

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml innrennslisþykkni, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml af þykkni inniheldur 1 mg af arsenik þríoxíði.

Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 10 mg af arsenik þríoxíði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Sæfð, gagnsæ, litlaus, vatnslausn með pH-gildi 7,5 til 8,5.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Arsenic trioxide Mylan er ætlað til innleiðslu- og upprættingarmeðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með:

- Nýlega greint, áhættulítið eða í meðallagi áhættumikið, brátt formerglingshvítblæði (APL) (fjöldi hvítra blóðfrumna  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), samhliða all-*trans* retinoínsýru (ATRA)
- Bakslag/erfitt brátt formerglingshvítblæði (APL) (fyrri meðferð skal hafa verið með A-vítamíni og krabbameinslyfjameðferð)

sem einkennist af tilvist t(15;17) genayfirfærslu og/eða formerglingshvítblæðis/A-vítamínsýru-viðtaka-alfa (PML/RAR-alfa) geni.

Hlutfall svörunar við arsenik þríoxíði hjá öðrum undirflokkum bráðs kyrningahvítblæðis hefur ekki verið rannsakað.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Gefa verður Arsenic trioxide Mylan undir eftirliti læknis sem reynslu hefur af meðferð bráðs hvítblæðis og fylgja verður sérstökum aðferðum við eftirlit sem lýst er í kafla 4.4.

#### Skammtar

Sami skammtur er ráðlagður fyrir fullorðna og aldraða.

*Nýlega greint, áhættulítið eða í meðallagi áhættumikið, brátt formerglingshvítblæði (APL)*

#### *Áætlun fyrir innleiðslumeðferð*

Gefa skal Arsenic trioxide Mylan í bláæð í skammti sem nemur 0,15 mg/kg/dag og er gefinn daglega þar til fullu sjúkdómshléi er náð. Ef fullu sjúkdómshléi hefur ekki verið náð eftir 60 daga skal hætta lyfjagjöf.

#### *Áætlun fyrir upprættingarmeðferð*

Gefa skal Arsenic trioxide Mylan í bláæð í skammti sem nemur 0,15 mg/kg/dag, 5 daga vikunnar. Halda skal meðferð áfram í 4 vikur og gera síðan hlé í 4 vikur, í alls 4 lotur.

## Bakslag/erfitt brátt formerglingshvítblæði (APL)

### *Áætlun fyrir innleiðslumeðferð*

Gefa skal Arsenic trioxide Mylan í bláæð í föstum daglegum skömmtum 0,15 mg/kg/dag þar til fullu sjúkdómshléi er náð (færri en 5% blastar í frumuríkem og engin merki um hvítblæðisfrumur). Ef fullu sjúkdómshléi hefur ekki verið náð eftir 50 daga skal hætta lyfjagjöf.

### *Áætlun fyrir upprættingarmeðferð*

Upprættingarmeðferð skal hefjast 3 til 4 vikum eftir að innleiðslumeðferð er lokið. Gefa skal Arsenic trioxide Mylan í bláæð í föstum skömmtum 0,15 mg/kg/dag, 25 skammta sem gefnir eru 5 daga vikunnar með 2 daga hléi, endurtekið í 5 vikur.

## Seinkun eða breyting skammta og meðferð hafin á ný

Gera verður tímabundið hlé á meðferð með Arsenic trioxide Mylan fyrir áætluð lok hennar um leið og vart verður eitúráhrifa á 3. stigi eða meiri samkvæmt samræmdum eitúrvæðingarkrabbameinsstofnunarinnar (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria), sem eru talin hugsanlega tengd Arsenic trioxide Mylan meðferðinni. Ekki má hefja meðferð sjúklinga sem sýna slík viðbrögð, sem talin eru tengjast arseník þríoxíði, á ný fyrir en eitúráhrifin eru horfin eða eftir að frábrigði sem olli því að hlé var gert á meðferðinni er aftur komið í eðlilegt horf. Í slíkum tilfellum verður að hefja meðferð á ný með 50% fyrri dagskammts. Ef eitúrhreifin koma ekki aftur fram innan 7 daga eftir að meðferð er hafin að nýju með minni skammti, má auka dagskammtinn aftur smám saman í 100% upphafsskammts. Hætta verður meðferð sjúklinga sem fá endurtekin eitúrhreif. Sjá kafla 4.4 varðandi óeðlileg hjartarafrit, gildi blóðsalta og eitúrvæðingarkrabbamein á lifur.

## Sérstakir sjúklingahópar

### Skert lifrarstarfsemi

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um alla hópa með skerta lifrarstarfsemi og eitúrvæðingarkrabbamein á lifur kunna að koma fram meðan á meðferð með Arsenic trioxide Mylan stendur er ráðlegt að fara varlega í að nota Arsenic trioxide Mylan hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 4.8).

### Skert nýrnastarfsemi

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um alla hópa með skerta nýrnastarfsemi er ráðlegt að fara varlega í að nota Arsenic trioxide Mylan hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

## Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Arsenic trioxide Mylan hjá börnum að 17 ára aldri. Fyrirliggjandi upplýsingar um börn á aldrinum 5 til 16 ára eru tilgreindar í kafla 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra. Engar upplýsingar liggja fyrir um börn yngri en 5 ára.

## Lyfjagjöf

Gefa verður Arsenic trioxide Mylan í bláæð á 1–2 klukkustundum. Innrennslistíma má lengja í allt að 4 klukkustundir ef vart verður vasomótorviðbragða. Ekki er þörf á miðlægum holæðarlegg. Leggja verður sjúklinga inn í upphafi meðferðar vegna sjúkdómseinkenna og til að tryggja viðeigandi eftirlit.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um undirbúning lyfsins fyrir gjöf.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar í óstöðugu klínísku ástandi með brátt formerglingshvítblæði eru í sérstakri áhættu og þarfnast tíðara eftirlits með blóðsöltum og blóðsykri svo og tíðara eftirliti vegna blóðhags, lifrar-, nýrna-, og blóðstorkumælinga.

##### Hvítkornafjölgunarheilkenni (APL differentiation syndrome)

27% sjúklinga með brátt formerglingshvítblæði, þegar um er að ræða bakslag/erfiðan sjúkdóm, sem fá meðferð með arseník þríoxíði hafa fengið einkenni sem líkjast heilkenni sem kallað er hvítkornafjölgunarheilkenni (RA-APL eða APL differentiation syndrome), en það einkennist af hita, áreynslumæði, þyngdaraukningu, lungnaíferðum, fleiðru- og gollurshússvökva. Þetta heilkenni getur verið banvænt. Hjá nýlega greindum sjúklingum með brátt formerglingshvítblæði sem fá arseník þríoxíð og all-*trans* retinoinnýru (ATRA) varð vart við hvítkornafjölgunarheilkenni hjá 19% og þar af voru 5 alvarleg tilfelli. Við fyrstu merki sem bent gætu til heilkennisins (óútskýrður hiti, áreynslumæði og/eða þyngdaraukning, óeðlileg hljóð í brjóstholi eða óeðlileg röntgenmynd) verður að hætta tímabundið meðferð með arseník þríoxíði og tafarlaust verður að byrja að gefa stóra steraskammta (dexametasón 10 mg í bláæð tvisvar á dag), óháð fjölda hvítkorna og halda meðferðinni áfram í minnst 3 daga eða lengur þar til að dregið hefur úr einkennum. Einnig er mælt með samhliða notkun þvagræsilyfja ef það reynist klínísk réttlætlanlegt/nauðsynlegt. Meirihluti sjúklinga þarf ekki að hætta meðferð endanlega með arseník þríoxíði meðan á meðferð við hvítkornafjölgunarheilkenni stendur. Um leið og dregið hefur úr merkjum og einkennum má hefja meðferð með arseník þríoxíði á ný sem nemur 50% af fyrri skammti fyrstu 7 dagana. Eftir það má hugsanlega hefja notkun arseník þríoxíðs á ný með fullum skammti, ef fyrri eiturverkanir versna ekki. Ef einkennin koma fram að nýju skal minnka notkun arseník þríoxíðs niður í fyrri skammt. Til þess að koma í veg fyrir myndun hvítkornafjölgunarheilkennis meðan á innleiðslumeðferð stendur má gefa prednisón (0,5 mg/kg líkamsþyngdar á dag meðan á innleiðslumeðferð stendur) frá 1. degi notkunar arseník þríoxíð þar til innleiðslumeðferð lýkur hjá sjúklingum með brátt formerglingshvítblæði. Ráðlagt er að bæta ekki krabbameinslyfjameðferð við sterameðferð þar sem engin reynsla er af lyfjagjöf með bæði sterum og krabbameinslyfjameðferð meðan á meðferðinni vegna hvítkornafjölgunarheilkennis af völdum arseník þríoxíðs stendur. Reynsla eftir markaðssetningu bendir til þess að svipað heilkenni getur komið fram hjá sjúklingum með aðrar tegundir illkynja sjúkdóma. Eftirlit og stjórnun þessara sjúklinga skal vera með þeim hætti sem lýst er hér að ofan.

##### Frábrigði í hjartariti

Arseník þríoxíð getur valdið lengingu QT-bils og algeru gáttasleglarofi. Lenging QT-bils getur leitt til sleglatakttruflana af tegundinni „torsade de pointes“ sem geta verið banvænar. Fyrri meðferð með antrasýklín-lyfjum getur aukið hættuna á lengingu QT-bils. Hættan á torsade de pointes tengist því hversu mikið QT-bil lengist, samtímis gjöf lyfja sem lengja QT-bil (svo sem lyf gegn takttruflunum í flokki Ia og III (t.d. kínídín, amíódarón, sótalól, dófetilíð), geðrofslyf (t.d. thioridazín), þunglyndislyf (t.d. amitríptýlín), sum makrólíð (t.d. erytrómýsín), sum andhistamín-lyf (t.d. terfinadín og astemizól), sum kínólón sýklalyf (t.d. sparfloxasín) og önnur sértæk lyf sem vitað er að lengja QT-bil (t.d. císapríð)), ef sjúklingur hefur fengið torsade de pointes, er með lengra QT-bil fyrir, hjartabilun, ef tekin eru kalíumeyðandi þvagræsilyf, amfóterísín B eða annað ástand sem veldur blóðkalíumbresti eða magnesíumskorti. Í klínískum rannsóknum, þegar um var að ræða bakslag/erfiðan sjúkdóm, fundu 40% sjúklinga sem fengu meðferð með arseník þríoxíði fyrir að minnsta kosti einni lengingu QTc-bils sem var meiri en 500 msek. Vart var við lengingu QTc-bils 1 til 5 vikum eftir innrennsli með arseník þríoxíði sem fór aftur í fyrra horf við lok 8. viku arseník þríoxíðs innrennslis. Einn sjúklingur (sem fékk mörg lyf samtímis, þ.m.t. amfóterísín B) fékk einkennalaust torsade de pointes við innleiðslumeðferð með arseník þríoxíði við bakslagi bráðs formerglingshvítblæðis. Hjá nýlega greindum sjúklingum með brátt formerglingshvítblæði sýndu 15,6% QTc lengingu með arseník þríoxíði samhliða ATRA (sjá kafla 4.8). Hjá einum nýlega greindum sjúklingi var innleiðslumeðferð hætt vegna alvarlegrar lengingar á QTc bili og óeðlilegra blóðsalta á 3. degi innleiðslumeðferðar.

##### Hjartarit og tilmæli um eftirlit með blóðsöltum

Áður en meðferð með arseník þríoxíði hefst, verður að taka 12-leiðslu hjartarit og meta blóðsölt í sermi (kalíum, kalsíum og magnesíum) og kreatínín. Leiðréttu þarf frábrigði í blóðsöltum sem fyrir eru og, ef hægt er, hætta töku lyfja sem vitað er að lengja QT-bilið. Fylgjast skal með samfelldu hjartariti

með sjúklingum í áhættu vegna lengingar QT-bils eða að fá torsade de pointes. Þegar QTc-bil er meira en 500 msek. verður leiðréttingu að vera lokið og QTc metið á ný með röð hjartarita og, ef hægt er, skal leita sérfræðiráðgjafar áður en til greina kemur að nota arseník þríoxíð. Meðan á meðferð með arseník þríoxíði stendur verður þéttni kalíums að vera meiri en 4 mEq/l og þéttni magnesíums að vera yfir 1,8 mg/dl. Meta verður sjúklinga með óleiðrétt gildi QT-bils >500 msek. aftur og grípa tafarlaust til aðgerða til að leiðrétta samhliða áhættuþætti, ef einhverjir, jafnframt því að skoða verður áhættu/ávinning af því að halda meðferð með arseník þríoxíð áfram eða fresta henni. Ef líður yfir sjúkling, hjartsláttur eykst eða verður óreglulegur þarf að leggja sjúklinginn inn og fylgjast stöðugt með honum, meta þarf blóðsölt í sermi, hætta verður tímabundið meðferð með arseník þríoxíði þar til QTc-bil er orðið minna en 460 msek., frábrigið í blóðsöltum hafa verið leiðrétt og yfirlið og óreglulegur hjartsláttur eru liðin hjá. Þegar bati hefur átt sér stað skal hefja meðferð á ný með 50% af fyrri dagsskammti. Ef QTc lenging á sér ekki stað innan 7 daga eftir að meðferð er hafin að nýju með minni skammti skal hefja hefja meðferð með arseník þríoxíði á ný með 0,11 mg/kg líkamsþyngdar á dag í aðra viku. Hækka má dagsskammtinn aftur í 100% af upphaflegum skammti ef engin lenging á sér stað. Ekki liggja fyrir nein gögn um áhrif arseník þríoxíðs á QTc-bilið meðan á innrennsli stendur. Taka verður hjartarit tvisvar í viku og oftár hjá sjúklingum sem eru klínískt óstöðugir, við innleiðslu- og upprætungarmeðferð.

#### Eiturverkanir á lifur (stig 3 eða hærra)

Hjá nýlega greindum sjúklingum með áhættulítið eða í meðallagi áhættumikið brátt formerglingshvítblæði fengu 63,2% eiturverkanir á lifur af stigi 3 eða 4 meðan á innleiðslu- eða upprætungarmeðferð stóð með arseník þríoxíði samhliða ATRA (sjá kafla 4.8). Hins vegar gengu eiturverkanir til baka þegar notkun arseník þríoxíðs, ATRA eða beggja var hætt. Hætta verður meðferð með arseník þríoxíði fyrir áætluð lok meðferðar þegar vart verður við eiturverkun af stigi 3 eða meira samkvæmt National Cancer Institute Common Toxicity Criteria. Um leið og gallrauði og/eða SGOT og/eða alkalínfosfatasi lækka niður fyrir 4 sinnum eðlileg efri mörk skal hefja meðferð með arseník þríoxíði á ný með 50% af fyrri skammti fyrstu 7 dagana. Eftir það skal hefja notkun arseník þríoxíðs á ný með fullum skammti, ef fyrri eiturverkanir versna ekki. Ef eiturverkanir á lifur koma fram á ný verður að hætta notkun arseník þríoxíðs endanlega.

#### Seinkun eða breyting skammta

Stöðva verður meðferð með arseník þríoxíði fyrir áætluð lok hennar um leið og vart verður 3. stigs eiturverkunar eða meira samkvæmt samræmdum eiturverkunarviðmiðum Alþjóðlegu krabbameinsstofnunarinnar, ef þau eru talin tengd arseník þríoxíð meðferðinni. (sjá kafla 4.2)

#### Rannsóknir á tilraunastofu

Fylgjast verður með stöðu blóðsalta og blóðsykurs hjá sjúklinginum, einnig verður að fylgjast með mælingum á blóðþröfum, lifrar-, nýrna-, og blóðstorknunargildum tvisvar í viku, og oftár hjá sjúklingum í óstöðugu klínísku ástandi við innleiðslumeðferð og minnst vikulega við upprætungarmeðferð.

#### Skert nýrnastarfsemi

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um alla hópa með skerta nýrnastarfsemi er ráðlegt að fara varlega í að nota arseník þríoxíð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Reynsla hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi er ekki nægileg til að ákvarða hvort aðlaga þurfi skammt. Notkun arseník þríoxíðs hjá sjúklingum í skilun hefur ekki verið rannsökuð.

#### Skert lifrarstarfsemi

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um alla hópa með skerta lifrarstarfsemi og eiturverkanir á lifur kunna að koma fram meðan á meðferð með arseník þríoxíði stendur er ráðlegt að fara varlega í að nota arseník þríoxíð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 um eiturverkanir á lifur og kafla 4.8). Reynsla hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi er ekki nægileg til að ákvarða hvort aðlaga þurfi skammt.

#### Aldraðir

Klínískar upplýsingar um notkun arseník þríoxíðs hjá öldruðum eru takmarkaðar. Gæta þarf varúðar hjá þessum sjúklingum.

### Óhófleg hvítkornafjölgun

Meðferð með arseník þríoxíði hefur verið tengd óhóflegri hvítkornafjölgun ( $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) hjá sumum sjúklingum með bakslag/erfitt brátt formerglingshvítblæði. Ekki virtist vera samband á milli grunnildis fjölda hvíttra blóðkorna og þróunar óhóflegrar hvítkornafjölgunar og ekki virtist vera samband á milli grunn- og hámarksgilda fjölda hvíttra blóðkorna. Við óhóflegri fjölgun hvítkorna var í engu tilfelli veitt krabbameinslyfjameðferð til viðbótar og leystist hún þegar meðferð með arseník þríoxíð var haldið áfram. Fjöldi hvíttra blóðkorna við upprætingarmeðferð var ekki eins mikill og við innleiðslu og var  $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ , nema hjá einum sjúklingi sem var með fjölda hvíttra blóðkorna  $22 \times 10^3/\mu\text{l}$  við upprætingarmeðferð. Tuttugu sjúklingar (50%) með bakslag/erfitt brátt formerglingshvítblæði fengu óhóflega fjölgun hvítkorna, hins vegar hafði fjöldi hvíttra blóðkorna minnkað eða farið aftur í eðlilegt horf hjá öllum sjúklingunum þegar upprætingu í beinmerg var lokið og ekki var þörf á frumudrepani krabbameinslyfjameðferð eða hvítkornaskilun. Hjá nýlega greindum sjúklingum með áhættulítið eða í meðallagi áhættumikið brátt formerglingshvítblæði kom hvítkornafjölgun fram meðan á innleiðslumeðferð stóð hjá 35 af 74 (47%) sjúklingum (sjá kafla 4.8). Hins vegar tókst vel að meðhöndla öll tilfelli með meðferð með hýdroxýþvagefni.

Hjá nýlega greindum sjúklingum og sjúklingum með bakslag/erfitt brátt formerglingshvítblæði sem fá viðvarandi hvítkornafjölgun eftir að meðferð er hafin, skal gefa hýdroxýþvagefni. Halda skal áfram að gefa hýdroxýþvagefni af gefnum skammti til að viðhalda fjölda hvíttra blóðfrumna sem nemur  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$  og minnka svo smátt og smátt skammtinn.

Tafla 1 Ráðleggingar þegar notkun hýdroxýþvagefnis er hafin

Hvítar blóðfrumur	Hýdroxýþvagefni
$10 - 50 \times 10^3/\mu\text{l}$	500 mg fjórum sinnum á dag
$> 50 \times 10^3/\mu\text{l}$	1.000 mg fjórum sinnum á dag

### Myndun annarra frummeinsenda

Virka innihaldsefnið í Arsenic trioxide Mylan, arseník þríoxíð, er krabbameinsvaldur hjá mönnum. Fylgjast skal með sjúklingum hvað varðar myndun annarra frummeinsenda.

### Heilakvilli

Tilkynnt var um tilvik heilakvilla við meðferð með arseník þríoxíði. Tilkynnt var um Wernickes heilakvilla eftir meðferð með arseník þríoxíði hjá sjúklingum með B1-vítamínskort. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum sem eru í hættu á að fá B1-vítamínskort með tilliti til einkenna um heilakvilla eftir að meðferð með arseník þríoxíði er hafin. Sum tilvik gengu til baka eftir gjöf á B1-vítamíni.

### Hjálprefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hefur farið fram formlegt mat á lyfjahvarfafræðilegrum milliverkunum arseník þríoxíðs við önnur meðferðarlyf.

### Lyf sem þekkt er að valdi lengingu QT/QTc bils, kalíumbresti eða magnesíumskorti

Gert er ráð fyrir lengingu QT/QTc meðan á meðferðinni með arseník þríoxíði stendur og tilkynnt hefur verið um torsade de pointes og algert hjartarof. Sjúklingar sem fá eða hafa fengið lyf sem vitað er að valda kalíumbresti eða magnesíumskorti, svo sem þvagræsilyf eða amfóterísín B, geta verið í meiri hættu að fá torsade de pointes. Mælt er með að varúðar sé gætt þegar Arsenic trioxide Mylan er gefið samtímis öðrum lyfjum sem vitað er að valda lengingu QT-/QTc-bils svo sem makrólíða-sýklalyf, geðlyfið thioridazín eða lyf sem vitað er að valda kalíumbresti eða magnesíumskorti. Nánari upplýsingar um lyf sem lengja QT-bil er að finna í kafla 4.4.

#### Lyf sem þekkt er að valdi eiturveikunum á lifur

Eiturveikanir á lifur kunna að koma fram meðan á meðferð með arseník þríoxíði stendur og er ráðlegt að fara varlega þegar Arsenic trioxide Mylan er notað með öðrum lyfjum sem þekkt er að valdi eiturveikunum á lifur (sjá kafla 4.4 og 4.8).

#### Önnur lyf gegn hvítblæði

Ekki er vitað um áhrif Arsenic trioxide Mylan á virkni annarra lyfja við hvítblæði.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Getnaðarvarnir karla og kvenna

Vegna hættu á eiturveikunum arseníksambanda á erfðafni (sjá kafla 5.3) skulu konur á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á Arsenic trioxide Mylan meðferðinni stendur og í 6 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Karlar skulu nota öruggar getnaðarvarnir og þeim skal ráðlagt að geta ekki barn á meðan þeir fá Arsenic trioxide Mylan og í 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.

#### Meðganga

Dýrarrannsóknir hafa sýnt að arseník þríoxíð hefur eiturrhif á fóstur og veldur fósturskemmdum (sjá kafla 5.3). Ekki liggja fyrir rannsóknir á notkun Arsenic trioxide Mylan hjá konum á meðgöngu.

Ef þetta lyf er notað á meðgöngu eða ef sjúklingurinn verður þungaður á meðan lyfið er notað, verður að upplýsa hann um mögulega skaðsemi á fóstur.

#### Brjóstgjöf

Arseník skilst út í brjóstamjólk. Vegna möguleika á alvarlegum aukaverkunum Arsenic trioxide Mylan hjá ungbörnum og börnum sem höfð eru á brjósti, verður að hætta brjóstgjöf áður en lyfið er notað og meðan á notkun þess stendur og í tvær vikur eftir síðasta skammtinn.

#### Frjósemi

Engar klínískar eða forklínískar frjósemisrannsóknir hafa verið gerðar á Arsenic trioxide Mylan.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Arsenic trioxide Mylan hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á öryggi

Í klínískum rannsóknum komu fram aukaverkanir af 3. og 4. stigi samkvæmt kvarða Alþjóðlegu krabbameinsstofnunarinnar hjá 37% sjúklinga með bakslag/erfitt brátt formerglingshvítblæði. Algengustu aukaverkanirnar voru blóðsykurshækkun, kalíumbrestur, daufkyrningafæð og aukning alanín-amínótransferasa (ALT). Hvítkornafjölgun kom fram hjá 50% sjúklinga með bakslag/erfitt brátt formerglingshvítblæði, eins og ráða má af blóðsjúkdómarannsóknum.

Alvarlegar aukaverkanir voru algengar (1 – 10%) og komu ekki á óvart hjá þessu þýði með bakslag/erfitt brátt formerglingshvítblæði. Alvarlegar aukaverkanir sem taldar voru af völdum arseník þríoxíðs voru meðal annars hvítkornafjölgunarheilkenni (3), hvítkornafjölgun (3), lenging QT-bils (4, 1 með torsade de pointes), gáttatif/gáttaflökt (1), blóðsykurshækkun (2) og margvíslegar alvarlegar aukaverkanir sem tengjast blæðingum, sýkingum, verkjum, niðurgangi, ógleði.

Almennt minnkuðu aukaverkanir sem komu fram við meðferð með tímanum hjá sjúklingum með bakslag/erfitt brátt formerglingshvítblæði, hugsanlega vegna bata undirliggjandi sjúkdóms. Sjúklingar þöldu almennt upprættingarmeðferð og viðhaldsmeðferð með minni eiturveikunum en innleiðslumeðferð. Það er líklega vegna þess að í upphafi meðferðar eru aukaverkanir illa greinanlegar frá sjúkdómsgangi og vegna þess fjölda lyfja sem nauðsynleg eru til að hemja einkenni og veikindi.

Í 3. stigs, fjölsetra, jafngildri rannsókn (noninferiority trial) þar sem meðferð með all-*trans* retinoínsýru (ATRA) ásamt krabbameinslyfjameðferð var borin saman við meðferð með ATRA ásamt arsenik þríoxíði hjá sjúklingum með nýlega greint, áhættulítið eða í meðallagi áhættumikið, brátt formerglingshvítblæði (rannsókn APL0406; sjá einnig kafla 5.1), komu fram alvarlegar aukaverkanir, þ.m.t. eitruverkanir á lifur, blóðflagnafæð, daufkyrningafæð og lenging QTc bils, hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með arsenik þríoxíði.

#### Aukaverkanir teknar saman í töflu

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir í APL0406 rannsókninni hjá nýgreindum sjúklingum og í klínískum rannsóknum og/eða eftir að lyfið kom á markað hjá sjúklingum með bakslag/erfitt brátt formerglingshvítblæði. Aukaverkanir eru taldar upp í töflu 2 hér að neðan með MedDRA heiti sínu eftir líffæraflokkum og tíðni sem sást í klínískum rannsóknum á arsenik þríoxíði hjá 52 sjúklingum með þrálátt eða endurkomið brátt formerglingshvítblæði (APL). Tíðni er skilgreind samkvæmt eftirfarandi flokkun: (mjög algengar  $\geq 1/10$ ); (algengar  $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); (sjaldgæfar  $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2

	Öll stig	Stig $\geq 3$
<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>		
Ristill	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Sýklasótt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
Lungnabólga	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<b>Blóð og eitlar</b>		
Daufkyrningafæð með hita	Algengar	Algengar
Hvítfrumnafjölgun	Algengar	Algengar
Daufkyrningafæð	Algengar	Algengar
Blóðfrumnafæð	Algengar	Algengar
Blóðflagnafæð	Algengar	Algengar
Blóðleysi	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Hvítfrumnafæð	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
Eitilfrumnafæð	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<b>Efnaskipti og næring</b>		
Blóðsykurshækkun	Mjög algengar	Mjög algengar
Kalíumbrestur	Mjög algengar	Mjög algengar
Magnesiumbrestur	Mjög algengar	Algengar
Blóðnatríumhækkun	Algengar	Algengar
Efnaskiptablóðsýring	Algengar	Algengar
Blóðmagnesiumhækkun	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Vessapurrd	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
Vökvasöfnun	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<b>Geðræn vandamál</b>		
Ruglingslegt ástand	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<b>Taugakerfi</b>		
Dofi	Mjög algengar	Algengar
Sundl	Mjög algengar	Tíðni ekki þekkt
Höfuðverkur	Mjög algengar	Tíðni ekki þekkt
Krampar	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Heilakvilli, Wernickes heilakvilli	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<b>Augu</b>		
Óskýr sjón	Algengar	Tíðni ekki þekkt



	Öll stig	Stig ≥3
<b>Hjarta</b>		
Hraðsláttur	Mjög algengar	Algengar
Gollurshússvöknvi	Algengar	Algengar
Aukaslög frá sleglum	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Hjartabilun	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
Sleglahraðsláttur	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<b>Æðar</b>		
Æðabólga	Algengar	Algengar
Lágþrýstingur	Algengar	Tíðni ekki þekkt
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>		
Hvítkornafjölgunarheilkenni	Mjög algengar	Mjög algengar
Mæði	Mjög algengar	Algengar
Súrefniþurrð	Algengar	Algengar
Fleiðruvökvi	Algengar	Algengar
Takverkur (pleuritic pain)	Algengar	Algengar
Lungnablöðrublæðing	Algengar	Algengar
Bólga í lungum (pneumonitis)	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<b>Meltingarfæri</b>		
Niðurgangur	Mjög algengar	Algengar
Uppköst	Mjög algengar	Tíðni ekki þekkt
Ógleði	Mjög algengar	Tíðni ekki þekkt
Kviðverkur	Algengar	Algengar
<b>Húð og undirhúð</b>		
Kláði	Mjög algengar	Tíðni ekki þekkt
Útbrot	Mjög algengar	Tíðni ekki þekkt
Roði	Algengar	Algengar
Bjúgur í andliti	Algengar	Tíðni ekki þekkt
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>		
Vöðvaverkir	Mjög algengar	Algengar
Liðverkir	Algengar	Algengar
Beinverkir	Algengar	Algengar
<b>Nýru og þvægfæri</b>		
Nýrnabilun	Algengar	Tíðni ekki þekkt
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>		
Hiti	Mjög algengar	Algengar
Verkur	Mjög algengar	Algengar
Þreyta	Mjög algengar	Tíðni ekki þekkt
Bjúgur	Mjög algengar	Tíðni ekki þekkt
Verkur fyrir brjósti	Algengar	Algengar
Hrollur	Algengar	Tíðni ekki þekkt
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>		
Aukning á alanín amínótransferasa	Mjög algengar	Algengar
Aukning á aspartat amínótransferasa	Mjög algengar	Algengar
Lenging á QT-bili í hjartalínuriti	Mjög algengar	Algengar
Bílírúbíneitrun	Algengar	Algengar
Aukning á kreatíníni í blóði	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Þyngdaraukning	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Aukning á gamma glútamýltransferasa*	Tíðni ekki þekkt*	Tíðni ekki þekkt*

\*Í CALGB rannsókn C9710 var tilkynnt um 2 tilfelli þar sem aukning GGT af stigi  $\geq 3$  átti sér stað hjá þeim 200 sjúklingum sem fengu styrkjandi meðferðarlotur með arsenik þríoxíð (lota 1 og lota 2) en engin í samanburðarminum.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Hvítkornafjölgunarheilkenni*

Meðan á meðferð með arsenik þríoxíði stóð, fengu 14 af 52 sjúklingum í rannsókninni á bráðu formerglingshvítblæði, þegar um bakslag var að ræða, eitt eða fleiri einkenni um hvítkornafjölgunarheilkenni sem komu einkum fram sem hiti, áreynslumæði, þyngdaraukning, íferð í lungnavef og vökvi í fleiðru eða gollursshúsi, með eða án hvítkornafjölgunar (sjá kafla 4.4). Tuttugu og sjö sjúklingar voru með hvítkornafjölgun (fjöldi hvítra blóðkorna (WBC)  $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) við innleiðslumeðferð, þar af voru 4 með gildi sem voru hærra en 100.000/ $\mu\text{l}$ . Í rannsókninni var grunnildi fjölda hvítra blóðkorna ekki í gagnkvæmum tengslum við fjölgun hvítra blóðkorna og við upprættingarmeðferð var fjöldi hvítra blóðkorna ekki eins hár og við innleiðslu. Í þessum rannsóknum var ekki gefin krabbameinslyfjameðferð við fjölgun hvítra blóðkorna. Lyf sem notuð eru til að draga úr fjölda hvítkorna valda oft versnun eiturrhifa sem tengd eru fjölgun hvítra blóðkorna og engin hefðbundin aðferð reyndist gagnleg. Einn sjúklingur sem fékk meðferð í sérstakri rannsókn (compassionate use programme) lést úr blóðþurrð í heila vegna fjölgunar hvítra blóðkorna, í kjölfar krabbameinslyfjameðferðar til að fækka hvítkornum. Mælt er með því að vel sé fylgst með sjúklingum og aðeins gripið inn í völdum tilvikum.

Í lykilorannsóknnum var dánartíðni af völdum blæðinga sem tengjast útbreiddri segamyndun (DIC), þegar um bakslag var að ræða, mjög algeng (>10%) sem er í samræmi við dauðsföll snemma í meðferðinni sem greint er frá í fræðiritum.

Hjá nýlega greindum sjúklingum með áhættulítið eða í meðallagi áhættumikið brátt formerglingshvítblæði varð vart við hvítkornafjölgunarheilkenni hjá 19%, þar af 5 alvarleg tilfelli.

Við reynslu eftir markaðssetningu hefur einnig verið tilkynnt um hvítkornafjölgunarheilkenni svo sem retínósýruheilkenni (RAS), þegar arsenik þríoxíð er notað við meðferð á illkynja sjúkdómum, öðrum en bráðu formerglingshvítblæði (APL).

#### *Lenging QT-bils*

Arsenik þríoxíð getur valdið lengingu QT-bils (sjá kafla 4.4). Lenging QT-bils getur leitt til sleglatakttruflana af tegundinni „torsade de pointes“ sem geta verið banvænar. Hættan á torsade de pointes er háð því hversu mikið QT-bilið lengist, samtímis gjöf lyfja sem lengja QT-bil, hvort sjúklingur hefur áður fengið torsade de pointes, hvort fyrir er lenging QT-bils, hjartabilun, lyfjagjöf með kalíumeyðandi þvagræsilyfjum eða öðru ástandi sem getur leitt til kalíumbrests eða magnesíumskorts. Einn sjúklingur (sem fékk mörg lyf samtímis, þ.m.t. amfóterísín B) fékk einkennalaust torsade de pointes við innleiðslumeðferð með arsenik þríoxíði við bakslagi bráðs formerglingshvítblæðis. Hann fór síðan í upprættingarmeðferð án frekari einkenna um QT-lengingu.

Hjá nýlega greindum sjúklingum með áhættulítið eða í meðallagi áhættumikið brátt formerglingshvítblæði varð vart við QTc lengingu hjá 15,6%. Hjá einum sjúklingi var innleiðslumeðferð hætt vegna alvarlegrar QTc lengingar og óeðlilegra blóðsalta á 3. degi.

#### *Úttaugakvilli*

Úttaugakvillar sem lýsa sér í náladofa/skyntuflunum eru algeng og vel þekkt áhrif arseníks úr umhverfi. Aðeins 2 sjúklingar með bakslag/erfitt brátt formerglingshvítblæði hættu meðferð snemma vegna þessara aukaverkana og einn fékk meira arsenik þríoxíð samkvæmt síðari aðferðalýsingu. Fjörtíu og fjögur prósent sjúklinga með bakslag/erfitt brátt formerglingshvítblæði fengu einkenni sem hægt var að tengja taugakvillum, flest voru væg til miðlungs og gengu til baka þegar meðferð með arsenik þríoxíði var hætt.

#### *Eiturverkanir á lifur (stig 3–4)*

Hjá nýlega greindum sjúklingum með áhættulítið eða í meðallagi áhættumikið brátt formerglingshvítblæði fengu 63,2% eiturverkanir á lifur af stigi 3 eða 4 meðan á innleiðingar- eða upprætningarmeðferð stóð með arsenik þríoxíði samhliða ATRA. Hins vegar gengu eiturverkanir til baka þegar notkun arsenik þríoxíðs, ATRA eða beggja var hætt tímabundið (sjá kafla 4.4).

#### *Eiturverkanir á blóð og meltingarfæri*

Hjá nýlega greindum sjúklingum með áhættulítið eða í meðallagi áhættumikið brátt formerglingshvítblæði varð vart við eiturverkanir á meltingarfæri, daufkyrningafæð af stigi 3–4 og blóðflagnafæð af stigi 3 eða 4, en slíkt reyndist þó 2,2 sinnum sjaldgæfara hjá sjúklingum sem fengu meðferð með arsenik þríoxíði samhliða ATRA samanborið við ATRA + krabbameinslyfjameðferð.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmtnun

Ef fram koma einkenni sem benda til alvarlegra eiturhrifa arseníks (t.d. krampar, vöðvaslappleiki og ringlun) verður að hætta tafarlaust að nota Arsenic trioxide Mylan og til greina kemur meðferð með klóbíndiefni með  $\leq 1$  g dagskammti af penicillamíni á dag. Meta verður lengd meðferðar með penicillamíni með tilliti til niðurstaðna mælinga á magni arseníks í þvagi. Hjá sjúklingum sem ekki geta tekið inn lyf má hafa í huga að gefa 3 mg/kg dimercapról í bláæð á 4 klukkustunda fresti þar til lífshættuleg eiturvirkni hefur hjaðnað. Eftir það má gefa daglegan  $\leq 1$  g penicillamín skammt á dag. Ef storkukvilli er til staðar er mælt með að sjúklingi sé gefið til inntöku klóbíndiefnið Succimer eða Dimercaptosuccinic Acid (DCI) 10 mg/kg eða 350 mg/m<sup>2</sup> á 8 klukkustunda fresti í 5 daga og síðan á 12 klukkustunda fresti í 2 vikur. Hafa skal í huga skilun fyrir sjúklinga með alvarlega, bráða arseník ofskömmtnun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur æxlíshemjandi lyf, ATC-flokkur: L01XX27

#### Verkunarháttur

Virkni Arsenic trioxide Mylan er ekki fullkomlega skýrð. Arseník þríoxíð veldur formbreytingum og DNA-sundrun sem er einkennandi fyrir stýrðan frumudauða (apoptosis) í NB4 frumum formerglingshvítblæðis í mönnum *in vitro*. Arseník þríoxíð veldur einnig skaða eða skerðingu samrunapróteinsins formerglingshvítblæði/A-vítamín sýru-viðtaka-alpha (PML/RAR alfa).

#### Verkun og öryggi

##### Nýlega greindir sjúklingar með brátt formerglingshvítblæði sem er ekki áhættumikið

Arseník þríoxíð var rannsakað hjá 77 nýlega greindum sjúklingum með áhættulítið eða í meðallagi áhættumikið brátt formerglingshvítblæði í slembiraðaðri, jafngildri 3. stigs klínískri rannsókn með samanburði þar sem verkun og öryggi arseník þríoxíðs ásamt all-*trans* retinóinsýru (ATRA) voru borin saman við ATRA + krabbameinslyfjameðferð (t.d. ídarúbisín og mítoxantrón) (Rannsókn APL0406). Sjúklingar með nýlega greint brátt formerglingshvítblæði sem var staðfest með t(15; 17) eða PML-RAR $\alpha$  samkvæmt RT-PCR eða örflekkotta dreifingu formerglingshvítblæðis í kjarna hvítblæðisfrumna tóku þátt. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með afbrigði yfirfærslu á borð við t(11;17) (PLZF/RAR $\alpha$ ). Sjúklingar með verulegar hjartsláttartruflanir, frávik á hjartalínuriti (meðfætt heilkenni QT-lengingar, saga um eða viðvarandi greinilegur hraðtaktur í sleglum eða gáttum,

klínískt marktækur hægtaktur í hvíld (<50 slög á mínútu), QTc >450 msek. við skimun á hjartalínuriti, hægra greinrof og fremra vinstri hálfrof, tvíknippisleiðslurof) eða taugakvilla voru útilokaðir frá rannsókninni. Sjúklingar í ATRA + arsenik þríoxíð meðferðarhópnum fengu ATRA til inntöku sem nam 45 mg/m<sup>2</sup> daglega og arsenik þríoxíð í bláæð sem nam 0,15 mg/kg daglega fram að fullu sjúkdómshléi. Meðan á upprætingu stóð var ATRA gefið í sama skammti í tvær vikur og síðan var gert hlé í tvær vikur, til skiptis í alls 7 meðferðarkúrum, og arsenik þríoxíð var gefið í sama skammti 5 daga á viku í 4 vikur og síðan var gert hlé í 4 vikur, til skiptis í alls 4 meðferðarkúrum. Sjúklingar í meðferðarhópnum sem fékk ATRA + krabbameinslyfjameðferð fengu ídarúbisín í bláæð sem nam 12 mg/m<sup>2</sup> á dögum 2, 4, 6 og 8 og ATRA til inntöku sem nam 45 mg/m<sup>2</sup> daglega fram að fullu sjúkdómshléi. Meðan á upprætingu stóð fengu sjúklingar ídarúbisín sem nam 5 mg/m<sup>2</sup> á dögum 1 til 4 og ATRA sem nam 45 mg/m<sup>2</sup> daglega í 15 daga, síðan mítoxantrón í bláæð sem nam 10 mg/m<sup>2</sup> á dögum 1 til 5 og ATRA aftur sem nam 45 mg/m<sup>2</sup> daglega í 15 daga, og loks stakan skammt af ídarúbisíni sem nam 12 mg/m<sup>2</sup> og ATRA sem nam 45 mg/m<sup>2</sup> daglega í 15 daga. Hver upprætingarkúr var hafinn þegar blóðgildi urðu eðlileg á ný eftir síðasta meðferðarkúr, en það var skilgreint sem heildardaufkyrningafjöldi >1,5 × 10<sup>9</sup>/l og blóðflögur >100 × 10<sup>9</sup>/l. Sjúklingar í meðferðarhópnum sem fékk ATRA + krabbameinslyfjameðferð fengu einnig viðhaldsmeðferð í allt að 2 ár sem samanstóð af 6-merkaptópúríni til inntöku sem nam 50 mg/m<sup>2</sup> daglega, metótrexati í vöðva sem nam 15 mg/m<sup>2</sup> vikulega og ATRA sem nam 45 mg/m<sup>2</sup> daglega í 15 daga á 3 mánaða fresti.

Helstu verkunarniðurstöður eru teknar saman í töflu 3 hér að neðan.

Tafla 3

Endapunktur	ATRA + arsenik þríoxíð (n=77) [%]	ATRA + krabbameinslyfjameðferð (n=79) [%]	Öryggisbil (CI)	P-gildi
2 ára lifun án meintilvika (EFS)	97	86	95% öryggisbil hvað varðar mun, 2 – 22 prósentustig	p<0,001 fyrir yfirburði p=0,02 fyrir yfirburði ATRA + arsenik þríoxíð
Blóðgildi fyllilega eðlileg á ný (HCR)	100	95		p=0,12
2 ára heildalifun (OS)	99	91		p=0,02
2 ára lifun án sjúkdóms (DFS)	97	90		p=0,11
2 ára samsett nýgengi bakslaga (CIR)	1	6		p=0,24

APL = brátt formerglingshvítblæði; ATRA = all-*trans* retinoinsýra

#### Bakslag/erfitt brátt formerglingshvítblæði

Arsenik þríoxíð hefur verið rannsakað hjá 52 sjúklingum með brátt formerglingshvítblæði sem höfðu áður fengið meðferð með antrasýklín-lyfi og A-vítamínum í tveimur opnum einarma rannsóknum án samanburðarhóps. Önnur rannsóknin var gerð af einum klínískum rannsóknaraðila (n=12) og hin var gerð á 9 heilbrigðisstofnunum (n=40). Sjúklingar í fyrri rannsókninni fengu arsenik þríoxíð skammt að miðgildi 0,16 mg/kg/dag (á bilinu 0,06 til 0,20 mg/kg/dag) og sjúklingar í rannsókn heilbrigðisstofnanna fengu fastan skammt 0,15 mg/kg/dag. Arsenik þríoxíð var gefið í bláæð í 1 til 2 klukkustundir þar til engar hvítblæðisfrumur voru í beinmerg, í allt að 60 daga að hámarki. Sjúklingar þar sem sjúkdómshlé var fullkomið fengu upprætingarmeðferð með 25 skömmtum af arsenik þríoxíði til viðbótar í 5 vikur. Upprætingarmeðferð hófst 6 vikum (á bilinu 3–8) eftir

innleiðingu í rannsókn staka rannsóknaraðilans og 4 vikum eftir innleiðingu (á bilinu 3–6) í fjölsetra rannsókninni. Fullkomið sjúkdómshlé var skilgreint þannig að engar hvítblæðisfrumur fundust í beinmerg og sem vakning útlægra blóðflagna og hvítkorna.

Sjúklingar í einsetra rannsókninni höfðu fengið bakslag eftir 1 – 6 fyrri meðferðir og 2 sjúklingar fengu bakslag eftir stofnfrumuígræðslu. Sjúklingar í fjölsetra rannsókninni höfðu fengið bakslag eftir 1 – 4 fyrri meðferðir og 5 sjúklingar fengu bakslag eftir stofnfrumuígræðslu. Miðgildi aldurs í einsetra rannsókninni var 33 ára (aldursbil 9 til 75). Miðgildi aldurs í fjölsetra rannsókninni var 40 ára (aldursbil 5 til 73).

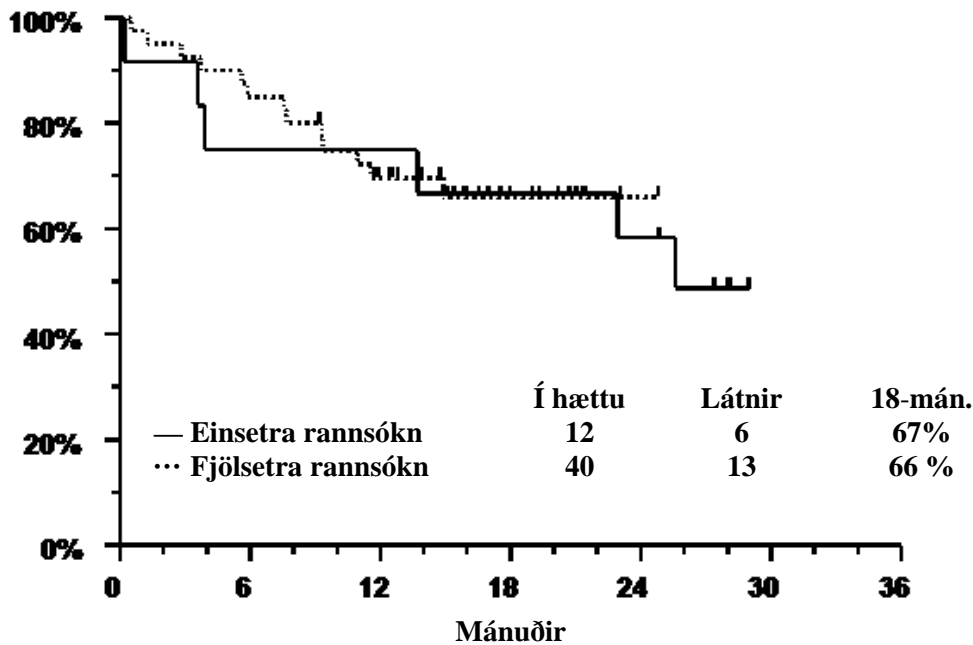
Niðurstöðurnar eru teknar saman í töflu 4 hér að neðan.

Tafla 4

	<b>Einsetra rannsókn N=12</b>	<b>Fjölsetra rannsókn N=40</b>
Arsenik þríoxíð skammtur, mg/kg/dag (miðgildi, bil)	0,16 (0,06–0,20)	0,15
Fullkomið sjúkdómshlé	11 (92%)	34 (85%)
<b>Tími til sjúkdómshlés í beinmerg (miðgildi)</b>	32 dagar	35 dagar
<b>Tími til fullkomins sjúkdómshlés (miðgildi)</b>	54 dagar	59 dagar
Á lífi eftir 18 mánuði	67%	66%

2 börn (<18 ára) tóku þátt í einsetra rannsókninni, bæði náðu fullkomnu sjúkdómshléi. 5 börn (<18 ára) tóku þátt í fjölsetra rannsókninni, 3 þeirra náðu fullkomnu sjúkdómshléi. Engin börn yngri en 5 ára fengu meðferð.

Við eftirmeðferð eftir upprætingu fengu 7 sjúklingar í einsetra rannsókninni og 18 sjúklingar í fjölsetra rannsókninni frekari viðhaldsmeðferð með arsenik þríoxíði. Þrjú sjúklingar í einsetra rannsókninni og 15 sjúklingar í fjölsetra rannsókninni fengu stofnfrumuígræðslu eftir að þeir höfðu lokið arsenik þríoxíð meðferð. Miðgildi tíma fullrar svörunar (CR) samkvæmt Kaplan-Meier tölfræðiaðferðinni í einsetra rannsókninni er 14 mánuðir og hefur ekki náðst í fjölsetra rannsókninni. Við síðustu eftirlitsmeðferð voru 6 af 12 sjúklingum einnar stofnunar rannsóknarinnar á lífi með miðgildi eftirlitsmeðferðar 28 mánuði (á bilinu 25 til 29). Í fjölsetra rannsókninni voru 27 af 40 sjúklingum á lífi með miðgildi eftirlitsmeðferðar 16 mánuði (á bilinu 9 til 25). Kaplan-Meier mat á lífslíkum eftir 18 mánuði fyrir hvora rannsóknina er sýnt hér að neðan.



Í töflu 5 hér fyrir neðan kemur fram frumuferðafræðileg staðfesting umbreytingar í eðlilegt erfðafar og umbreyting PML/RAR $\alpha$  í eðlilegt horf með bakrita – fjölliðukeðjuhvarfi (RT-PCR).

### Frumuferðir eftir arsenik þríoxíð meðferð

Tafla 5

	Einsetra frumrannsókn N með CR=11	Fjölsetra rannsókn N með CR=34
Hefðbundnar frumuferðir [t(15;17)]		
<b>Ekki til staðar</b>	8 (73%)	31 (91%)
<b>Til staðar</b>	1 (9%)	0%
<b>Ekki mælanlegt</b>	2 (18%)	3 (9%)
RT-PCR mæling PML/ RAR $\alpha$		
<b>Neikvæð</b>	8 (73%)	27 (79%)
<b>Jákvæð</b>	3 (27%)	4 (12%)
<b>Ekki mælanlegt</b>	0	3 (9%)

Svörun var í öllum aldursflokkum sem prófaðir voru, á aldrinum 6 til 75 ára. Svörunarhlutfall var svipað hjá báðum kynjum. Engin reynsla er af áhrifum arsenik þríoxíðs á afbrigði bráðs formerglingshvítblæðis með litningayfirfærslunum t(11;17) og t(5;17).

### Börn

Reynsla hjá börnum er takmörkuð. Af 7 sjúklingum yngri en 18 ára (á aldrinum 5 til 16 ára) sem voru meðhöndlaðir með arsenik þríoxíði í ráðlögðum 0,15 mg/kg/dag skammti náðu 5 sjúklingar fullri svörun (sjá kafla 4.2).

## 5.2 Lyfjahlvörð

Ólífrænt, frostþurrkað form arsenik þríoxíðs myndar strax vatnsrofsefnið arseniksýru (As<sup>III</sup>). As<sup>III</sup> er lyfjafræðilega virkt form arsenik þríoxíðs.

### Dreifing

Dreifingarrúmmál (Vd) As<sup>III</sup> er stórt (>400 l) sem bendir til marktækrar dreifingar í vefi með hverfandi próteinbindingu. Vd er einnig háð þyngd og eykst með aukinni líkamsþyngd. Arsenik í heild safnast einkum upp í lifur, nýrum og hjarta og í minna mæli í lungum, hári og nöglum.

### Umbrot

Við umbrot á arsenik þríoxíði verður oxun á arseniksýru (As<sup>III</sup>), virku formi arsenik þríoxíðs, í arsensýru (As<sup>V</sup>), sem og oxandi metýlering í einmetýlarsónsýru (MMA<sup>V</sup>) og tvímetýlarsinsýru (DMA<sup>V</sup>) fyrir tilstilli metýltransferasa, einkum í lifur. Fimmgildu umbrotsefnin, MMA<sup>V</sup> og DMA<sup>V</sup>, koma hægt fram í plasma (um 10 – 24 klukkustundum eftir fyrstu gjöf arsenik þríoxíðs), en vegna lengri helmingunartíma þeirra safnast þau frekar upp við endurtekna skammta en As<sup>III</sup>. Umfang uppsöfnunar þessara umbrotsefna fer eftir skömmtun. Áætluð uppsöfnun var á bilinu 1,4- til 8-föld eftir endurtekna gjöf samanborið við gjöf á einum skammti. As<sup>V</sup> er ekki til staðar í plasma nema í tiltölulega litlu magni.

Við ensímrannsóknir *in vitro* á lifrarfrymisögnum manna kom fram að arsenik þríoxíð hefur enga hamlandi verkun á hvarfefni helstu sýtókróm P450 ensíma svo sem 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Ekki er gert ráð fyrir milliverkunum efna sem eru hvarfefni fyrir þessi P450 ensím við Arsenic trioxide Mylan.

### Brotthvarf

Um 15% af gefnum Arsenic trioxide Mylan skammti skilst út í þvagi sem óbreytt As<sup>III</sup>. Metýleruð umbrotsefni As<sup>III</sup> (MMA<sup>V</sup>, DMA<sup>V</sup>) skiljast aðallega út í þvagi. Plasmastyrkleiki As<sup>III</sup> fellur úr hámarksstyrkleika í plasma í tveimur þrepum og er meðal lokahelmingunartími brotthvarfs 10 til 14 klukkustundir. Heildarúthreinsun As<sup>III</sup> á stakskammtabilinu 7 – 32 mg (gefið sem 0,15 mg/kg) er 49 l/klst. og nýrnaúthreinsun er 9 l/klst. Úthreinsun er ekki háð líkamsþyngd eða skammtinum sem gefinn er á því skammtabili sem rannsakað var. Áætlaður meðal lokahelmingunartími brotthvarfs fyrir umbrotsefnið MMA<sup>V</sup> er 32 klukkustundir og fyrir umbrotsefnið DMA<sup>V</sup> 70 klukkustundir.

### Skert nýrnastarfsemi

Plasmaúthreinsun As<sup>III</sup> breyttist ekki hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 50 – 80 ml/mín.) eða miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30 – 49 ml/mín.). Plasmaúthreinsun As<sup>III</sup> hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun undir 30 ml/mín.) var 40% lægri en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Almenn áhrif MMA<sup>V</sup> og DMA<sup>V</sup> höfðu tilhneigingu til að vera meiri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi; ekki er vitað um klínískar afleiðingar þessa, en ekki varð vart við aukin eituráhrif.

### Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvarfaupplýsingar frá sjúklingum með lifrarfrumkrabbamein sem voru með væga eða miðlungi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi gefa til kynna að hvorki As<sup>III</sup> né As<sup>V</sup> safnast upp eftir innrennsli tvisvar í viku. Engin greinileg tilhneiging til aukningar á almennum áhrifum As<sup>III</sup>, As<sup>V</sup>, MMA<sup>V</sup> eða DMA<sup>V</sup> kom fram við minnkandi lifrarstarfsemi þegar metið sem skammtastaðlað (á hvert mg skammts) flatarmál undir blóðþéttiferli (AUC).

### Línulegt /ólínulegt samband

Á öllu stakskammtabilinu frá 7 til 32 mg (gefið sem 0,15 mg/kg) virðist almenn útsetning (AUC) vera línuleg. Lækkun frá hámarksstyrk As<sup>III</sup> í plasma á sér stað í tveimur þrepum og einkenni af hröðum dreifingarfasa í upphafi, en síðan hægari brotthvarfsfasa í lokin. Eftir að 0,15 mg/kg voru gefin daglega (n=6) eða tvisvar í viku (n=3), varð um það bil tvöföld uppsöfnun á As<sup>III</sup> miðað við eitt innrennsli. Þessi uppsöfnun var heldur meiri en búist var við miðað við stakskammtandiúurstöður.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Takmarkaðar dýrarannsóknir á skaðlegum áhrifum arsenik þríoxíðs á frjósemi benda til eiturverknar á fóstur og fósturskemmda (gallar í miðtaugakerfi, augnleysi og örauga) þegar gefinn var 1 –

10 sinnum ráðlagður klínískur skammtur (mg/m<sup>2</sup>). Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á áhrif Arsenic trioxide Mylan á frjósemi. Arseniksambönd valda litningabreytingum og útlitsbreytingum á frumum spendýra *in vitro* og *in vivo*. Ekki hafa verið gerðar neinar formlegar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum arsenik þríoxíðs. Hins vegar er vitað að arsenik þríoxíð og önnur ólífræn arseniksambönd valda krabbameini í mönnum.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Natríumhýdroxíð  
Saltsýra (til pH-jöfnunar)  
Vatn fyrir stungulyf

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

### 6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

3 ár

Eftir að umbúðir hafa verið rofnar

Nota skal lyfið strax.

Eftir blöndun

Efnafræðilegur og eðlisfræðilegur stöðugleiki á meðan á notkun stendur hefur verið staðfestur í 30 daga við 15–25°C og í 30 daga við 2°C – 8°C. Með tilliti til örverufræði skal nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax, eru geymsluþol á meðan á notkun stendur og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og venjulega ekki meiri en sem nemur 24 klst. við 2°C – 8°C, nema þynning hafi verið gerð við gildaðar aðstæður með smitgát.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr gagnsæu gleri af gerð I með brómóbútýl tappa og smelluloki (flip-off cap) úr áli og inniheldur 10 ml af þykkni. Hver pakkning inniheldur 1 eða 10 hettuglös.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Arsenic trioxide Mylan blandað

Fara verður nákvæmlega eftir smitgátaraðferðum við meðhöndlun Arsenic trioxide Mylan þar sem engin rotvarnarefni eru í því.

Þynna verður Arsenic trioxide Mylan með 100 til 250 ml glúkósalausn fyrir stungulyf 50 mg/ml (5%) eða natríumklóríðlausn fyrir stungulyf 9 mg/ml (0,9%) strax eftir að það er tekið úr hettuglasinu.

Arsenic trioxide Mylan má ekki blanda öðrum lyfjum eða gefa samtímis í sama innrennsli.



Þynnt lausnin skal vera tær og litlaus. Gæta skal að smáögnum, flekkjum og litarbreytingum í lyfinu áður en það er gefið. Notið ekki lyfið ef í því eru smáagnir.

#### Rétt förgun

Arsenic trioxide Mylan er eingöngu einnota og farga skal öllum lyfjaleifum úr hverju hettuglasi með viðeigandi hætti. Geymið ekki lyfjaleifar til að nota síðar.

Farga skal öllum lyfjaleifum, búnaði sem kemst í snertingu við lyfið og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1 apríl 2020  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: {DD mánuður ÁÁÁÁ}

### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.  
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH  
Pfaffenrieder Straße 5  
82515 Wolfratshausen  
Þýskaland

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml innrennslisþykkni, lausn  
arsenik þríoxíð

### 2. VIRK(T) EFNI

Einn ml inniheldur 1 mg arsenik þríoxíðs.

### 3. HJÁLPAEFNI

Innheldur einnig: natríumhýdroxíð, saltsýra (til pH-stillingar) og vatn fyrir stungulyf.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn.

1 hettuglas  
10 hettuglös

10 mg/10 ml

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu  
Eingöngu til notkunar einu sinni.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumdrepani efni: meðhöndlið með varúð.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Lesið fylgiseðilinn um geymsluþol þynnta lyfsins.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Má ekki frjósa.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1427/001 1 hettuglas  
EU/1/20/1427/002 10 hettuglös

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml sæft þykkni  
arsenik þríoxíð  
Til notkunar i.v. eftir þynningu

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

10 mg/10 ml

**6. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml innrennslisþykkni, lausn arsenik þríoxíð

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þér er gefið lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Arsenic trioxide Mylan og við hverju það er notað
2. Áður en þér er gefið Arsenic trioxide Mylan
3. Hvernig Arsenic trioxide Mylan er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Arsenic trioxide Mylan
6. Pakkingar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Arsenic trioxide Mylan og við hverju það er notað

Arsenic trioxide Mylan er notað hjá fullorðnum sjúklingum með nýlega greint, áhættulítið eða í meðallagi áhættumikið, brátt formerglingshvítblæði (APL) og hjá fullorðnum sjúklingum þegar engin sjúkdómssvörun fæst með annarri meðferð. Brátt formerglingshvítblæði er sérstök tegund kyrringahvítblæðis þar sem fram koma óeðlileg hvítkorn og óeðlilegar blæðingar og mar.

#### 2. Áður en þér er gefið Arsenic trioxide Mylan

Arsenic trioxide Mylan skal gefið undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferð alvarlegs hvítblæðis.

#### Þú mátt ekki fá Arsenic trioxide Mylan

Ef um er að ræða ofnæmi fyrir arsenik þríoxíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

#### Varnaðarorð og varúðarreglur

Þú verður að leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið Arsenic trioxide Mylan ef

- þú ert með skerta nýrnastarfsemi.
- þú ert með lifrarkvilla.

Læknirinn mun beita eftirfarandi varúðarráðstöfunum:

- Athuga blóðgildi kalíums, magnesíums, kalsíums og kreatíníns með blóðprufum áður en þér er gefinn fyrsti Arsenic trioxide Mylan skammturinn.
- Mæla rafleiðni hjartans (hjartalínurit, ECG) áður en þér er gefinn fyrsti skammturinn.
- Endurtaka blóðrannsókn (kalíum, magnesíum, kalsíum og lifrarástarfsemi) meðan á meðferð með Arsenic trioxide Mylan stendur.
- Auk þess verður hjartalínurit tekið tvisvar í viku.
- Fylgjast stöðugt með starfsemi hjartans, ef þér er hætt við tilteknum tegundum óeðlilegs hjartsláttar (t.d. torsade de pointes eða lenging QT-bils).

- Sinna heilsufarsmælingum meðan á meðferð stendur og eftir að henni lýkur þar sem arseník þríoxíð, virka efnið í Arsenic trioxide Mylan, kann að valda öðrum krabbameinum. Þú skalt tilkynna um öll ný og óvenjuleg einkenni og aðstæður þegar þú hittir lækinn.
- Hafa eftirlit með vitsmunalegri starfsemi þinni og hreyfifærni ef þú ert í hættu á að fá B<sub>1</sub>-vítamínskort.

### **Börn og unglingar**

Arsenic trioxide Mylan er ekki ætlað börnum og unglungum yngri en 18 ára.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Arsenic trioxide Mylan**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru tekin, hafa nýlega verið tekin eða kynnu að verða tekin, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Látið einkum lækinn vita

- ef notuð eru einhver þau lyf sem gætu valdið hjartsláttarbreytingum. Þau eru meðal annars:
    - sumar tegundir lyfja við hjartsláttaröreglu (lyf sem notuð eru til að leiðrétta óreglulegan hjartslátt, t.d. kínidín, amíódarón, sótalól, dófetilíð)
    - lyf til meðferðar við geðrofi (tapað veruleikaskyn, t.d. tíorídazín)
    - lyf við þunglyndi (t.d. amítríptýlín)
    - sumar tegundir lyfja til að meðhöndla bakteríusýkingar (t.d. erytrómýcín og sparflöxacín)
    - sum lyf til að meðhöndla ofnæmi, svo sem ofnæmiskvef, nefnd andhistamínlyf (t.d. terfínadín og astemízól)
    - öll lyf sem valda lækkun magnesíums eða kalíums í blóði (t.d. Amfóterícín B)
    - císapríð (lyf notað við ákveðnum magakvillum).
- Áhrif þessara lyfja á hjartslátt geta versnað með Arsenic trioxide Mylan. Gæta verður þess að láta lækinn vita um öll lyf sem verið er að nota.
- um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð og kunna að hafa áhrif á lifrina. Ef þú ert ekki viss skaltu sýna læknum glasið eða pakkninguna.

### **Notkun Arsenic trioxide Mylan með mat eða drykk**

Engar takmarkanir eru fyrir hendi hvað varðar mat eða drykk á meðan þú notar Arsenic trioxide Mylan.

### **Meðganga**

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Ef Arsenic trioxide Mylan er notað á meðgöngu getur það skaðað fóstrið.

Ef þú getur orðið ófrísk verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni með Arsenic trioxide Mylan stendur og í 6 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Við meðgöngu eða ef þú verður þunguð meðan á meðferð með Arsenic trioxide Mylan stendur skal leita ráða hjá læknum.

Karlmenn skulu einnig nota örugga getnaðarvörn og þeim skal ráðlagt að geta ekki barn á meðan þeir fá Arsenic trioxide Mylan og í 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.

### **Brjóstgjöf**

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Arseník Arsenic trioxide Mylan berst í brjóstamjólk.

Þar sem Arsenic trioxide Mylan getur skaðað börn á brjósti skal ekki vera með barn á brjósti meðan á meðferð með Arsenic trioxide Mylan stendur og í tvær vikur eftir síðasta skammtinn.

### **Akstur og notkun véla**

Gert er ráð fyrir að Arsenic trioxide Mylan hafi engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Ef þú finnur fyrir óþægindum eða líður ekki vel eftir inndælingu Arsenic trioxide Mylan, skaltu bíða þar til einkennin eru liðin hjá áður en þú ekur eða stjórnar vél.

### **Arsenic trioxide Mylan inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### 3. Hvernig Arsenic trioxide Mylan er gefið

#### Lengd og tíðni meðferðar

##### Sjúklingar með nýlega greint brátt formerglingshvítblæði

Læknirinn gefur þér Arsenic trioxide Mylan einu sinni á dag með innrennsli. Í fyrstu meðferðarlotunni getur verið að þú fáir meðferð í allt að 60 daga að hámarki eða þar til læknirinn ákveður að sjúkdómurinn hafi skánað. Ef þú svarar Arsenic trioxide Mylan-meðferðinni munt þú fá 4 meðferðarlotur í viðbót. Hver lota samanstendur af 20 skömmtum sem gefnir eru 5 daga í viku (með 2 daga hléi í kjölfarið) í 4 vikur með 4 vikna hléi í kjölfarið. Læknirinn ákveður nákvæmlega hversu lengi þú þarft að halda áfram að fá meðferð með Arsenic trioxide Mylan.

##### Sjúklingar með brátt formerglingshvítblæði, ef sjúkdómurinn hefur ekki svarað öðrum meðferðum

Læknirinn gefur þér Arsenic trioxide Mylan einu sinni á dag með innrennsli. Í fyrstu meðferðarlotunni getur verið að þú fáir meðferð í allt að 50 daga að hámarki eða þar til læknirinn ákveður að sjúkdómurinn hafi skánað. Ef þú svarar Arsenic trioxide Mylan-meðferðinni munt þú fá aðra 25 skammta meðferðarlotu, 5 daga í viku (með 2 daga hléi í kjölfarið) í 5 vikur. Læknirinn ákveður nákvæmlega hversu lengi þú þarft að halda áfram að fá meðferð með Arsenic trioxide Mylan.

#### Lyfjagjöf og íkomuleið

Arsenic trioxide Mylan verður að þynna með lausn sem inniheldur glúkósa eða lausn sem inniheldur natríumklóríð.

Arsenic trioxide Mylan er venjulega gefið af lækni eða hjúkrunarfræðingi. Það er gefið sem dreypi (innrennsli) í bláæð í 1 til 2 klukkustundir en innrennslið getur tekið lengri tíma ef vart verður við aukaverkanir eins og roða í andliti og svima.

Arsenic trioxide Mylan má ekki blanda saman við eða gefa með innrennsli í sömu slöngu með öðrum lyfjum.

#### **Ef læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn gefur þér stærri skammt af Arsenic trioxide Mylan en mælt er fyrir um**

Þú gætir fundið fyrir krömpum, vöðvaslappleika og ringlun. Ef það gerist verður að stöðva Arsenic trioxide Mylan meðferð tafarlaust og læknirinn gefur þér meðferð við arsenik ofskömmtnun.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Látíð lækninn eða hjúkrunarfræðing vita strax ef þú færð einhverja af eftirtöldum aukaverkunum, þar sem þær geta verið merki um alvarlegt, lífshættulegt ástand sem kallast hvítkornafjölgunarheilkenni (differentiation syndrome):**

- öndunarerfiðleikar
- hósti
- verkur fyrir brjósti
- hiti

**Látið lækninn eða hjúkrunarfræðing strax vita ef þú verður var við einhverja af eftirtöldum aukaverkunum, þar sem þær geta verið merki um ofnæmisviðbragð:**

- öndunarerfiðleikar
- hiti
- skyndileg þyngdaraukning
- vökvasöfnun
- yfirlið
- hjartsláttarónot (þungur hjartsláttur fyrir brjósti)

Meðan á meðferð með Arsenic trioxide Mylan stendur gætir þú fengið einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum:

*Mjög algengar (kunna að hafa áhrif á fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):*

- þreyta (slen), verkur, hiti, höfuðverkur
- ógleði, uppköst, niðurgangur
- sundl, vöðvaverkir, dofi eða náladofi,
- útbrot eða kláði, hækkun á blóðsykri, bjúgur (bólga vegna of mikils vökva),
- mæði, þungur hjartsláttur, óeðlileg hjartalínurit,
- minnkun á kalíum eða magnesíum í blóði, óeðlileg próf á lifrar- eða nýrnastarfsemi þar með talið of mikið bilirubin eða gamma glútamýltransferasi til staðar í blóði.

*Algengar (kunna að hafa áhrif á allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):*

- fækkun blóðfrumna (blóðflagna, rauðra og/eða hvítra blóðfrumna), aukning hvítra blóðfrumna,
- hrollur, þyngdaraukning,
- hiti vegna sýkingar og fækkunar hvítra blóðfrumna, ristill (sýking),
- verkur fyrir brjósti, blæðing í lungum, súrefnisþurrð (lág súrefnismettun), vökvasöfnun í kringum hjarta eða lungu, lágur blóðþrýstingur, óeðlilegur hjartsláttur,
- krampaköst, verkur í liðum eða beinum, bólga í æðum,
- aukning á natríum eða magnesíum, ketónar í blóði og þvagi (efnaskiptablóðsýring), óeðlileg nýrnapróf, nýrnabilun,
- magapína (kviðverkur),
- roði í húð, bólga í andliti, óskýr sjón.

*Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):*

- sýking í lungum, sýking í blóði,
- bólga í lungum sem veldur verk fyrir brjósti og mæði, hjartabilun,
- vökvaþurrð, rugl
- heilasjúkdómur (heilakvilli, Wernickes heilakvilli) með ýmsum einkennum, þar með talið erfiðleikum við að beita hand- og fótleggjum, taltruflun og ringlun

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Arsenic trioxide Mylan**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðum hettuglassins og öskjunni.

Má ekki frjósa.

Ef lyfið er ekki notað strax eftir þynningu eru geymsluþol á meðan á notkun stendur og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð læknisins og yfirleitt ekki lengri en sólarhringur við 2°C – 8°C nema að lyfið hafi verið þynnt við smitsæfðar aðstæður.

Ekki skal nota lyfið ef í því sjást smáagnir eða ef litarbreytingar verða á lausninni.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkingar og aðrar upplýsingar

### Arsenic trioxide Mylan inniheldur

- Virka innihaldsefnið er arsenik þríoxíð. Hver ml af þykkni inniheldur 1 mg af arsenik þríoxíði. Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 10 mg af arsenik þríoxíði.
- Önnur innihaldsefni eru natríumhýdroxíð, saltsýra og vatn fyrir stungulyf. Sjá kafla 2 Arsenic trioxide Mylan inniheldur natríum.

### Lýsing á útliti Arsenic trioxide Mylan og pakkningastærðir

Arsenic trioxide Mylan er innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni). Það fæst í glerlykjum sem sæfð, tær, litlaus, fljótandi þykknilausn. Hver askja inniheldur 10 einnota glerhettuglös.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH  
Pfaffenrieder Straße 5  
82515 Wolfratshausen  
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

### България

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Česká republika

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

### Magyarország

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

### Danmark

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

### Malta

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

**Deutschland**

Viartis 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**

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

**France**

Viartis Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Viartis 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

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Nederland**

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

**Norge**

Viartis 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

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.



---

## Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

FARA VERÐUR NÁKVÆMLEGA EFTIR SMITGÁTARAÐFERÐUM VIÐ MEÐHÖNDLUN Arsenic trioxide Mylan ÞAR SEM ENGIN ROTVARNAREFNI ERU Í ÞVÍ.

### **Þynning Arsenic trioxide Mylan**

Þynna þarf Arsenic trioxide Mylan fyrir notkun.

Starfsfólk skal hljóta þjálfun hvað varðar meðhöndlun og þynningu arsenik þríoxíðs og ganga í viðeigandi hlífðarfatnaði.

Þynning: Settu sprautunál varlega inn í hettuglasið og dragðu upp allt innihaldið. Síðan þarf að þynna Arsenic trioxide Mylan tafarlaust með 100 til 250 ml af glúkósalausn fyrir stungulyf 50 mg/ml (5%) eða natríumklóríðlausn fyrir stungulyf 9 mg/ml (0,9%).

Arsenic trioxide Mylan er eingöngu til nota einu sinni. Farga skal öllum lyfjaleifum úr hverju hettuglasi með viðeigandi hætti. Geymið ekki lyfjaleifar til að nota síðar.

### **Notkun Arsenic trioxide Mylan**

Arsenic trioxide Mylan má ekki blanda öðrum lyfjum eða gefa samtímis í sama innrennsli.

Gefa verður Arsenic trioxide Mylan í bláæð á 1–2 klukkustundum. Tíma innrennslis má lengja í allt að 4 klukkustundir ef vart verður vasómótorviðbragða. Ekki er þörf á miðlægum holæðarlegg.

Þynnt lausnin skal vera tær og litlaus. Gæta skal að smáögnum, flekkjum og litarbreytingum í lyfinu áður en það er gefið. Notið ekki lyfið ef í því eru smáagnir.

Eftir þynningu með lausn fyrir stungulyf er Arsenic trioxide Mylan efna- og eðlisfræðilega stöðugt í 30 daga við 15 – 25°C og í 30 daga í kæli (2 – 8°C). Með tilliti til örverufræði skal nota lyfið strax. Sé lyfið ekki notað tafarlaust er geymsluþol meðan á notkun stendur og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og yfirleitt ekki lengra en sólarhringur við 2 til 8°C nema það hafi verið þynnt við öruggar og samþykktar smitgátaraðstæður.

### **Rétt förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum, búnaði sem kemst í snertingu við lyfið og úrgangi í samræmi við gildandi reglur.