 27 pacientů mělo během indukce leukocytózu (počet leukocytů  $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), u čtyř z nich hodnoty přesahovaly 100 000/ $\mu\text{l}$ . Výchozí hodnota počtu leukocytů nekorelovala s rozvojem leukocytózy ve studii a počty leukocytů během konsolidační léčby nebyly tak vysoké jako v průběhu indukce. V těchto studiích nebyla leukocytóza léčena chemoterapeutiky. Léčivé přípravky, které se používají pro snížení počtu leukocytů, jsou často příčinou exacerbace toxicit souvisejících s leukocytózou, přičemž žádný standardní postup se neukázal jako účinný. Jeden pacient léčený v rámci zvláštní léčby z humanitních důvodů (compassionate use program) zemřel na cévní mozkovou příhodu, jejíž příčinou byla leukocytóza, následující po léčbě chemoterapeutiky ke snížení počtu leukocytů. Doporučeným postupem je pozorování a intervence jen ve vybraných případech.

V pivotních studiích s relabujícími pacienty byla mortalita, jejíž příčinou bylo krvácení vlivem diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC - disseminated intravascular coagulation), velmi častá (> 10 %), což odpovídá mortalitě v rané fázi tak, jak je uváděna v literatuře.

U pacientů nově diagnostikovaných s APL ohrožených nízkým až středním rizikem byl zjištěn diferenciační syndrom v 19 % případů, a to včetně 5 těžkých případů.

Zkušenosti získané po uvedení přípravku na trh ukazují, že diferenciační syndrom, podobně jako syndrom kyseliny retinové, byl hlášen rovněž při léčbě jiných malignit, a ne pouze při léčbě APL oxidem arsenitým.

### *Prodloužení QT intervalu*

Oxid arsenitý může vyvolat prodloužení QT intervalu (viz bod 4.4). Prodloužení QT intervalu může vést k ventrikulární arytmii typu torsades de pointes, která může být fatální. Riziko vzniku torsades de pointes souvisí s mírou prodloužení QT intervalu, se souběžným podáváním léčivých přípravků, které prodloužují QT interval, s anamnézou torsades de pointes, s dříve existujícím prodloužením QT intervalu, s městnavým srdečním selháním, s podáváním diuretik způsobujících úbytek draslíku nebo s jinými stavy, které ústí v hypokalemii nebo hypomagnezémii. Jedna pacientka (které bylo souběžně podáváno několik léčivých přípravků, včetně amfotericinu B) měla asymptomatické torsades de pointes během indukční léčby relabující APL oxidem arsenitým. Do konsolidace přešla bez dalšího důkazu prodloužení QT intervalu.

U pacientů nově diagnostikovaných s APL ohrožených nízkým až středním rizikem bylo zjištěno prodloužení QTc intervalu v 15,6 % případů. U jednoho pacienta byla 3. den ukončena indukční léčba z důvodu závažného prodloužení QTc intervalu a abnormalit elektrolytů.

### *Periferní neuropatie*

Periferní neuropatie, pro niž je typická parestézie/dysestezie, je častým a dobře známým účinkem přítomnosti arsenu v okolním prostředí. Pouze dva pacienti s relabující/refrakterní APL předčasně ukončili léčbu kvůli tomuto nežádoucímu účinku a jednomu z nich byl dále podáván dodatečně oxid arsenitý podle následného protokolu. U 44 % pacientů s relabující/refrakterní APL se objevily symptomy, které lze spojovat s neuropatií; většinou byly lehké až středně těžké a po ukončení léčby oxidem arsenitým byly reverzibilní.

### *Hepatotoxicita (stupně 3-4)*

U 63,2 % pacientů nově diagnostikovaných s APL ohrožených nízkým až středním rizikem se během indukční nebo konsolidační léčby oxidem arsenitým v kombinaci s ATRA vyskytly hepatotoxické účinky stupně 3 nebo 4. Toxické účinky však odezněly při dočasném přerušení podávání oxidu arsenitého, ATRA nebo obou přípravků (viz bod 4.4).

### *Hematologická a gastrointestinální toxicita*

U pacientů nově diagnostikovaných s APL ohrožených nízkým až středním rizikem se projevila gastrointestinální toxicita, neutropenie stupně 3-4 a trombocytopenie stupně 3 nebo 4, tyto stavy však byly 2,2krát méně časté u pacientů léčených oxidem arsenitým v kombinaci s ATRA ve srovnání s pacienty léčenými ATRA + chemoterapií.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinnů uvedeného v [Dodatku V](#)**.

## **4.9 Předávkování**

Pokud se objeví příznaky, které ukazují na závažnou akutní otravu arsenem (např. konvulze, svalová slabost a zmatenost), je třeba přípravek Arsenic trioxide Mylan neprodleně vysadit a lze zvážit možnost chelátové léčby penicilaminem v dávce  $\leq 1$  g za den. Pro určení délky léčby penicilaminem je třeba vzít v úvahu laboratorní hodnoty arzenu v moči. Pro pacienty, kteří nemohou užívat perorální léčivé přípravky, lze zvážit použití dimerkaprolu v dávce 3 mg/kg podávaného intramuskulárně každé čtyři hodiny, dokud neodezní veškerá toxicita, která pacienta bezprostředně ohrožuje na životě. Poté je možné podávat penicilamin v dávce  $\leq 1$  g denně. V případě koagulopatie se doporučuje perorálně podávat chelatační činidlo sukčimer nebo kyselinu dimerkaptogantarovou (DCI) 10 mg/kg nebo 350 mg/m<sup>2</sup> každých osm hodin během pěti dnů a potom každých 12 hodin po dobu dvou týdnů. Pro pacienty se závažným akutním předávkováním arsenem je třeba zvážit možnost použití dialýzy.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná cytostatika, ATC kód: L01XX27

#### Mechanismus účinku

Mechanismus účinku přípravku Arsenic trioxide Mylan není zcela znám. Oxid arsenitý vyvolává změny v morfologii a fragmentaci deoxyribonukleové kyseliny (DNA), což je typické pro apoptózu buněk humánní promyelocytární leukemie NB4 *in vitro*. Oxid arsenitý dále způsobuje poškození nebo degradaci fúzního proteinu promyelocytární leukemie / alfa receptoru kyseliny retinové (PML/RAR alfa).

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### Nově diagnostikovaní pacienti s APL, kteří nejsou ohroženi vysokým rizikem

Oxid arsenitý byl studován u 77 nově diagnostikovaných pacientů s APL ohrožených nízkým až středním rizikem v kontrolované, randomizované klinické studii noninferiority fáze 3, která srovnávala účinnost a bezpečnost oxidu arsenitého v kombinaci s kyselinou all-*trans*retinovou (ATRA) s účinností a bezpečností ATRA v kombinaci s chemoterapií (např. idarubicin a mitoxantron) (studie APL0406). Do studie byli zařazeni pacienti s nově diagnostikovanou APL potvrzenou přítomností t(15; 17), PML-RAR $\alpha$  metodou RT-PCR či mikrogranulární distribucí PML v buněčném jádře v leukemických buňkách. K dispozici nejsou žádné údaje o pacientech s variantními translokacemi, jako je t(11;17) (PLZF/RAR $\alpha$ ). Ze studie byli vyloučeni pacienti s významnými arytmiemi, abnormalitami EKG (vrozený syndrom dlouhého QT intervalu, významná ventrikulární či atriální tachyarytmie v současnosti nebo v anamnéze, klinicky významná klidová bradykardie (< 50 úderů za minutu), QTc > 450 ms při screeningovém EKG, blokáda pravého raménka plus levý přední hemiblok, bifascikulární blok) nebo neuropatií. Pacienti v léčebné skupině s přípravkem ATRA + oxidem arsenitým obdrželi perorálně ATRA v dávce 45 mg/m<sup>2</sup> denně a intravenózně oxid arsenitý v dávce 0,15 mg/kg denně do dosažení kompletní remise. Během konsolidace byla ATRA podávána ve stejné dávce po dobu 2 týdnů s přerušením v délce 2 týdny, celkem v 7 cyklech. Oxid arsenitý byl aplikován ve stejné dávce 5 dnů v týdnu po 4 týdny s přerušením v délce 4 týdnů, a to celkem ve 4 cyklech. Pacienti v léčebné skupině s ATRA a chemoterapií obdrželi intravenózně idarubicin v dávce 12 mg/m<sup>2</sup> ve dny 2, 4, 6 a 8 a perorálně ATRA v dávce 45 mg/m<sup>2</sup> denně až do dosažení kompletní remise. Během konsolidace byl pacientům podáván idarubicin v dávce 5 mg/m<sup>2</sup> ve dny 1 až 4 a ATRA v dávce 45 mg/m<sup>2</sup> denně po dobu 15 dnů. Poté jim byl intravenózně aplikován mitoxantron v dávce 10 mg/m<sup>2</sup> ve dny 1 až 5 a znovu ATRA v dávce 45 mg/m<sup>2</sup> denně po dobu 15 dnů, a nakonec jednorázová dávka idarubicinu 12 mg/m<sup>2</sup> a ATRA v dávce 45 mg/m<sup>2</sup> denně po dobu 15 dnů. Každý cyklus konsolidace byl zahájen při hematologickém zotavení z předchozího cyklu, definovaném jako absolutní počet neutrofilů > 1,5 × 10<sup>9</sup>/l a trombocytů > 100 × 10<sup>9</sup>/l. Pacienti v léčebné skupině ATRA + chemoterapie též podstoupili udržovací léčbu až po dobu 2 let, která sestávala z perorálně podávaného 6-merkaptopurinu v dávce 50 mg/m<sup>2</sup> denně, intramuskulárně podávaného methotrexátu v dávce 15 mg/m<sup>2</sup> týdně a ATRA v dávce 45 mg/m<sup>2</sup> denně po dobu 15 dnů jednou za 3 měsíce.

Klíčové výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 3 níže:

Tabulka 3

Cílový parametr	ATRA + oxid arsenitý (n = 77) [%]	ATRA + chemoterapie (n = 79) [%]	Interval spolehlivosti (CI)	P-hodnota
2letá doba přežití bez příhod (EFS)	97	86	95% CI pro rozdíl, 2-22 procentních bodů	p < 0,001 pro noninferioritu p = 0,02 pro superioritu ATRA + oxid arsenitý
Kompletní hematologická remise (HCR)	100	95		p = 0,12
2letá doba celkového přežití (OS)	99	91		p = 0,02
2letá doba přežití bez nemoci (DFS)	97	90		p = 0,11
2letá kumulativní incidence relapsu (CIR)	1	6		p = 0,24

APL = akutní promyelocytární leukemie; ATRA = kyselina all-transretinová

#### Relabující/refrakterní APL

Oxid arsenitý byl studován u 52 pacientů s APL, kteří byli předtím léčeni antracyklinem a retinoidy, a to ve dvou otevřených, jednoduchých nekomparativních studiích. V jednom případě se jednalo o klinickou studii jednoho řešitele (n = 12) a v druhém případě o multicentrickou studii, která se konala v devíti institucích (n = 40). Pacienti v první studii dostávali střední dávku oxidu arsenitého 0,16 mg/kg/den (rozmezí od 0,06 do 0,20 mg/kg/den) a pacienti zařazení do multicentrické studie dostávali fixní dávku 0,15 mg/kg/den. Oxid arsenitý byl podáván intravenózně po dobu jedné až dvou hodin až do doby, kdy byla kostní dřeň oproštěna od leukemických buněk, maximálně však po dobu 60 dnů. Pacienti s kompletní remisí dostali v rámci konsolidační léčby oxidem arsenitým dalších 25 dávek v pětitydenním období. Konsolidační léčba byla zahájena 6 týdnů (rozmezí 3-8) po indukci ve studii konané v rámci jedné instituce a 4 týdny (rozmezí 3-6) po indukci v multicentrické studii. Kompletní remise byla definována jako absence viditelných leukemických buněk v kostní dřeni a periferní obnova trombocytů a leukocytů.

Pacienti ve studii konané v jediném místě hodnocení relabovali po 1-6 předchozích léčebných režimech a dva pacienti relabovali po transplantaci kmenových buněk. Pacienti v multicentrické studii relabovali po 1-4 předchozích léčebných režimech a 5 pacientů relabovalo po transplantaci kmenových buněk. Střední věk ve studii konané v jediném místě hodnocení činil 33 let (věkové rozmezí 9 až 75 let). Střední věk v multicentrické studii činil 40 let (věkové rozmezí 5 až 73 let).

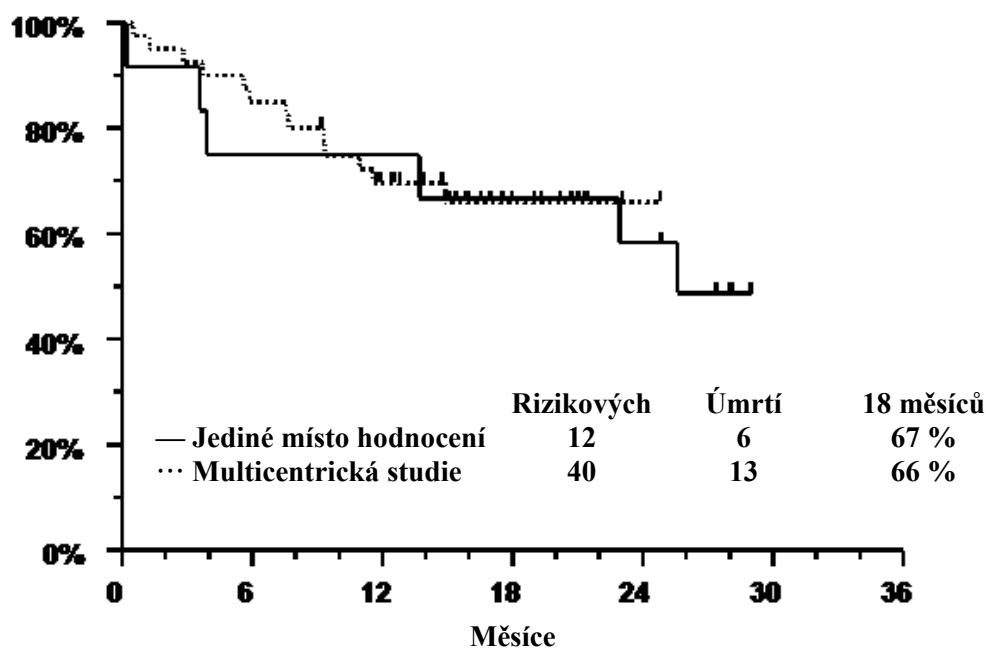
Přehled výsledků je uveden v následující tabulce 4:

Tabulka 4

	Studie v jediném místě hodnocení n = 12	Multicentrická studie n = 40
Dávka oxidu arsenitého v mg/kg/den (medián, rozmezí)	0,16 (0,06-0,20)	0,15
Kompletní remise	11 (92 %)	34 (85 %)
<b>Doba, než došlo k remisi kostní dřeně (medián)</b>	32 dnů	35 dnů
<b>Doba, než došlo ke kompletní remisi (medián)</b>	54 dnů	59 dnů
Přežití po 18 měsících	67 %	66 %

Do studie konané v jediném místě hodnocení byli zařazeni dva pediatričtí pacienti (do 18 let věku), u obou došlo ke kompletní remisi. Do multicentrické studie bylo zařazeno pět pediatrických pacientů (do 18 let věku), u tří z nich došlo ke kompletní remisi. Nebyly léčeny žádné děti do pěti let věku.

V rámci následné léčby po konsolidaci dostávalo sedm pacientů ve studii konané v jediném místě hodnocení a 18 pacientů v multicentrické studii další udržovací léčbu oxidem arsenitým. Tři pacienti ze studie v jediném místě hodnocení a 15 pacientů z multicentrické studie podstoupili po ukončení léčby oxidem arsenitým transplantaci kmenových buněk. Kaplan-Meierův medián trvání kompletní remise ve studii konané v jediném místě hodnocení činil 14 měsíců, v multicentrické studii jej nebylo dosaženo. Při poslední kontrole žilo šest z 12 pacientů ze studie konané v jediném místě hodnocení, střední doba následné péče představovala 28 měsíců (rozmezí 25 až 29). V multicentrické studii žilo 27 pacientů ze 40 se střední dobou následné péče 16 měsíců (rozmezí 9 až 25). Kaplan-Meierovy odhady přežití po 18 měsících u obou studií jsou uvedeny níže.



Cytogenetické potvrzení konverze k normálnímu genotypu a detekce konverze PML/RAR $\alpha$  k normálu pomocí reverzní transkriptázové - polymerázové řetězové reakce (RT-PCR) jsou uvedeny v tabulce 5 níže.

## Cytogenetika po léčbě oxidem arsenitým

Tabulka 5

	<b>Pilotní studie v jediném místě hodnocení n s kompletní remisí = 11</b>	<b>Multicentrická studie n s kompletní remisí = 34</b>
Konvenční cytogenetika [t(15;17)]		
<b>Neprovedena</b>	8 (73 %)	31 (91 %)
<b>Provedena</b>	1 (9 %)	0 %
<b>Nehodnotitelná</b>	2 (18 %)	3 (9 %)
RT-PCR u PML/ RAR $\alpha$		
<b>Negativní</b>	8 (73 %)	27 (79 %)
<b>Pozitivní</b>	3 (27 %)	4 (12 %)
<b>Nehodnotitelné</b>	0	3 (9 %)

Odpovědi byly patrné ve všech zkoumaných věkových skupinách pohybujících se od 6 do 75 let. Poměr odpovědí byl u obou pohlaví obdobný. Zkušenosti s účinky oxidu arsenitého u variantní APL obsahující chromozomální translokace t(11;17) a t(5;17) neexistují.

### Pediatrická populace

Zkušenosti u dětí jsou limitované. Ze 7 pacientů do 18 let věku (rozmezí 5 až 16 let) léčených oxidem arsenitým v doporučené dávce 0,15 mg/kg/den 5 pacientů dosáhlo kompletní odpovědi (viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Anorganická lyofilizovaná forma oxidu arsenitého při vložení do roztoku okamžitě tvoří kyselinu arsenitou (As<sup>III</sup>) jako produkt hydrolyzy. As<sup>III</sup> je farmakologicky aktivní forma oxidu arsenitého.

### Distribuce

Distribuční objem (Vd) pro As<sup>III</sup> je velký (> 400 l) a indikuje tak značnou distribuci do tkání se zanedbatelnými proteinovými vazbami. Vd je také závislé na hmotnosti, narůstá s nárůstem tělesné hmotnosti. Všechny oxid arsenitý se ukládá hlavně v játrech, ledvinách a srdci. V menší míře pak v plicích, vlasech a nehtech.

### Biotransformace

Metabolismus oxidu arsenitého zahrnuje oxidaci kyseliny arsenité (As<sup>III</sup>), aktivní formy oxidu arsenitého, na kyselinu arseničnou (As<sup>V</sup>) stejně jako oxidativní metylaci na kyselinu monomethylarseničnou (MMA<sup>V</sup>) a kyselinu dimethylarseničnou (DMA<sup>V</sup>) methyltransferázami, především v játrech. Pětimocné metabolity, MMA<sup>V</sup> a DMA<sup>V</sup>, se objevují v plazmě pomalu (přibližně 10-24 hodin po prvním podání oxidu arsenitého), ale vzhledem k jejich delšímu poločasu se více kumulují po opakovaném podávání než As<sup>III</sup>. Rozsah kumulace těchto metabolitů je závislý na dávkovacím režimu. Přibližná kumulace po opakovaném podávání se pohybuje od 1,4násobku do 8násobku v porovnání s jednorázovým podáním. Hladina As<sup>V</sup> v plazmě je relativně nízká.

Enzymatické studie *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy prokázaly, že oxid arsenitý nevykazuje inhibiční působení na substrát hlavních enzymů cytochromu P450, jako je 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Nepředpokládá se, že léčivé přípravky, které jsou substráty pro tyto enzymy P450, interagují s přípravkem Arsenic trioxide Mylan.

### Eliminace

Přibližně 15 % podané dávky přípravku Arsenic trioxide Mylan je vyloučeno močí v nezměněné formě jako As<sup>III</sup>. Methylované metabolity As<sup>III</sup> (MMA<sup>V</sup>, DMA<sup>V</sup>) jsou vylučovány primárně močí. Plazmatická koncentrace As<sup>III</sup> se snižuje z nejvyšších plazmatických koncentrací dvoufázově s průměrným terminálním eliminačním poločasem 10-14 hodin. Celková clearance As<sup>III</sup> v rozmezí jednorázových dávek od 7 do 32 mg (podávané 0,15 mg/kg) je 49 l/h a renální clearance je 9 l/h.

Clearance není závislá na tělesné hmotnosti člověka nebo na podané dávce pro studované dávkovací rozmezí. Očekávané průměrné terminální poločasy eliminace metabolitů MMA<sup>V</sup> a DMA<sup>V</sup> jsou 32 hodin a 70 hodin (v tomto pořadí).

#### Porucha funkce ledvin

Plazmatická clearance As<sup>V</sup> nebyla změněna u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50-80 ml/min) nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30-49 ml/min). Plazmatická clearance As<sup>III</sup> u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu menší než 30 ml/min) byla o 40 % nižší v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (viz bod 4.4).

Systémová expozice MMA<sup>V</sup> a DMA<sup>V</sup> má sklon k tomu být větší u pacientů s poruchou funkce ledvin; klinický následek je neznámý, ale nebyla zaznamenána žádná zvýšená toxicita.

#### Porucha funkce jater

Farmakokinetické údaje u pacientů s hepatocelulárním karcinomem, kteří mají lehkou až středně těžkou poruchu funkce jater, indikují, že As<sup>III</sup> nebo As<sup>V</sup> se nekumulují po infuzích podávaných dvakrát týdně. Nebyla pozorována žádná jasná tendence ke zvýšení systémové expozice As<sup>III</sup>, As<sup>V</sup>, MMA<sup>V</sup> nebo DMA<sup>V</sup> se snižujícím se stupněm jaterní funkce, jak bylo stanoveno pomocí na dávce normalizované (mg na dávku) AUC.

#### Linearita/nelinearita

V celém rozsahu jednorázového podávání dávek od 7 do 32 mg (podávané 0,15 mg/kg) se systémová expozice (AUC) zdá být lineární. Pokles z nejvyšších koncentrací As<sup>III</sup> v plazmě probíhá dvoufázovým způsobem a je charakterizován úvodní rychlou distribuční fází, která je následována pomalejší terminální eliminační fází. Po podávání 0,15 mg/kg denně (n = 6) nebo dvakrát týdně (n = 3) byla v porovnání s jednorázovou infuzí pozorována přibližně dvojnásobná kumulace As<sup>III</sup>. Tato kumulace byla mírně vyšší, než se očekávalo na základě výsledků jednorázového podání.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Omezené studie reprodukční toxicity oxidu arsenitého na zvířatech poukazují na embryotoxicitu a teratogenitu (defekty nervové trubice, anoftalmie a mikroftalmie) při podávání dávek 1-10násobných oproti doporučené klinické dávce (mg/m<sup>2</sup>). Studie fertility nebyly u přípravku Arsenic trioxide Mylan prováděny. Sloučeniny arsenu vyvolávají chromozomální aberace a morfologické změny savčích buněk *in vitro* a *in vivo*. Nebyly uskutečněny žádné formální studie kancerogenity oxidu arsenitého. Oxid arsenitý i jiné anorganické sloučeniny arsenu jsou ovšem známy jako lidské karcinogeny.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Hydroxid sodný  
Koncentrovaná kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### Neotevřená injekční lahvička

3 roky



#### Po prvním otevření

Přípravek musí být použit okamžitě.

#### Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla stanovena na 30 dní při teplotě 15-25 °C a 30 dní při teplotě 2-8 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2-8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička z čirého skla třídy I uzavřená bromobutylovou zátkou a hliníkovým odtrhovacím víčkem obsahující 10 ml koncentráту. Balení obsahuje 1 nebo 10 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

#### Jak se Arsenic trioxide Mylan připravuje

Po celou dobu manipulace s přípravkem Arsenic trioxide Mylan je třeba přísně dodržovat aseptický postup, neboť není přítomna žádná konzervační látka.

Arsenic trioxide Mylan se musí naředit 100 až 250 ml injekčního roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%) nebo injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), a to bezprostředně po vynětí z injekční lahvičky.

Arsenic trioxide Mylan nesmí být mísen ani souběžně podáván v jedné intravenózní soupravě s jinými léčivými přípravky.

Naředěný roztok musí být čirý a bezbarvý. Veškeré parenterální roztoky musejí být před podáním vizuálně zkontrolovány, zda neobsahují částice či nežádoucí zabarvení. Pokud roztok obsahuje cizorodé částice, nepoužívejte jej.

#### Správný postup likvidace

Přípravek Arsenic trioxide Mylan je určen pouze k jednorázovému použití a jakékoliv nepoužité zbytky v jednotlivých injekčních lahvičkách musejí být vhodným způsobem zlikvidovány. Neuchovávejte žádné zbytky pro pozdější podání.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek, jakýkoliv materiál, který přišel do kontaktu s přípravkem, nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/20/1427/001

EU/1/20/1427/002

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 01. Dubna 2020

Datum posledního prodloužení registrace: {DD. měsíc RRRR}

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH  
Pfaffenrieder Straße 5  
82515 Wolfratshausen  
Německo

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok  
arseni trioxidum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje arseni trioxidum 1 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje: hydroxid sodný, koncentrovanou kyselinu chlorovodíkovou (k úpravě pH) a vodu pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok.

1 injekční lahvička  
10 injekčních lahviček

10 mg/10 ml

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění  
Pouze k jednorázovému použití.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický: zacházejte opatrně.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

Použitelnost naředeného přípravku je uvedena v příbalové informaci.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublín 13  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/20/1427/001 1 injekční lahvička  
EU/1/20/1427/002 10 injekčních lahviček

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.



**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml sterilní koncentrát  
arseni trioxidum  
i.v. podání po naředění

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

10 mg/10 ml

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok** arseni trioxidum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci:**

1. Co je přípravek Arsenic trioxide Mylan a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Arsenic trioxide Mylan podán
3. Jak se přípravek Arsenic trioxide Mylan používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Arsenic trioxide Mylan uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Arsenic trioxide Mylan a k čemu se používá**

Arsenic trioxide Mylan se používá u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou akutní promyelocytární leukémií (APL) ohrožených nízkým až středním rizikem a u dospělých pacientů, u nichž jiné způsoby léčby této choroby nebyly úspěšné. APL představuje ojedinělý typ myeloidní leukémie, nemoci, při níž se vyskytují abnormální bílé krvinky, abnormální krvácení a modřiny.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Arsenic trioxide Mylan podán**

Arsenic trioxide Mylan se musí podávat pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou akutních leukemií.

#### **Přípravek Arsenic trioxide Mylan Vám nesmí být podán**

Jestliže jste alergický(á) na oxid arsenitý nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

#### **Upozornění a opatření**

Před tím, než Vám bude přípravek Arsenic trioxide Mylan podán, se musíte poradit se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže

- máte poruchu funkce ledvin,
- máte jakékoli problémy s játry.

Lékař provede následující opatření:

- Před podáním první dávky přípravku Arsenic trioxide Mylan Vám bude vyšetřena krev, aby se zkontrolovaly hladiny draslíku, hořčíku, vápníku a kreatininu.
- Před podáním první dávky je třeba, aby Vám byl proveden elektrický záznam činnosti srdce (elektrokardiogram, EKG).
- Krevní testy (draslík, hořčík, vápník a testy funkce jater) mají být v průběhu léčby přípravkem Arsenic trioxide Mylan opakovány.
- Dále Vám bude dvakrát týdně natočen elektrokardiogram.
- Pokud se u Vás vyskytuje riziko abnormálního srdečního rytmu určitého typu (např. torsades de pointes nebo prodloužení QTc intervalu), bude Vaše srdce sledováno nepřetržitě.

- Lékař může během léčby a po léčbě sledovat Váš zdravotní stav, protože oxid arsenitý, který je léčivou látkou přípravku Arsenic trioxide Mylan, může způsobit jiné druhy nádorových onemocnění. Je nutné, abyste svému lékaři při každé návštěvě oznámil(a) jakékoli nové a výjimečné příznaky a okolnosti.
- Pokud u Vás existuje riziko vzniku nedostatku vitamínu B<sub>1</sub>, bude lékař sledovat Vaše poznávací a pohybové schopnosti.

### **Děti a dospívající**

Přípravek Arsenic trioxide Mylan se nedoporučuje dětem a dospívajícím do 18 let.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Arsenic trioxide Mylan**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Informujte svého lékaře zejména

- pokud užíváte některý typ léků, které mohou vyvolat změnu srdečního rytmu. Mezi ně patří:
    - některé typy antiarytmik (léčivé přípravky používané ke korekci nepravidelného srdečního rytmu, např. chinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid)
    - přípravky určené k léčbě psychóz (ztráta kontaktu s realitou, např. thioridazin)
    - přípravky určené k léčbě deprese (např. amitriptylin)
    - některé typy přípravků určených k léčbě bakteriálních infekcí (např. erythromycin a sparfloxacin)
    - některé přípravky určené k léčbě alergií, jako je senná rýma, nazývané antihistaminika (např. terfenadin a astemizol)
    - jakékoli léčivé přípravky, které způsobují snížení hladiny hořčiku nebo draslíku v krvi (např. amfotericin B)
    - cisaprid (léčivý přípravek používaný pro úlevu od určitých žaludečních potíží).
- Nepříznivý účinek těchto léků na srdeční rytmus se může vlivem přípravku Arsenic trioxide Mylan zvýšit. Nezapomeňte svého lékaře informovat o všech lécích, které užíváte.
- nebo pokud užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) jakékoli léky, které mohou ovlivňovat játra. Jestliže si nejste jistý(á), ukažte lahvičku nebo balení svému lékaři.

### **Přípravek Arsenic trioxide Mylan s jídlem a pitím**

Při léčbě přípravkem Arsenic trioxide Mylan není zapotřebí dodržovat žádná omezení v jídle či pití.

### **Těhotenství**

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Arsenic trioxide Mylan může poškodit plod, pokud jej užívá těhotná žena.

Pokud byste mohla otěhotnět, musíte v průběhu léčby a po dobu 6 měsíců po ukončení léčby přípravkem Arsenic trioxide Mylan používat účinnou antikoncepci.

Pokud jste těhotná nebo pokud otěhotníte v průběhu léčby přípravkem Arsenic trioxide Mylan, musíte se poradit se svým lékařem.

I muži mají během léčby používat účinnou antikoncepci a mají být poučeni o tom, že během léčby a po dobu 3 měsíců po jejím ukončení nesmí zplodit dítě.

### **Kojení**

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Arsen přítomný v přípravku Arsenic trioxide Mylan přechází do mateřského mléka.

Vzhledem k tomu, že by přípravek Arsenic trioxide Mylan mohl kojeným dětem ublížit, během léčby a po dobu dvou týdnů po poslední dávce přípravku Arsenic trioxide Mylan nekojte.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Předpokládá se, že přípravek Arsenic trioxide Mylan nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Pokud u Vás po injekci přípravku Arsenic trioxide Mylan nastanou potíže nebo se nebudete cítit dobře, neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje ani stroje, dokud příznaky neodezní.

### **Přípravek Arsenic trioxide Mylan obsahuje sodík**

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Arsenic trioxide Mylan používá**

### **Délka a frekvence podávání**

#### Pacienti s nově diagnostikovanou akutní promyelocytární leukémií

Lékař Vám bude přípravek Arsenic trioxide Mylan podávat každý den jednou denně formou infuze. V prvním léčebném cyklu může takováto každodenní léčba trvat nejvýše 60 dnů, nebo do té doby, než lékař stanoví, že došlo ke zlepšení onemocnění. Pokud Vaše onemocnění zareaguje na přípravek Arsenic trioxide Mylan, dostanete další čtyři léčebné cykly. Každý cyklus zahrnuje 20 dávek, které Vám budou podávány vždy pět dnů v týdnu (po kterých bude následovat přerušení na 2 dny) po dobu 4 týdnů, po kterých bude následovat 4týdenní přerušení. Lékař přesně stanoví, jak dlouho léčba přípravkem Arsenic trioxide Mylan potrvá.

#### Pacienti s akutní promyelocytární leukémií, jejichž onemocnění nereagovalo na jinou léčbu

Lékař Vám bude přípravek Arsenic trioxide Mylan podávat každý den jednou denně formou infuze. V prvním léčebném cyklu může takováto každodenní léčba trvat nejvýše 50 dnů, nebo do té doby, než lékař stanoví, že došlo ke zlepšení onemocnění. Pokud Vaše onemocnění reaguje na přípravek Arsenic trioxide Mylan, dostanete ve druhém cyklu léčby 25 dávek, které Vám budou podávány 5 dnů v týdnu (po kterých bude následovat 2denní přerušení) po dobu 5 týdnů. Lékař přesně stanoví, jak dlouho léčba přípravkem Arsenic trioxide Mylan potrvá.

### **Způsob a cesta podání**

Přípravek Arsenic trioxide Mylan musí být naředěn injekčním roztokem glukózy nebo roztokem chloridu sodného.

Přípravek Arsenic trioxide Mylan obvykle podává lékař nebo zdravotní sestra. Je podáván tzv. kapačkou (infuzí) do žíly, která potrvá jednu až dvě hodiny, možná i déle, pokud se vyskytnou nežádoucí účinky, jako jsou návaly horka a závratě.

Přípravek Arsenic trioxide Mylan nesmí být mísen ani souběžně podáván v jedné infuzní soupravě s jinými léčivými přípravky.

### **Pokud Vám lékař nebo zdravotní sestra podá vyšší dávku přípravku Arsenic trioxide Mylan, než měli**

Mohou se u Vás vyskytnout křeče, svalová slabost a zmatenost. Pokud k tomuto dojde, musí být léčba přípravkem Arsenic trioxide Mylan neprodleně přerušena a lékař bude předávkování arsenem léčit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Informujte ihned svého lékaře nebo zdravotní sestru, jestliže se u Vás objeví následující nežádoucí účinky; mohou to být vážné příznaky zvané „diferenciační syndrom“, které mohou končit úmrtím:**

- Potíže s dýcháním
- Kašel
- Bolest na hrudi
- Horečka

**Informujte ihned svého lékaře nebo zdravotní sestru, jestliže se u Vás objeví jeden nebo více z následujících nežádoucích účinků; mohou to být známky alergické reakce:**

- Potíže s dýcháním
- Horečka
- Náhlé zvýšení tělesné hmotnosti
- Zadržování vody
- Mdloby
- Palpitace (silné bušení srdce, které můžete cítit ve své hrudi)

Při léčbě přípravkem Arsenic trioxide Mylan se u Vás může vyskytnout některý z následujících nežádoucích účinků:

*Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí):*

- únava (malátnost), bolest, horečka, bolest hlavy
- pocit na zvracení, zvracení, průjem
- závratě, bolest svalů, znecitlivění nebo mravenčení
- vyrážka nebo svědění, zvýšená hladina cukru v krvi, otok (otok v důsledku přebytečné tekutiny),
- dušnost, rychlý srdeční tep, abnormální záznam EKG,
- snížení draslíku nebo hořčíku v krvi, abnormální jaterní nebo ledvinové testy včetně nadměrného množství bilirubinu nebo gamaglutamyltransferázy v krvi

*Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):*

- snížení počtu krvinek (krevních destiček, červených a/nebo bílých krvinek), zvýšení počtu bílých krvinek,
- zimnice, zvýšení tělesné hmotnosti,
- horečka kvůli infekci a nízkému počtu bílých krvinek, pásový opar (infekce herpes zoster),
- bolest na hrudi, krvácení do plic, hypoxie (nízký obsah kyslíku), hromadění tekutiny kolem srdce nebo plic, nízký krevní tlak, abnormální srdeční rytmus
- křeče, bolest kloubů nebo kostí, zánět krevních cév,
- zvýšení sodíku nebo hořčíku, ketony v krvi a moči (ketoacidóza), abnormální testy funkce ledvin, selhání ledvin
- bolest břicha
- zarudnutí kůže, otok obličeje, rozmazané vidění

*Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):*

- plicní infekce, infekce v krvi
- zánět plic, který způsobuje bolest na hrudi a dušnost, srdeční selhání,
- dehydratace (nedostatek tekutin), zmatenost
- onemocnění mozku (encefalopatie, Wernickeho encefalopatie) s různými projevy, mimo jiné potížemi používat ruce a nohy, poruchami řeči a zmateností

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Arsenic trioxide Mylan uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky a na krabičce.

Chraňte před mrazem.

Pokud není přípravek po naředění použit okamžitě, přechází odpovědnost za dobu a podmínky jeho uchovávání na Vašeho lékaře, přičemž normálně nemá být překročena doba 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud nebylo ředění provedeno na místě ve sterilním prostředí.

Tento léčivý přípravek nesmí být použit, pokud zaznamenáte, že obsahuje cizorodé částice nebo pokud je roztok zabarven.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Arsenic trioxide Mylan obsahuje**

- Léčivou látkou je arseni trioxidum (oxid arsenitý). Jeden ml koncentrátu obsahuje arseni trioxidum 1 mg. Jedna injekční lahvička o obsahu 10 ml obsahuje arseni trioxidum 10 mg.
- Dalšími složkami jsou hydroxid sodný, koncentrovaná kyselina chlorovodíková a voda pro injekci. Viz bod 2 „Přípravek Arsenic trioxide Mylan obsahuje sodík“.

### **Jak přípravek Arsenic trioxide Mylan vypadá a co obsahuje toto balení**

Arsenic trioxide Mylan je koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát). Arsenic trioxide Mylan se dodává ve skleněných injekčních lahvičkách jako koncentrovaný, čirý, bezbarvý vodný roztok. Krabička obsahuje 1 nebo 10 skleněných injekčních lahviček k jednorázovému použití.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublín 13  
Irsko

### **Výrobce**

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH  
Pfaffenrieder Straße 5  
82515 Wolfratshausen  
Německo



Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**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**

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

**Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: + 49-800 0700 800

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EΠE  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

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

**France**

Mylan S.A.S  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

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

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Mylan Healthcare d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatrix Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

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

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

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

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

### **Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

---

### **Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:**

PO CELOU DOBU MANIPULACE S PŘÍPRAVKEM Arsenic trioxide Mylan JE TŘEBA PŘÍSNĚ DODRŽOVAT ASEPTICKÝ POSTUP, NEBOŤ NENÍ PŘÍTOMNA ŽÁDNÁ KONZERVAČNÍ LÁTKA.

#### **Ředění přípravku Arsenic trioxide Mylan**

Přípravek Arsenic trioxide Mylan musí být před použitím naředěn.

Personál musí být proškolen v zacházení a ředění oxidu arsenitého a musí mít na sobě vhodné ochranné prostředky.

Ředění: Opatrně vsuňte jehlu injekční stříkačky do injekční lahvičky a natáhněte veškerý obsah. Přípravek Arsenic trioxide Mylan pak musí být okamžitě naředěn 100 až 250 ml injekčního roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%) nebo injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Přípravek Arsenic trioxide Mylan je určen pouze k jednorázovému použití. Nepoužité zbytky v jednotlivých injekčních lahvičkách musejí být vhodným způsobem zlikvidovány. Neuchovávejte žádné zbytky pro pozdější podání.

#### **Použití přípravku Arsenic trioxide Mylan**

Arsenic trioxide Mylan nesmí být mísen ani souběžně podáván v jedné intravenózní soupravě s jinými léčivými přípravky.

Arsenic trioxide Mylan musí být podáván intravenózně po dobu jedné až dvou hodin. Dobu trvání infuze lze prodloužit až na 4 hodiny, pokud jsou pozorovány vasomotorické reakce. Centrální žilní katétr není nezbytný.

Naředěný roztok musí být čirý a bezbarvý. Veškeré parenterální roztoky musejí být před podáním vizuálně zkontrolovány, zda neobsahují částice či nežádoucí zbarvení. Pokud roztok obsahuje cizorodé částice, nepoužívejte jej.

Po naředění v intravenózním roztoku je Arsenic trioxide Mylan chemicky a fyzikálně stabilní po dobu 30 dnů při teplotě 15-25 °C a po dobu 30 dnů, je-li uchováván v chladničce (při teplotě 2-8 °C). Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2-8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### **Správný postup likvidace**

Veškerý nepoužitý přípravek, jakýkoliv materiál, který přišel do kontaktu s přípravkem, a odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.