

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 ml koncentrāta satur 1 mg arsēna trioksīda (*arsenii trioxidum*).

Katrs 10 ml flakons satur 10 mg arsēna trioksīda.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Sterils, dzidrs, bezkrāsains ūdens šķīdums ar pH 7,5-8,5.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Arsenic trioxide Mylan ir paredzēts remisijas inducēšanai un konsolidācijai pieaugušiem pacientiem ar:

- pirmreizēji diagnosticētu zema un vidēja riska akūtu promielocitāru leikozi (APL) (leikocītu skaits  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), kombinācijā ar all-*trans*-retīnskābi (*all-trans-retinoic acid*, ATRA);
- recidivējošu/rezistentu akūtu promielocitāru leikozi (APL) (iepriekšējā ārstēšanā jābūt iekļautai retinoīdu terapijai un ķīmijterapijai),

kas raksturojas ar t(15;17) translokācijas klātbūtni un/vai promielocitāras leikozes/retīnskābes receptora-alfa (PML/RAR-alfa) gēna klātbūtni.

Citu akūtu mieloleikozes apakštipu atbildes reakcija uz arsēna trioksīdu nav pēfita.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Arsenic trioxide Mylan ir jāievada tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze akūtas leikozes ārstēšanā, un jāievēro speciālas 4.4. apakšpunktā aprakstītās uzraudzības procedūras.

#### Devas

Pieaugušajiem ieteicama tāda pati deva kā gados vecākiem cilvēkiem.

#### Pirmreizēji diagnosticēta zema un vidēja riska akūta promielocitāra leikoze (APL)

##### *Indukcijas terapijas grafiks*

Arsenic trioxide Mylan jāievada intravenozi devā 0,15 mg/kg/dienā katru dienu, līdz sasniegta pilnīga remisija. Ja pilnīga remisija nav notikusi līdz 60. dienai, dozēšana ir jāizbeidz.

##### *Konsolidācijas grafiks*

Arsenic trioxide Mylan jāievada intravenozi devā 0,15 mg/kg/dienā 5 dienas nedēļā. Ārstēšana jāturpina 4 nedēļas un tad jāievēro 4 nedēļu pārtraukums, kopā 4 ciklus.

## Recidivējoša/rezistentā akūta promielocitāra leikoze (APL)

### Indukcijas terapijas grafiks

Arsenic trioxide Mylan jāievada intravenozi nemainīgā devā 0,15 mg/kg/dienā katru dienu, līdz sasniegta pilnīga remisija (kaulu smadzeņu šūnās ir mazāk par 5% blastu, nav leikozes šūnu pazīmju). Ja pilnīga remisija nav notikusi līdz 50. dienai, dozēšana ir jāzbeidz.

### Konsolidācijas grafiks

Konsolidācijas ārstēšana jāsāk 3-4 nedēļas pēc indukcijas terapijas pabeigšanas. Arsenic trioxide Mylan jāievada intravenozi devā 0,15 mg/kg/dienā 25 devas, ko ordinē 5 dienas nedēļā, pēc tam seko 2 dienu pārtraukums, to atkārtojot 5 nedēļas.

### Devu atlikšana, modificēšana un atsākšana

Ārstēšana ar Arsenic trioxide Mylan ir uz laiku jāpārtrauc pirms grafikā paredzētajām terapijas beigām jebkurā laikā, ja ir novērota 3. pakāpes vai lielāka toksicitāte pēc Nacionālā vēža institūta vispārējiem toksicitātes kritērijiem un ja uzskata, ka tā varētu būt saistīta ar Arsenic trioxide Mylan terapiju. Pacienti, kuriem ir tādas reakcijas, ko uzskata par saistītām ar Arsenic trioxide Mylan, ārstēšana jāatsāk tikai tad, kad toksiskās parādības ir novērstas vai kad novirze no normas, kura prasīja iejaukšanos, atgriezies izejas stāvoklī. Tādos gadījumos ārstēšana jāatsāk ar 50% no iepriekšējās dienas devas. Ja toksicitāte neatjaunojas 7 dienu laikā pēc ārstēšanas atsākšanas, dienas devu var atkal palielināt līdz 100% no sākotnējās devas. Pacienti, kuriem toksicitāte atkārtojas, ārstēšana ir jāatceļ. Par novirzēm EKG, elektrolītos un hepatotoksicitāti skatīt 4.4. apakšpunktu.

### Īpašas pacientu grupas

#### Aknu darbības traucējumi

Tā kā dati par visām aknu darbības traucējumu grupām nav pieejami un Arsenic trioxide Mylan lietošanas laikā iespējama hepatotoksiska iedarbība, ieteicams ievērot piesardzību, lietojot Arsenic trioxide Mylan pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

#### Nieru darbības traucējumi

Tā kā dati par visām nieru darbības traucējumu grupām nav pieejami, ieteicams ievērot piesardzību, lietojot Arsenic trioxide Mylan pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

#### Pediātriskā populācija

Arsenic trioxide Mylan drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 17 gadiem, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati par bērniem vecumā no 5 līdz 16 gadiem aprakstīti 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt. Dati nav pieejami par zāļu lietošanu bērniem vecumā līdz 5 gadiem.

#### Lietošanas veids

Arsenic trioxide Mylan jāievada intravenozi 1-2 stundu laikā. Ja novēro vazomotoras reakcijas, infūzijas ilgumu var pagarināt līdz 4 stundām. Centrālais vēnas katetrs nav nepieciešams. Pacienti ir jāhospitalizē ārstēšanas sākumā slimības simptomu dēļ un, lai nodrošinātu adekvātu kontroli.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

#### 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Klīniski nestabili APL pacienti ir pakļauti īpašam riskam, un viņiem būs nepieciešama biežāka elektrolītu un glikozes līmeņa kontrole, kā arī biežāki hematoloģisko, aknu, nieru un koagulācijas parametru testi.

##### Leikocītu aktivācijas sindroms (APL diferenciācijas sindroms)

27% ar arsēna trioksīdu ārstētu pacientu recidivējošas/rezistentas slimības gadījumā ir bijuši simptomi, kas līdzīgi sindromam, ko sauc par retīnskābes akūto promielocitāro leikozi (RS-APL) jeb APL diferenciācijas sindromu, ko raksturo drudzis, aizdusa, ķermeņa masas palielināšanās, plaušu infiltrāti un izsvīdumi pleirā vai perikardā ar leikocitozi vai bez tās. Sindroms var būt letāls. Ārstējot pirmreizēji diagnosticētu APL ar arsēna trioksīdu un all-*trans*-retīnskābi (ATRA), APL diferenciācijas sindromu novēroja 19% pacientu, ieskaitot 5 smagus gadījumus. Pie pirmajām pazīmēm, kas varētu norādīt uz sindromu (neskaidras ģenēzes drudzis, aizdusa un/vai ķermeņa masas palielināšanās, patoloģiskas atradnes krūšu kurvja auskultācijā vai rentgenogrāfiskajos izmeklējumos), ārstēšana ar arsēna trioksīdu ir uz laiku jāpārtrauc un nekavējoties jāuzsāk ārstēšana ar lielām steroīdu devām (deksametazonu 10 mg intravenozi divreiz dienā) neatkarīgi no leikocītu skaita un jāturpina vismaz 3 dienas vai ilgāk, līdz pazīmes un simptomi samazinās. Ja tas ir klīniski pamatots/nepieciešams, ieteicama arī vienlaicīga ārstēšana ar diurētiskiem līdzekļiem. Vairākumam pacientu nav pilnībā jāpārtrauc arsēna trioksīda terapija, kamēr ārstē APL diferenciācijas sindromu. Tiklīdz simptomi mazinās, ārstēšanu ar arsēna trioksīdu var atsākt, pirmajās 7 dienās lietojot 50% no iepriekšējās devas. Ja nenovēro iepriekšējās toksicitātes pasliktināšanos, var atsākt arsēna trioksīda lietošanu pilnā devā. Simptomu atjaunošanās gadījumā arsēna trioksīda deva jāsamazina līdz iepriekš lietotai devai. Lai novērstu APL diferenciācijas sindroma attīstību indukcijas terapijas laikā, APL pacientiem var ievadīt prednizonu (0,5 mg/kg ķermeņa masas dienā indukcijas terapijas laikā) no arsēna trioksīda lietošanas 1. dienas līdz indukcijas terapijas beigām. Ārstējot arsēna trioksīda radīto leikocītu aktivācijas sindromu, ārstēšanai ar steroīdiem nav ieteicams pievienot ķīmijterapiju, jo nav pieredzes par steroīdu un ķīmijterapijas apvienošanu. Pēcreģistrācijas pieredze liecina, ka līdzīgu sindromu var novērot pacientiem ar citiem ļaundabīgo audzēju veidiem. Šiem pacientiem jānodrošina uzraudzība un ārstēšana, kā aprakstīts augstāk.

##### Elektrokardiogrammas (EKG) novirzes

Arsēna trioksīds var izraisīt QT intervāla pagarināšanos un pilnu atrioventrikulāro blokādi. QT pagarināšanās var izraisīt *torsade de pointes* tipa ventrikulāru aritmiju, kas var būt letāla. Iepriekšēja ārstēšana ar antraciklīniem var paaugstināt QT pagarināšanās risku. *Torsade de pointes* risks ir saistīts ar QT pagarināšanās pakāpi, QT pagarinošo zāļu (tādu kā Ia un III klases antiaritmisko līdzekļu (piem., hinidīna, amiodarona, sotalola, dofetilīda), antipsihotisko līdzekļu (piem., tioridazīna), antidepresantu (piem., amitriptilīna) dažu makrolīdu (piem., eritromicīna), dažu antihistamīnu (piem., terfīnadīna un astemizola), dažu hinolona antibiotiku (piem., sparfloksacīna) un citu atsevišķu zāļu, par kurām ir zināms, ka tās pagarina QT intervālu (piem., cisaprīda)) vienlaicīgu lietošanu, *torsade de pointes* anamnēzē, iepriekš esošu QT intervāla pagarināšanos, sastrēguma sirds mazspēju, kāliju izvadošu diurētisku līdzekļu lietošanu, amfotericīna B lietošanu vai citiem apstākļiem, kas izraisa hipokaliēmiju un hipomagniēmiju. Klīniskajos pētījumos recidivējošas/rezistentas slimības gadījumā 40% pacientu, kurus ārstēja ar arsēna trioksīdu, bija vismaz viens QT koriģētā (QTc) intervāla pagarināšanās, kas pārsniedza 500 msek, gadījums. QTc pagarināšanos novēroja 1-5 nedēļas pēc arsēna trioksīda infūzijas, un pēc tam tā normalizējās 8. nedēļas beigās pēc arsēna trioksīda infūzijas. Vienam pacientam (kas vienlaicīgi saņēma vairākas zāles, tajā skaitā amfotericīnu B) bija asimptomātiska *torsade de pointes* recidivējošas APL indukcijas terapijas laikā ar arsēna trioksīdu. Lietojot arsēna trioksīdu kombinācijā ar ATRA pirmreizēji diagnosticētas APL gadījumā, 15,6% pacientu novēroja QTc intervāla pagarināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vienam pacientam ar pirmreizēji diagnosticētu APL indukcijas terapija tika pārtraukta pēc izteiktas QTc intervāla pagarināšanās un elektrolītu novirzēm indukcijas terapijas 3. dienā.

##### Ieteikumi par EKG un elektrolītu kontroli

Pirms uzsāk arsēna trioksīda terapiju, ir jāizdara 12 novadījumu EKG un jānosaka seruma elektrolītu (kālijs, kalcijs un magnijs) un kreatinīna līmenis, jākorģē iepriekš esošās elektrolītu novirzes no normas un, ja iespējams, jāpārtrauc lietot zāles, par kurām ir zināms, ka tās pagarina QT intervālu.

Pacientiem ar QTc pagarināšanās riska faktoriem vai *torsade de pointes* riska faktoriem nepārtraukti jākontrolē sirdsdarbība (EKG). Ja QTc ir lielāks par 500 msek., pirms apsver arsēna trioksīda lietošanu, ir jāpabeidz korigējošie pasākumi un jāpārbauda QTc ar vairāku novadījumu EKG un, ja iespējams, jākonsultējas ar speciālistu. Arsēna trioksīda terapijas laikā kālija koncentrācija jāuztur virs 4 mekv./l un magnija koncentrācija — aptuveni 1,8 mg/dl. Pacienti, kuriem absolūtais QT intervāls >500 msek., ir atkārtoti jāpārbauda un nekavējoties jārīkojas, lai korigētu vienlaicīgi pastāvošos riska faktorus, ja tādi ir, un ir jāapsver arsēna trioksīda terapijas turpināšanas risks/ieguvums pret tās pārtraukšanu. Ja pacientam ir ģīboņi, attīstās ātrs vai neregulārs sirds ritms, tad pacients ir jāhospitalizē un nepārtraukti jāuzrauga, jānosaka seruma elektrolītu līmenis, arsēna trioksīda terapija uz laiku jāpārtrauc, līdz QTc intervāls sasniedz mazāk par 460 msek., elektrolītu novirzes no normas ir korigētas un ģīboņi un neregulārais sirds ritms izbeidzas. Pēc traucējumu normalizēšanās ārstēšana jāatsāk, lietojot 50% no iepriekšējās dienas devas. Ja 7 dienu laikā pēc ārstēšanas atsākšanas nenovēro atkārtotu QTc pagarināšanos, otrajā nedēļā var atsākt arsēna trioksīda lietošanu devā 0,11 mg/kg ķermeņa masas dienā. Ja pēc tam nenovēro intervāla pagarināšanos, dienas devu var atkal palielināt līdz 100% no sākotnējās devas. Par arsēna trioksīda ietekmi uz QTc intervālu infūzijas laikā datu nav. Indukcijas un konsolidācijas laikā elektrokardiogrammas ir jānosaka divreiz nedēļā, bet klīniski nestabiliem pacientiem — biežāk.

### Hepatotoksicitāte (3. pakāpe vai lielāka)

Lietojot arsēna trioksīdu kombinācijā ar ATRA indukcijas vai konsolidācijas terapijā, 63,2% pacientu ar pirmreizēji diagnosticētu zema un vidēja riska APL attīstījās 3. vai 4. pakāpes hepatotoksicitāte (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tomēr pēc īslaicīgas arsēna trioksīda, ATRA vai abu šo zāļu lietošanas pārtraukšanas toksiskā iedarbība izzuda. Ārstēšana ar arsēna trioksīdu ir jāpārtrauc pirms grafikā paredzētajām terapijas beigām jebkurā laikā, ja ir novērota 3. pakāpes vai lielāka hepatotoksicitāte pēc Nacionālā vēža institūta vispārējiem toksicitātes kritērijiem. Ja bilirubīna un/vai ASAT, un/vai sārmainās fosfatāzes līmenis pazeminās līdz rādītājam, kas nepārsniedz normas augšējo robežu 4 reizes, ārstēšanu ar arsēna trioksīdu var atsākt, pirmās 7 dienas lietojot 50% no iepriekšējās devas. Ja nenovēro iepriekšējās toksicitātes pasliktināšanos, var atsākt arsēna trioksīda lietošanu pilnā devā. Ja atjaunojas hepatotoksicitāte, arsēna trioksīda lietošana pilnībā jāpārtrauc.

### Devu atlikšana un modificēšana

Ārstēšana ar arsēna trioksīdu ir uz laiku jāpārtrauc pirms grafikā paredzētajām terapijas beigām jebkurā laikā, ja ir novērota 3. pakāpes vai lielāka toksicitāte pēc Nacionālā vēža institūta vispārējiem toksicitātes kritērijiem un ja uzskata, ka tā varētu būt saistīta ar arsēna trioksīda terapiju. (Skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Laboratorijas testi

Vismaz divreiz nedēļā jākontrolē pacienta elektrolītu un glikozes līmenis, kā arī hematoloģiskie, aknu, nieru un koagulācijas rādītāji, un klīniski nestabiliem pacientiem indukcijas posmā tas jā dara biežāk, kā arī vismaz reizi nedēļā konsolidācijas posmā.

### Nieru darbības traucējumi

Tā kā dati par visām nieru darbības traucējumu grupām nav pieejami, ieteicams ievērot piesardzību, lietojot arsēna trioksīdu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Pieredze pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pietiekama, lai noteiktu devas pielāgošanas nepieciešamību. Arsēna trioksīda lietošana pacientiem, kuriem veic dialīzi, nav pētīta.

### Aknu darbības traucējumi

Tā kā dati par visām aknu darbības traucējumu pacientu grupām nav pieejami un arsēna trioksīda lietošanas laikā iespējama hepatotoksiska iedarbība, ieteicams ievērot piesardzību, lietojot arsēna trioksīdu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu par hepatotoksicitāti un 4.8. apakšpunktu). Pieredze pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pietiekama, lai noteiktu devas pielāgošanas nepieciešamību.

### Gados vecāki cilvēki

Par arsēna trioksīda lietošanu gados vecākiem pacientiem klīniskie dati ir ierobežoti. Šiem pacientiem nepieciešams ievērot īpašu piesardzību.

### Hiperleikocitoze

Dažiem pacientiem ar recidivējošu/rezistentu APL ārstēšana ar arsēna trioksīdu bija saistīta ar hiperleikocitozes attīstību ( $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ). Sakarības starp sākotnējo leikocītu skaitu un hiperleikocitozes attīstību nav, un nav arī korelācijas starp sākotnējo leikocītu skaitu un maksimālo leikocītu skaitu. Hiperleikocitozi nekad neārstēja ar papildu ķīmijterapiju, un tā izzuda, turpinot ārstēšanu ar arsēna trioksīdu. Leikocītu skaits konsolidācijas laikā nebija tik augsts kā indukcijas terapijas laikā un bija  $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ , izņemot vienu pacientu, kuram konsolidācijas laikā tas bija  $22 \times 10^3/\mu\text{l}$ . Divdesmit pacientiem ar recidivējošu/rezistentu APL (50%) bija leikocitoze, tomēr visiem šiem pacientiem leikocītu skaits samazinājās vai bija normalizējies līdz kaulu smadzeņu remisijas laikam, un citotoksiskā ķīmijterapija vai leukoforēze nebija nepieciešama. Pirmreizēji diagnosticētas zema un vidēja riska APL gadījumā indukcijas terapijas laikā 35 no 74 (47%) pacientiem attīstījās leikocitoze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tomēr visi gadījumi tika veiksmīgi ārstēti ar hidroksiurīnvielas terapiju.

Pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu un recidivējošu/rezistentu APL, kuriem pēc ārstēšanas uzsākšanas attīstās ilgstoša leikocitoze, ir jālieto hidroksiurīnviela. Hidroksiurīnvielas lietošana jāturpina norādītajā devā, lai uzturētu leikocītu skaitu  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ , un vēlāk jāsamazina.

#### 1. tabula. Ieteikumi par hidroksiurīnvielas lietošanas uzsākšanu

Leikocītu skaits	Hidroksiurīnviela
$10\text{-}50 \times 10^3/\mu\text{l}$	500 mg četras reizes dienā
$>50 \times 10^3/\mu\text{l}$	1000 mg četras reizes dienā

### Otra primāra ļaundabīga audzēja attīstība

Arsenic trioxide Mylan aktīvā viela — arsēna trioksīds — ir cilvēka kancerogēns. Kontrolējiet pacientus, vai neattīstās otrs primārais ļaundabīgais audzējs.

### Encefalopātija

Arsēna trioksīda terapijas laikā ziņots par encefalopātijas gadījumiem. Lietojot arsēna trioksīda terapiju pacientiem ar vitamīna B<sub>1</sub> deficītu, tika ziņots par Vernikes encefalopātiju. Pacienti ar B<sub>1</sub> deficīta risku ir rūpīgi jākontrolē, vai pēc arsēna trioksīda terapijas uzsākšanas neparādās encefalopātijas pazīmes un simptomi. Dažos gadījumos pacienti pēc vitamīna B<sub>1</sub> papildu lietošanas atveseļojās.

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Arsēna trioksīda un citu zāļu farmakokinētiskās mijiedarbības oficiāla novērtēšana nav veikta.

### Zāles, par kurām ir zināms, ka tās pagarina QT/QTc intervālu, izraisa hipokaliēmiju vai hipomagniēmiju

Ārstēšanas laikā ar arsēna trioksīdu ir sagaidāma QT/QTc pagarināšanās, ir ziņots par *torsade de pointes* un pilnu sirds blokādi. Pacientiem, kuri saņem vai ir saņēmuši zāles, par kurām ir zināms, ka tās izraisa hipokaliēmiju vai hipomagniēmiju, piemēram, diurētiskie līdzekļi vai amfotericīns B, var būt augstāks *torsade de pointes* risks. Nozīmējot Arsenic trioxide Mylan vienlaicīgi ar citām zālēm, par kurām ir zināms, ka tās pagarina QT/QTc intervālu, piemēram, makrolīdu antibiotikas, antipsihotiskais līdzeklis tioridazīns vai zāles, kas izraisa hipokaliēmiju vai hipomagniēmiju, ieteicams ievērot piesardzību. Papildu informācija par zālēm, kas pagarina QT, ir sniegta 4.4. apakšpunktā.

#### Zāles, par kurām ir zināms, ka tās izraisa hepatotoksisku iedarbību

Tā kā arsēna trioksīda lietošanas laikā iespējama hepatotoksiska iedarbība, jāievēro piesardzība, lietojot Arsenic trioxide Mylan kopā ar citām zālēm, kas var izraisīt hepatotoksicitāti (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

#### Citas antileikēmiskas zāles

Arsenic trioxide Mylan ietekme uz citu antileikēmisku zāļu efektivitāti nav zināma.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Arsēna savienojumu genotoksiskā riska dēļ (skatīt 5.3. apakšpunktu) sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar Arsenic trioxide Mylan un 6 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi.

Vīriešiem jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi, un viņiem ieteicams neapauglot sievieti ārstēšanas laikā ar Arsenic trioxide Mylan un līdz 3 mēnešiem pēc ārstēšanas pabeigšanas.

#### Grūtniecība

Pētījumi ar dzīvniekiem parāda arsēna trioksīda embriotoksicitāti un teratogenitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Arsenic trioxide Mylan lietošana grūtniecības laikā nav pētīta.

Ja šīs zāles lieto grūtniecības laikā vai ja pacientei iestājas grūtniecība to lietošanas laikā, paciente ir jāinformē par iespējamo kaitējumu auglim.

#### Barošana ar krūti

Arsēns izdalās cilvēka pienā. Tā kā pastāv iespēja, ka Arsenic trioxide Mylan var izraisīt smagas nevēlamas blakusparādības bērniem, kuri tiek baroti ar krūti, barošana ar krūti ir jāpārtrauc pirms zāļu lietošanas un tās laikā, kā arī divas nedēļas pēc pēdējās devas saņemšanas.

#### Fertilitāte

Klīniskie vai preklīniskie fertilitātes pētījumi ar Arsenic trioxide Mylan nav veikti.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Arsenic trioxide Mylan neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos 3. un 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības atbilstoši vispārējiem toksicitātes kritērijiem bija 37% pacientu ar recidivējošu/rezistentu APL. Visbiežāk ziņots par hiperglikēmiju, hipokaliēmiju, neitropēniju un paaugstinātu alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmeni. Leikocitoze bija sastopama 50% pacientu ar recidivējošu/rezistentu APL, nosakot pēc asins analīzēm.

Nopietnas nevēlamās blakusparādības bija biežas (1-10%), un tas recidivējošas/rezistentas slimības grupā nebija nekas negaidīts. Šīs nopietnās nevēlamās blakusparādības, ko attiecina uz arsēna trioksīdu, ietvēra APL diferenciācijas sindromu (3), leikocitozi (3), pagarinātu QT intervālu (4, 1 ieskaitot ar *torsade de pointes*), ātriju mirgošanu/ātriju plandīšanos (1), hiperglikēmiju (2) un dažādas nopietnas nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar asiņošanu, infekcijām, sāpēm, caureju, sliktu dūšu.

Parasti ārstēšanas izraisītās nevēlamās blakusparādības pacientiem ar recidivējošu/rezistentu APL bija ar tendenci laika gaitā samazināties, iespējams, saistībā ar pamatslimības procesa uzlabošanos. Pacientiem bija tendence ar mazāku toksicitāti panest konsolidācijas un uzturošo terapiju nekā indukcijas terapiju. Iespējams, tas ir saistīts ar nevēlamo blakusparādību kā jaucējfaktora ietekmi

ārstēšanas kursa sākumā un neskaitāmajām zālēm, kas tika lietotas vienlaicīgi, lai kontrolētu simptomus un slimību.

3. fāzes daudzcentru līdzvērtības pētījumā, salīdzinot all-*trans*-retīnskābi (ATRA) + ķīmijterapiju ar ATRA + arsēna trioksīdu pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu zema un vidēja riska APL (pētījums APL0406; skatīt arī 5.1. apakšpunktu), pacientiem, kurus ārstēja ar arsēna trioksīdu, novēroja nopietnas blakusparādības, tajā skaitā hepatotoksicitāti, trombocitopēniju, neitropēniju un QTc intervāla pagarināšanos.

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Zemāk norādītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pētījumā APL0406 pirmreizēji diagnosticētiem pacientiem un klīniskajos pētījumos un/vai pēcreģistrācijas lietošanas laikā pacientiem ar recidivējošu/rezistentu APL. 2. tabulā uzskaitītas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas arsēna trioksīda klīniskajos pētījumos 52 pacientiem ar rezistentu/recidivējošu APL pēc MedDRA klasifikācijas un novērotā biežuma. Biežums ir definēts šādi: (ļoti bieži  $\geq 1/10$ ), (bieži  $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), (retāk  $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā biežuma grupā nevēlamas blakusparādības sakārtotas nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula

	<b>Visas pakāpes</b>	<b>Pakāpes <math>\geq 3</math></b>
<b>Infekcijas un infestācijas</b>		
<i>Herpes zoster</i> (jostas roze)	Bieži	Nav zināmi
Sepse	Nav zināmi	Nav zināmi
Pneimonija	Nav zināmi	Nav zināmi
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>		
Febrila neitropēnija	Bieži	Bieži
Leikocitoze	Bieži	Bieži
Neitropēnija	Bieži	Bieži
Pancitopēnija	Bieži	Bieži
Trombocitopēnija	Bieži	Bieži
Anēmija	Bieži	Nav zināmi
Leikopēnija	Nav zināmi	Nav zināmi
Limfopēnija	Nav zināmi	Nav zināmi
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>		
Hiperglikēmija	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipokaliēmija	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipomagniēmija	Ļoti bieži	Bieži
Hipernatriēmija	Bieži	Bieži
Ketoacidoze	Bieži	Bieži
Hipermagniēmija	Bieži	Nav zināmi
Dehidratācija	Nav zināmi	Nav zināmi
Šķidrums aizture	Nav zināmi	Nav zināmi
<b>Psihiskie traucējumi</b>		
Apjukums	Nav zināmi	Nav zināmi
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>		
Parestēzija	Ļoti bieži	Bieži
Reibonis	Ļoti bieži	Nav zināmi
Galvassāpes	Ļoti bieži	Nav zināmi
Krampji	Bieži	Nav zināmi
Encefalopātija, Vernikes encefalopātija	Nav zināmi	Nav zināmi



	Visas pakāpes	Pakāpes ≥3
<b>Acu bojājumi</b>		
Neskaidra redze	Bieži	Nav zināmi
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>		
Tahikardija	Ļoti bieži	Bieži
Izsvīdums perikardā	Bieži	Bieži
Ventrikulāras ekstrasistolēs	Bieži	Nav zināmi
Sirds mazspēja	Nav zināmi	Nav zināmi
Kambaru tahikardija	Nav zināmi	Nav zināmi
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>		
Vaskulīts	Bieži	Bieži
Hipotensija	Bieži	Nav zināmi
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības</b>		
Diferenciācijas sindroms	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Aizdusa	Ļoti bieži	Bieži
Hipoksija	Bieži	Bieži
Izsvīdums pleirā	Bieži	Bieži
Pleirīta izraisītas sāpes	Bieži	Bieži
Plaušu alveolu asiņošana	Bieži	Bieži
Pneimonīts	Nav zināmi	Nav zināmi
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>		
Caureja	Ļoti bieži	Bieži
Vemšana	Ļoti bieži	Nav zināmi
Slikta dūša	Ļoti bieži	Nav zināmi
Sāpes vēderā	Bieži	Bieži
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>		
Nieze	Ļoti bieži	Nav zināmi
Izsitumi	Ļoti bieži	Nav zināmi
Eritēma	Bieži	Bieži
Sejas tūska	Bieži	Nav zināmi
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>		
Mialģija	Ļoti bieži	Bieži
Artralģija	Bieži	Bieži
Kaulu sāpes	Bieži	Bieži
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>		
Nieru mazspēja	Bieži	Nav zināmi
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>		
Pireksija	Ļoti bieži	Bieži
Sāpes	Ļoti bieži	Bieži
Nogurums	Ļoti bieži	Nav zināmi
Tūska	Ļoti bieži	Nav zināmi
Sāpes krūtīs	Bieži	Bieži
Drebuļi	Bieži	Nav zināmi

	Visas pakāpes	Pakāpes ≥3
<b>Izmeklējumi</b>		
Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis	Ļoti bieži	Bieži
Paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis	Ļoti bieži	Bieži
QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā	Ļoti bieži	Bieži
Hiperbilirubinēmija	Bieži	Bieži
Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Bieži	Nav zināmi
Ķermeņa masas palielināšanās	Bieži	Nav zināmi
Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis*	Nav zināmi*	Nav zināmi*

\*CALGB pētījumā C9710 tika ziņots par 2 gadījumiem no 200 pacientiem, kuriem paaugstināta gamma glutamiltransferāzes līmeņa pakāpe bija ≥3, kuri saņēma arsēna trioksīdu konsolidācijas ciklos (1. cikls un 2. cikls) salīdzinājumā ar nevienu gadījumu kontroles grupā.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Diferenciācijas sindroms*

Ārstēšanas laikā ar arsēna trioksīdu 14 no 52 pacientiem APL pētījumos ar recidivējošu slimību bija viens vai vairāki APL diferenciācijas sindroma simptomi, kas raksturojās ar drudzi, aizdusu, ķermeņa masas palielināšanos, plaušu infiltrātiem un izsvīdumu pleirā vai perikardā ar leukocitozi vai bez tās (skatīt 4.4. apakšpunktu). Divdesmit septiņiem pacientiem bija leukocitoze (leikocīti  $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) indukcijas laikā, no kuriem 4 bija vairāk par 100 000/ $\mu\text{l}$ . Sākotnējais leikocītu skaits nekorelēja ar leukocitozes atīstību pētījumā, un leikocītu skaits konsolidācijas terapijas laikā nebija tik augsts kā indukcijas terapijas laikā. Šajos pētījumos leukocitozi neārstēja ar ķīmijterapijas zālēm. Zāles, ko lieto leikocītu skaita samazināšanai, bieži pastiprina ar leukocitozi saistīto toksicitāti, un parastās pieejas nebija efektīvas. Viens pacients, ko ārstēja līdzcietīgas lietošanas programmas ietvaros, nomira no insultra leukocitozes dēļ pēc ārstēšanas ar ķīmijterapijas zālēm leikocītu skaita samazināšanai. Ieteicamā pieeja ir novērošana ar ievērošanu tikai atsevišķos gadījumos.

Pivotālajos pētījumos recidivējošas slimības gadījumā mirstība no asiņošanas, kas saistīta ar diseminēto intravazālo koagulāciju (DIK), bija ļoti bieža (>10%), kas atbilst literatūrā aprakstītajai agrīnai mirstībai.

Pirmreizēji diagnosticētas zema un vidēja riska APL gadījumā APL diferenciācijas sindromu novēroja 19% pacientu, ieskaitot 5 smagus gadījumus.

Pēcregistrācijas periodā ziņots arī par diferenciācijas sindromu, kas līdzīgs retīnskābes sindromam, izmantojot arsēna trioksīdu citu ļaundabīgo audzēju, izņemot APL, ārstēšanā.

##### *QT intervāla pagarināšanās*

Arsēna trioksīds var izraisīt QT intervāla pagarināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu). QT pagarinājums var izraisīt *torsade de pointes* tipa ventrikulāru aritmiju, kas var būt letāla. *Torsade de pointes* risks ir saistīts ar QT pagarinājuma pakāpi, QT pagarināšanu zāļu līdztekus ievadīšanu, *torsade de pointes* anamnēzē, iepriekš bijušo QT intervāla pagarināšanos, sastrēguma sirds mazspēju, kāliju izvadošu diurētisku līdzekļu lietošanu vai citiem apstākļiem, kas izraisa hipokaliēmiju un hipomagniēmiju. Vienai pacientei (kas saņēma daudzas zāles vienlaikus, tajā skaitā amfotericīnu B) bija asimptomātiska *torsade de pointes* recidivējošas APL indukcijas terapijas laikā ar arsēna trioksīdu. Viņa pārgāja uz konsolidācijas posmu bez turpmākām QT pagarināšanās pazīmēm.

Pirmreizēji diagnosticētas zema un vidēja riska APL gadījumā 15,6% pacientu novēroja QTc intervāla pagarināšanos. Vienam pacientam indukcijas terapija tika pārtraukta pēc izteiktas QTc intervāla pagarināšanās un elektrolītu novirzēm indukcijas terapijas 3. dienā.

### *Perifērā neiropātija*

Perifērā neiropātija, ko raksturo parestēzija/dizestēzija, ir bieža un labi zināma dabiskā arsēna iedarbība. Tikai 2 pacienti ar recidivējošu/rezistentu APL pārtrauca ārstēšanos pašā sākumā šīs nelabvēlīgās ietekmes dēļ, un viens turpināja saņemt papildu arsēna trioksīdu turpmākā pētījumā. Četrdesmit četriem procentiem pacientu ar recidivējošu/rezistentu APL bija simptomi, ko var saistīt ar neiropātiju, lielākā daļa simptomu bija viegli un vidēji izteikti un izzuda pēc ārstēšanas ar arsēna trioksīdu pārtraukšanas.

### *Hepatotoksicitāte (3.-4. pakāpe)*

Lietojot arsēna trioksīdu kombinācijā ar ATRA indukcijas vai konsolidācijas terapijā, 63,2% pacientu ar pirmreizēji diagnosticētu zema un vidēja riska APL attīstījās 3. vai 4. pakāpes hepatotoksicitāte. Tomēr pēc īslaicīgas arsēna trioksīda, ATRA vai abu šo zāļu pārtraukšanas toksiskā iedarbība izzuda (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Hematoloģiskā un kuņģa-zarnu trakta toksicitāte*

Pirmreizēji diagnosticētas zema un vidēja riska APL gadījumā novēroja kuņģa-zarnu trakta toksicitāti, 3.-4. pakāpes neitropēniju un 3. vai 4. pakāpes trombocitopēniju, tomēr pacientu grupā, kas lietoja arsēna trioksīdu kombinācijā ar ATRA, šīs blakusparādības novēroja 2,2 reizes retāk nekā ATRA + ķīmijterapijas grupā.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Ja parādās simptomi, kas liecina par akūtu arsēna toksicitāti (piem., krampji, muskuļu vājums un apziņas traucējumi), ārstēšana ar Arsenic trioxide Mylan ir nekavējoties jāpārtrauc un jāapsver helātu terapija ar penicilamīnu ar dienas devu  $\leq 1$  g dienā. Jāizvērtē ārstēšanas ilgums ar penicilamīnu, ņemot vērā laboratoriskās arsēna vērtības urīnā. Pacientiem, kuri nevar lietot zāles iekšķīgi, var nozīmēt dimerkaprolu, ko 3 mg/kg devās intramuskulāri ievada ik pēc 4 stundām, līdz tieši dzīvībai bīstama intoksikācija ir novērsta. Pēc tam var lietot penicilamīnu dienas devā  $\leq 1$  g dienā. Koagulopātijas gadījumā ir ieteicams iekšķīgi nozīmēt helatējošo līdzekli sukcimēru vai dimerkaptodzintarskābi (DCI) 10 mg/kg vai 350 mg/m<sup>2</sup> vienu reizi 8 stundās 5 dienu laikā un pēc tam vienu reizi 12 stundās 2 nedēļu laikā. Pacientiem ar smagu, akūtu arsēna pārdozēšanu jāizvērtē dialīzes nepieciešamība.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XX27

#### Darbības mehānisms

Arsenic trioxide Mylan darbības mehānisms nav pilnīgi izprasts. Arsēna trioksīds izraisa morfoloģiskas izmaiņas un dezoksiribonukleīnskābes (DNS) fragmentāciju, kas ir raksturīga šūnu apoptozei NB4 cilvēka promielocitārajās leikozes šūnās *in vitro*. Arsēna trioksīds izraisa arī promielocitārā leikozes/refīnskābes receptora-alfa (PML/RAR alfa) savienotājproteīna bojājumus vai noārdīšanos.

## Klīniskā efektivitāte un drošums

### Pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu ne-augsta riska APL

Arsēna trioksīda lietošana ir pētīta 77 pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu zema un vidēja riska APL 3. fāzes kontrolētā, randomizētā līdzvērtības klīniskajā pētījumā, salīdzinot arsēna trioksīdu un all-*trans*-retīnskābes (ATRA) kombinācijas efektivitāti un drošumu ar ATRA + ķīmijterapijas (piem., idarubicīna un mitoksantrona) efektivitāti un drošumu (pētījums APL0406). Pētījumā tika iekļauti pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu APL, kas apstiprināta ar t(15;17) translokācijas klātbūtni vai PML/RAR $\alpha$  klātbūtni, izmantojot RT-PK $\bar{R}$  vai konstatējot sīki traipainu (*micro speckled*) PML nukleāro izkliedi leukozes šūnās. Dati par pacientiem ar citiem translokācijas variantiem, piemēram, t(11;17) (PLZF/RAR $\alpha$ ), nav pieejami. Pacienti ar nozīmīgu aritmiju, EKG novirzēm (iedzimts pagarināta QT sindroms, nozīmīga ventrikulāra vai atriāla tahiaritmija šobrīd vai anamnēzē, klīniski nozīmīga bradikardija miera stāvoklī (<50 kontrakcijas minūtē), QTc >450 msek skrīninga EKG, Hisa kūlīša labās kājiņas blokāde un kreisās kājiņas priekšējā zara blokāde, bifascikulāra blokāde) vai neiropātiju netika iekļauti pētījumā. Pacienti ATRA + arsēna trioksīda ārstēšanas grupā saņēma ATRA iekšķīgi 45 mg/m<sup>2</sup> dienā un arsēna trioksīdu i.v. 0,15 mg/kg dienā līdz pilnīgai remisijai. Konsolidācijas laikā lietoja to pašu ATRA devu 2 nedēļas ar sekojošu 2 nedēļu pārtraukumu, kopā 7 kursus, kā arī lietoja to pašu arsēna trioksīda devu 5 dienas nedēļā 4 nedēļas ar sekojošu 4 nedēļu pārtraukumu, kopā 4 kursus. Pacienti ATRA + ķīmijterapijas ārstēšanas grupā saņēma idarubicīnu i.v. 12 mg/m<sup>2</sup> devā 2., 4., 6. un 8. dienā un ATRA iekšķīgi 45 mg/m<sup>2</sup> dienā līdz pilnīgai remisijai. Konsolidācijas laikā pacienti saņēma idarubicīnu 5 mg/m<sup>2</sup> devā no 1. līdz 4. dienai un ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> dienā 15 dienas, pēc tam saņēma mitoksantronu i.v. 10 mg/m<sup>2</sup> devā no 1. līdz 5. dienai un atkal lietoja ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> dienā 15 dienas, un visbeidzot saņēma vienreizēju idarubicīna 12 mg/m<sup>2</sup> devu, kā arī lietoja ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> dienā 15 dienas. Katru konsolidācijas kursu uzsāka pēc hematoloģisko rādītāju normalizēšanās pēc iepriekšējā kursa, kas definēta kā absolūtais neitrofilo leukocītu skaits >1,5 × 10<sup>9</sup>/l un trombocītu skaits >100 × 10<sup>9</sup>/l. Pacienti ATRA + ķīmijterapijas ārstēšanas grupā saņēma arī uzturošo terapiju laika periodā līdz 2 gadiem, kas ietvēra iekšķīgu 6-merkaptopurīna lietošanu 50 mg/m<sup>2</sup> devā katru dienu, intramuskulāru metotreksāta ievadīšanu 15 mg/m<sup>2</sup> devā reizi nedēļā un ATRA lietošanu 45 mg/m<sup>2</sup> dienā 15 dienas ik pēc 3 mēnešiem.

Galvenie efektivitātes rezultāti ir apkopoti 3. tabulā zemāk.

3. tabula

Mērķa kritērijs	ATRA + arsēna trioksīds (n=77) [%]	ATRA + ķīmijterapija (n=79) [%]	Ticamības intervāls (TI)	p-vērtība
2 gadu dzīvildze bez notikumiem ( <i>event free survival, EFS</i> )	97	86	95% TI atšķirībai, 2-22 procentpunkti	p<0,001 līdzvērtīgumam p=0,02 ATRA + arsēna trioksīda pārākumam
Pilnīga hematoloģiska remisija ( <i>hematologic complete remission, HCR</i> )	100	95		p=0,12
2 gadu kopējā dzīvildze ( <i>overall survival, OS</i> )	99	91		p=0,02
2 gadu dzīvildze bez slimības izpausmēm ( <i>disease-free survival, DFS</i> )	97	90		p=0,11
2 gadu kumulatīvā recidīvu sastopamība ( <i>cumulative incidence of relapse, CIR</i> )	1	6		p=0,24

APL = akūta promielocitāra leikoze; ATRA = all-*trans*-retīnskābe.

#### Recidivējoša/rezistenta APL

Arsēna trioksīds ir pētīts 52 APL pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar antraciklīnu un retinoīdu divos atklātos vienas grupas nesalīdzinošos pētījumos. Viens bija viena pētnieka klīniskais pētījums (n=12), bet otrs bija daudzcentru 9 iestāžu pētījums (n=40). Pacienti pirmajā pētījumā saņēma arsēna trioksīdu, devas mediāna – 0,16 mg/kg/dienā (diapazonā no 0,06 līdz 0,20 mg/kg/dienā), un pacienti daudzcentru pētījumā saņēma nemainīgu devu 0,15 mg/kg/dienā. Arsēna trioksīdu ievadīja intravenozi 1-2 stundu laikā, līdz kaulu smadzenēs nebija leikozes šūnu, maksimāli līdz 60 dienām. Pacienti ar pilnīgu remisiju saņēma arsēna trioksīda konsolidācijas terapiju 25 papildu devas 5 nedēļu laikā. Viena centra pētījumā konsolidācijas terapija sākās 6 nedēļas (diapazons 3-8) pēc indukcijas, un daudzcentru pētījumā — 4 nedēļas pēc tās (diapazons 3-6). Pilnīga remisija (CR) tika definēta kā redzamu leikozes šūnu trūkums kaulu smadzenēs un perifēra trombocītu un leukocītu atjaunošanās.

Pacientiem viena centra pētījumā bija recidīvs pēc 1-6 iepriekšējās terapijas shēmām un 2 pacientiem bija recidīvs pēc cilme šūnu transplantācijas. Pacientiem daudzcentru pētījumā bija recidīvs pēc 1-4 iepriekšējās terapijas shēmām un 5 pacientiem bija recidīvs pēc cilmes šūnu transplantācijas. Vecuma mediāna viena centra pētījumā bija 33 gadi (vecuma diapazons no 9 līdz 75 gadiem). Vecuma mediāna daudzcentru pētījumā bija 40 gadi (vecuma diapazons no 5 līdz 73 gadiem).

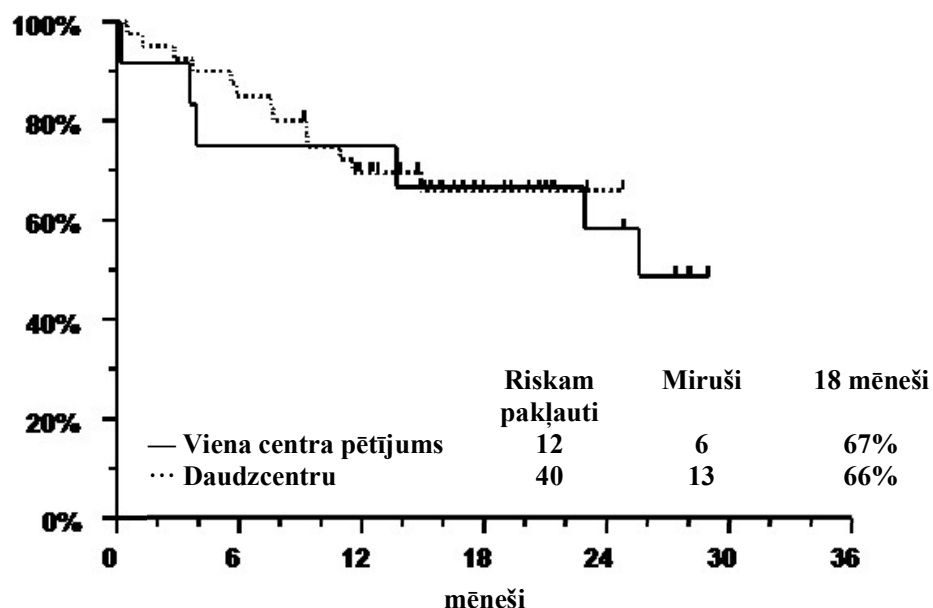
Rezultāti ir apkopoti 4. tabulā zemāk.

4. tabula

	Viena centra pētījums N=12	Daudzcentru pētījums N=40
Arsēna trioksīda deva mg/kg/dienā (mediāna, diapazons)	0,16 (0,06-0,20)	0,15
Pilnīga remisija	11 (92%)	34 (85%)
<b>Laiks līdz kaulu smadzeņu remisijai (mediāna)</b>	32 dienas	35 dienas
<b>Laiks līdz CR (mediāna)</b>	54 dienas	59 dienas
18 mēnešu dzīvildze	67%	66%

Viena centra pētījumā iekļāva 2 pediatrijas pacientus (<18 gadus vecus), no kuriem abiem panāca CR. Daudzcentru pētījumā iekļāva 5 pediatrijas pacientus (<18 gadus vecus), no kuriem trim panāca CR. Bērni, kuri jaunāki par 5 gadiem, netika ārstēti.

Novērošanas ārstēšanā pēc konsolidācijas 7 pacienti viena centra pētījumā un 18 pacienti daudzcentru pētījumā saņēma turpmāko arsēna trioksīda uzturošo terapiju. Trim pacientiem no viena centra pētījuma un 15 pacientiem no daudzcentru pētījuma pēc ārstēšanas ar arsēna trioksīdu pabeigšanas bija cilmes šūnu transplantācija. Kaplana-Meiera CR ilguma mediāna viena centra pētījumā bija 14 mēneši, bet daudzcentru pētījumā tā netika panākta. Pēdējā novērtēšanā 6 no 12 viena centra pētījuma pacientiem bija dzīvi ar novērošanas laika mediānu 28 mēneši (diapazons no 25 līdz 29 mēnešiem). Daudzcentru pētījumā 27 no 40 pacientiem bija dzīvi ar novērošanas laika mediānu 16 mēneši (diapazons no 9 līdz 25 mēnešiem). Kaplana-Meiera 18 mēnešu dzīvildzes novērtējums katram pētījumam ir parādīts turpmāk.



Konversijas uz normālu genotipu citoģenētiskais apstiprinājums un PML/RAR $\alpha$  konversijas uz normālu reversās transkriptāzes-polimerāzes ķēdes reakcijas (RT-PCR) noteikšana ir parādīta tālāk 5. tabulā.

## Citoģenētika pēc arsēna trioksīda terapijas

5. tabula

	Viena centra pilotpētījums N ar CR=11	Daudzcentru pētījums N ar CR=34
Parastā citoģenētika [t(15;17)]		
<b>Nav</b>	8 (73%)	31 (91%)
<b>Ir</b>	1 (9%)	0%
<b>Nav novērtējams</b>	2 (18%)	3 (9%)
RT-PCR attiecībā uz PML/RAR $\alpha$		
<b>Negatīvs</b>	8 (73%)	27 (79%)
<b>Pozitīvs</b>	3 (27%)	4 (12%)
<b>Nav novērtējams</b>	0	3 (9%)

Atbildes reakcijas novēroja visās pārbaudītajās vecuma grupās diapazonā no 6 līdz 75 gadiem. Atbildes reakcijas rādītājs bija līdzīgs abiem dzimumiem. Nav pieredzes par arsēna trioksīda ietekmi uz APL variantu, kas satur t(11;17) un t(5;17) hromosomu translokācijas.

### Pediatriiskā populācija

Pieredze lietojot bērniem ir ierobežota. No 7 pacientiem, kuri bija jaunāki par 18 gadiem (vecumā no 5 līdz 16 gadiem) un lietoja arsēna trioksīdu ieteicamajā devā 0,15 mg/kg/dienā, 5 pacientiem tika panākta pilnīga atbildes reakcija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Neorganiskā, liofilizētā arsēna trioksīda forma, nonākot šķīdumā, nekavējoties veido hidrolīzes produktu — arsēnpaskābi (As<sup>III</sup>). As<sup>III</sup> ir arsēna trioksīda farmakoloģiski aktīvā forma.

### Izkliede

As<sup>III</sup> izklijes tilpums (Vd) ir ievērojams (>400 l), kas norāda uz nozīmīgu izkliedi audos ar niecīgu proteīnu piesaisti. Vd ir arī atkarīgs no ķermeņa masas, un tas palielinās, palielinoties ķermeņa masai. Kopumā arsēns galvenokārt uzkrājas aknās, nierēs, sirdī un (mazākā mērā) plaušās, matos un nagos.

### Biotransformācija

Arsēna trioksīda metabolisms ietver arsēnpaskābes (As<sup>III</sup>), arsēna trioksīda aktīvās formas, oksidāciju par arsēnskābi (As<sup>V</sup>), kā arī galvenokārt aknu metiltransferāžu oksidatīvo metilāciju par monometilarsenskābi (MMA<sup>V</sup>) un dimetilarsenskābi (DMA<sup>V</sup>). Piecvērtīgie metabolīti MMA<sup>V</sup> un DMA<sup>V</sup> lēni nokļūst plazmā (aptuveni 10-24 stundas pēc arsēna trioksīda pirmās ievadīšanas), taču, tā kā tiem ir ilgāks izvadīšanas pusperiods, tie vairāk akumulējas pēc vairāku devu ievadīšanas nekā As<sup>III</sup>. Šo metabolītu akumulācijas pakāpe ir atkarīga no dozēšanas shēmām. Aptuvenās akumulācijas robežas ir 1,4-8 reizes lielākas pēc vairāku devu ievadīšanas, salīdzinot ar vienas devas ievadīšanu. As<sup>V</sup> ir sastopams plazmā tikai relatīvi zemās koncentrācijās.

*In vitro* enzīmu pētījumos ar cilvēka aknu mikrosomām konstatēja, ka arsēna trioksīdam nav inhibējošas iedarbības uz galveno citohromu enzīmu P450 substrātiem, t.i., 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Vielu, kas ir šo enzīmu substrāti, mijiedarbība ar Arsenic trioxide Mylan nav sagaidāma.

### Eliminācija

Aptuveni 15% no ievadītās Arsenic trioxide Mylan devas izdalās ar urīnu neizmainīta As<sup>III</sup> veidā. As<sup>III</sup> metilētie metabolīti (MMA<sup>V</sup>, DMA<sup>V</sup>) galvenokārt izdalās ar urīnu. As<sup>III</sup> maksimālās koncentrācijas plazmā samazināšanās norisinās bifāziski, ar vidējo aritmētisko terminālās eliminācijas pusperiodu 10-14 stundas. Kopējais As<sup>III</sup> klīrenss vienas devas robežās 7-32 mg (ievadot 0,15 mg/kg) ir 49 l/h un renālais klīrenss ir 9 l/h. Klīrenss nav atkarīgs no pacienta ķermeņa masas vai ievadītās devas lieluma

pētītās devas robežās. Vidējie sagaidāmie terminālās eliminācijas pusperiodi metabolītiem MMA<sup>V</sup> un DMA<sup>V</sup> ir attiecīgi 32 stundas un 70 stundas.

#### Nieru darbības traucējumi

As<sup>III</sup> klīrenss nemainījās pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50-80ml/min) vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30-49ml/min). As<sup>III</sup> plazmas klīrenss pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min) bija par 40% zemāks, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru funkciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

MMA<sup>V</sup> un DMA<sup>V</sup> sistēmiskai iedarbībai ir tendence palielināties pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kuras klīniskā nozīme nav zināma, taču pastiprināta toksicitāte netika konstatēta.

#### Aknu darbības traucējumi

Aknu šūnu karcinomas pacientu ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem farmakokinētikas dati liecina, ka nenotiek As<sup>III</sup> vai As<sup>V</sup> akumulācija pēc divreizējām iknedēļas infūzijām. Nav novērota skaidra As<sup>III</sup>, As<sup>V</sup>, MMA<sup>V</sup> vai DMA<sup>V</sup> sistēmiskās iedarbības palielināšanās tendence pacientiem ar pavājinātu aknu darbību, novērtējot pēc standartizētās devas (uz devas mg) AUC.

#### Linearitāte/nelinearitāte

Kopējās vienas devas robežās no 7 līdz 32 mg (ievadot 0,15 mg/kg), sistēmiskā iedarbība (AUC) uzskatāma par lineāru. As<sup>III</sup> maksimālās koncentrācijas plazmā samazināšanās norisinās bifāziski un raksturojas ar sākotnēju straujas izkliedes fāzi, kam seko lēnāka terminālās eliminācijas fāze. Pēc 0,15 mg/kg devas ievadīšanas (n=6) dienā vai divreiz nedēļā (n=3) novērojama aptuveni divkārsa As<sup>III</sup> uzkrāšanās, salīdzinot ar vienu infūziju. Šī akumulācija bija nedaudz lielāka, nekā sagaidāms, pamatojoties uz vienas devas rezultātiem.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Ierobežoti dati par arsēna trioksīda toksicitāti pētījumos ar dzīvniekiem norāda uz embriotoksicitāti un teratogenitāti (embrija nervu caurules defekti, anoftalmija un mikroftalmija), ievadot devu, kas 1-10 reizes pārsniedz ieteicamo klīnisko devu (mg/m<sup>2</sup>). Fertilitātes pētījumi ar Arsenic trioxide Mylan nav veikti. Arsēna savienojumi izraisa hromosomu aberācijas un zīdītājdzīvnieku šūnu morfoloģiskas transformācijas *in vitro* un *in vivo*. Arsēna trioksīda kancerogenitātes oficiāli pētījumi nav veikti. Tomēr arsēna trioksīds un citi neorganiskie arsēna savienojumi ir atzīti par cilvēka kancerogēniem.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Nātrija hidroksīds  
Sālsskābe (pH pielāgošanai)  
Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

Neatvērts flakons

3 gadi



#### Pēc pirmās atvēršanas

Zāles ir jāizlieto nekavējoties.

#### Pēc atšķaidīšanas

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 30 dienu periodā temperatūrā 15-25°C un 30 dienu periodā temperatūras diapazonā 2°C-8°C. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja neizlieto nekavējoties, par sagatavotā šķīduma uzglabāšanas laikiem un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un tas normāli nebūtu jāuzglabā ilgāk par 24 stundām 2°C-8°C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Nesasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Caurspīdīgs I klases stikla flakons ar brombutila aizbāzni un alumīnija paceļamo vāciņu, kas satur 10 ml koncentrāta. Katrs iepakojums satur 1 vai 10 flakonus.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

#### Arsenic trioxide Mylan sagatavošana

Rīkojoties ar Arsenic trioxide Mylan, vienmēr stingri jāievēro aseptiskā tehnika, jo zāles nesatur konservantus.

Arsenic trioxide Mylan jāatšķaida ar 100-250 ml glikozes 50 mg/ml (5%) šķīdumu injekcijām vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām tūlīt pēc izņemšanas no flakona.

Arsenic trioxide Mylan nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai vienlaicīgi ievadīt tajā pašā intravenozajā sistēmā ar citām zālēm.

Atšķaidītajam šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam. Visi parenterālie šķīdumi pirms ievadīšanas ir vizuāli jāpārbauda, vai tajos nav daļiņu un krāsas izmaiņu. Nelietojiet zāles, ja tajās ir svešas daļiņas.

#### Pareizas iznīcināšanas procedūra

Arsenic trioxide Mylan ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai, un katra flakona neizlietotais saturs ir atbilstoši jāiznīcina. Nesaglabājiet neizlietoto saturu vēlākai ievadīšanai.

Neizlietotās zāles un priekšmeti, kas ar tām saskārušies, vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/20/1427/001

EU/1/20/1427/002

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2020. gada 1. aprīlis

Pēdējās pārreģistrācijas datums: {GGGG. gada DD. mēnesis}

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH  
Pfaffenrieder Straße 5  
82515 Wolfratshausen  
Vācija

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

**III PIELIKUMS**  
**MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### KASTĪTE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
*arsenii trioxidum*

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml satur 1 mg arsēna trioksīda.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: nātrija hidroksīdu, sāļsskābi (pH pielāgošanai) un ūdeni injekcijām.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

1 flakons  
10 flakoni

10 mg/10 ml

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.  
Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks: rīkoties piesardzīgi.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Izlasiet instrukcijā par atšķaidītu zāļu derīguma termiņu.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Nesasaldēt.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/20/1427/001 1 flakons  
EU/1/20/1427/002 10 flakoni

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.



**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml sterils koncentrāts  
*arsenii trioxidum*  
i.v. lietošanai pēc atšķaidīšanas

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

10 mg/10 ml

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *arsenii trioxidum*

**Pirms zāļu saņemšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam, vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Arsenic trioxide Mylan un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Arsenic trioxide Mylan saņemšanas
3. Kā lietot Arsenic trioxide Mylan
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Arsenic trioxide Mylan
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Arsenic trioxide Mylan un kādam nolūkam to lieto**

Arsenic trioxide Mylan lieto pieaugušiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu zema un vidēja riska akūtu promielocitāru leikozi (APL) un pieaugušiem pacientiem, kuru slimība nav reaģējusi uz citiem terapijas veidiem. APL ir unikāls mieloleikozes veids, slimība, kuras gadījumā novēro patoloģiskas baltās asins šūnas un patoloģisku asiņošanu un asins izplūdumus.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Arsenic trioxide Mylan saņemšanas**

Arsenic trioxide Mylan ir jāievada ārsta, kuram ir pieredze akūtas leikozes ārstēšanā, uzraudzībā.

**Jūs nedrīkstat saņemt Arsenic trioxide Mylan šādos gadījumos**

Ja Jums ir alerģija pret arsēna trioksīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Arsenic trioxide Mylan saņemšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja:

- Jums ir nieru darbības traucējumi;
- Jums ir jebkādi aknu darbības traucējumi.

Jūsu ārsts veiks šādus piesardzības pasākumus:

- nozīmēs analīzes, lai pārbaudītu kālija, magnija, kalcija un kreatinīna daudzumu Jūsu asinīs pirms Arsenic trioxide Mylan pirmās devas;
- pirms pirmās devas Jums jānosaka sirds elektriskais pieraksts (elektrokardiogramma, EKG);
- kamēr Jūs saņemat ārstēšanu ar Arsenic trioxide Mylan, asins analīzes (kālijs, magnijs, kalcijns un aknu funkcija) ir jāatkārto;
- turklāt Jums divreiz nedēļā uzņems kardiogrammu;
- ja Jums pastāv noteikta veida sirds ritma traucējumu risks (piem., torsade de pointes vai QT pagarinājums), Jūsu sirds funkcijas pastāvīgi kontrolēs;
- ārsts var uzraudzīt Jūsu veselības stāvokli ārstēšanas laikā un pēc ārstēšanas, jo arsēna trioksīds — Arsenic trioxide Mylan aktīvā viela — var izraisīt cita veida ļaundabīgus audzējus. Tiekoties ar ārstu, ziņojiet par visiem jauniem un neparastiem simptomiem un gadījumiem;
- novēros Jūsu kognitīvās un kustību spējas, ja Jums ir vitamīna B<sub>1</sub> deficīta risks.

## **Bērni un pusaudži**

Arsenic trioxide Mylan nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

## **Citas zāles un Arsenic trioxide Mylan**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

It īpaši pastāstiet ārstam:

- ja Jūs lietojat kādu no zāļu veidiem, kas var izraisīt sirdsdarbības ritma izmaiņas. Tie ietver:
    - dažus antiaritmiskos līdzekļus (zāles, ko lieto, lai koriģētu neregulāru sirdsdarbības ritmu, piemēram, hinidīns, amiodarons, sotalols, dofetilīds);
    - zāles, kas ārstē psihozi (zaudētu kontaktu ar realitāti, piem., tioradizīns);
    - zāles, kas ārstē depresiju (piem., amitriptilīns);
    - dažu veidu zāles, kas ārstē bakteriālās infekcijas (piem., eritromicīns un sparfloksacīns);
    - dažas zāles, kas ārstē alerģijas, piemēram, siena drudzi, ko sauc par antihistamīniem (piem., terfinadīns un astemizols);
    - jebkādas zāles, kas izraisa magnija vai kālija līmeņa pazemināšanos asinīs (piem., amfotericīns B);
    - cisapīrīds (zāles, ko lieto dažu kuņģa darbības traucējumu atvieglošanai).
- Arsenic trioxide Mylan var pasliktināt šo zāļu ietekmi uz sirds ritmu. Jums noteikti jāpastāsta ārstam par visām zālēm, ko Jūs lietojat.
- ja Jūs lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis zāles, kas ietekmē aknu darbību. Ja neesat pārlicināts, parādiet pudeli vai iepakojumu ārstam.

## **Arsenic trioxide Mylan kopā ar uzturu un dzērienu**

Kamēr Jūs saņemat Arsenic trioxide Mylan, nekādi uztura vai dzērienu ierobežojumi nepastāv.

## **Grūtniecība**

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Arsenic trioxide Mylan var izraisīt kaitējumu auglim, ja to lieto grūtnieces.

Ja Jums var iestāties grūtniecība, Jums ārstēšanās laikā ar Arsenic trioxide Mylan un 6 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas jālieto efektīvs pretapaugļošanās līdzeklis.

Ja Jūs esat grūtniece vai ārstēšanās laikā ar Arsenic trioxide Mylan paliekat stāvoklī, Jums jākonsultējas ar ārstu.

Arī vīriešiem jālieto efektīva kontracepcijas metode, un viņiem ieteicams neapaugļot sievieti ārstēšanās laikā ar Arsenic trioxide Mylan un līdz 3 mēnešiem pēc ārstēšanas pabeigšanas.

## **Barošana ar krūti**

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Arsenic trioxide Mylan arsēns nokļūst pienā.

Tā kā Arsenic trioxide Mylan var kaitēt zīdaiņiem, nebarojiet bērnu ar krūti, kamēr saņemat Arsenic trioxide Mylan un divas nedēļas pēc pēdējās devas saņemšanas.

## **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Arsenic trioxide Mylan neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Ja pēc Arsenic trioxide Mylan injekcijas jūtat diskomfortu vai slikti jūtaties, Jums ir jāpagaida, līdz simptomi pāriet, pirms vadāt transportlīdzekļus vai apkalpojat mehānismus.

## **Arsenic trioxide Mylan satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### 3. Kā lietot Arsenic trioxide Mylan

#### Ārstēšanas ilgums un biežums

##### Pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu akūtu promielocitāru leikozi

Ārsts Jums ievadīs Arsenic trioxide Mylan vienreiz dienā kā infūziju. Pirmajā ārstēšanas ciklā Jūs var ārstēt katru dienu līdz pat 60 dienām vai kamēr ārsts nolems, ka Jūsu veselība ir uzlabojusies. Ja Jūsu slimība reaģēs uz Arsenic trioxide Mylan, Jūs saņemsiet 4 papildu ārstēšanās ciklus. Katrs cikls sastāv no 20 devu cikliem 5 dienas nedēļā (kam seko 2 dienu pārtraukums) 4 nedēļas, kam seko 4 nedēļu pārtraukums. Jūsu ārsts izlems, tieši cik ilgi Jums jāturpina terapija ar Arsenic trioxide Mylan.

##### Pacienti ar akūtu promielocitāru leikozi, kuriem nav novērota atbildes reakcija pēc citas terapijas

Ārsts Jums ievadīs Arsenic trioxide Mylan vienreiz dienā kā infūziju. Pirmajā ārstēšanas ciklā Jūs var ārstēt katru dienu līdz pat 50 dienām vai līdz tam, kad ārsts nolems, ka Jūsu veselība ir uzlabojusies. Ja Jūsu slimība reaģēs uz Arsenic trioxide Mylan, Jūs 5 nedēļas saņemsiet otru 25 devu ārstēšanās ciklu 5 dienas nedēļā (kam sekos 2 dienu pārtraukums). Jūsu ārsts izlems, tieši cik ilgi Jums jāturpina terapija ar Arsenic trioxide Mylan.

#### Lietošanas un ievadīšanas veids

Arsenic trioxide Mylan jāatšķaida ar šķīdumu, kas satur glikozi, vai ar šķīdumu, kas satur nātrija hlorīdu.

Arsenic trioxide Mylan parasti ievada ārsts vai medmāsa. Tas tiek ievadīts pilienu (infūzijas) veidā vēnā 1-2 stundu laikā, bet infūzija var būt ilgāka, ja rodas blakusparādības, piemēram, sejas piesārtums un reibonis.

Arsenic trioxide Mylan nedrīkst sajaukt ar citām zālēm vai ievadīt caur to pašu sistēmu kopā ar citām zālēm.

#### **Ja ārsts vai medmāsa dod Jums vairāk Arsenic trioxide Mylan, nekā noteikts**

Jums var būt krampji, muskuļu vājums un neskaidra apziņa. Ja tā notiek, ārstēšana ar Arsenic trioxide Mylan ir nekavējoties jāpārtrauc, un ārsts ārstēs arsēna pārdozēšanas sekas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja ievērojat šādas blakusparādības, jo tās var norādīt uz smagu stāvokli, ko sauc par “diferenciācijas sindromu”, kas var būt letāls:**

- apgrūtināta elpošana;
- klepus;
- sāpes krūtīs;
- drudzis.

**Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja ievērojat vienu vai vairākas šādas blakusparādības, jo tās var būt alerģiskas reakcijas pazīmes:**

- apgrūtināta elpošana;
- drudzis;
- pēkšņa ķermeņa masas palielināšanās;
- ūdens aizture;
- ģībonis;
- sirdsklauves (pastiprinātas sirdsdarbības sajūta krūtīs).

Ārstēšanas laikā ar Arsenic trioxide Mylan Jums var būt kādas no šādām reakcijām:

*Ļoti bieži (var novērot biežāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):*

- nogurums (bezspēks), sāpes, drudzis, galvassāpes;
- slikta dūša, vemšana, caureja;
- reibonis, sāpes muskuļos, nejutīgums vai durstoša sajūta;
- izsitumi vai nieze, paaugstināts cukura līmenis asinīs, edēma (tūska šķidrums aiztures dēļ);
- elpas trūkums, paātrināta sirdsdarbība, novirzes no normas EKG pierakstā;
- pazemināts kālija vai magnija līmenis asinīs, novirzes no normas aknu funkcionālajos testos, tajā skaitā paaugstināts bilirubīna vai gamma glutamiltransferāzes līmenis asinīs.

*Bieži (var novērot līdz 1 cilvēkam no 10):*

- samazināts asins šūnu skaits (trombocīti, sarkanās un/vai baltās asins šūnas), palielināts balto asins šūnu skaits;
- drebuļi, palielināta ķermeņa masa;
- drudzis infekcijas dēļ un samazināts balto asins šūnu skaits, *herpes zoster* (jostas roze) infekcija;
- sāpes krūtīs, asiņošana plaušās, hipoksija (zems skābekļa līmenis), šķidrums uzkrāšanās ap sirdi vai plaušām, zems asinsspiediens, patoloģisks sirds ritms;
- krampji, sāpes locītavās vai kaulos, asinsvadu iekaisums;
- paaugstināts nātrija vai magnija līmenis asinīs, ketonvielas asinīs un urīnā (ketoacidoze), novirzes no normas nieru funkcionālajos testos, nieru mazspēja;
- sāpes vēderā;
- ādas apsārtums, sejas tūska, neskaidra redze.

*Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):*

- plaušu infekcija, asins infekcija;
- plaušu iekaisums, kas izraisa sāpes krūškurvī un elpas trūkumu, sirds mazspēja;
- dehidratācija, apjukums;
- galvas smadzeņu slimība (encefalopātija, Vernikes encefalopātija) ar dažādām izpausmēm, ieskaitot grūtības lietot rokas un kājas, runas traucējumus un apjukumu.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Arsenic trioxide Mylan**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona marķējuma un kastītes.

Nesasadēt.

Pēc atšķaidīšanas, ja zāles neizlieto nekavējoties, par sagatavotā šķidrums uzglabāšanas laikiem un apstākļiem pirms lietošanas atbild ārsts, un parasti to neuzglabā ilgāk par 24 stundām 2-8 °C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav notikusi sterilā vidē.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt svešas daļiņas vai šķidrums krāsas maiņu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Arsenic trioxide Mylan satur

- Aktīvā viela ir arsēna trioksīds. Katrs ml koncentrāta satur 1 mg arsēna trioksīda. Katrs 10 ml flakons satur 10 mg arsēna trioksīda.
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs hidroksīds, sāļsskābe un ūdens injekcijām. Skatīt 2. punktu “Arsenic trioxide Mylan satur nātriju”.

### Arsenic trioxide Mylan ārējais izskats un iepakojums

Arsenic trioxide Mylan ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts). To piegādā stikla flakonos kā koncentrētu, dzidru, bezkrāsainu ūdens šķīdumu. Katra kastīte satur 1 vai 10 stikla flakonus vienreizējai lietošanai.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH  
Pfaffenrieder Straße 5  
82515 Wolfratshausen  
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### 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

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

#### Magyarország

Mylan EPD Kft.  
Tel: + 36 1 465 2100

#### Danmark

Viartis 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

#### Nederland

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

#### Eesti

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

#### Norge

Viartis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00



**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EΠE  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

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

**France**

Viatris Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Viatris 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

**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**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

**Viatris Oy**  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

-----  
**Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.**

**RĪKOJOTIES AR ARSENIC TRIOXIDE MYLAN, VIENMĒR STINGRI JĀIEVĒRO ASEPTISKĀ TEHNĪKA, JO ZĀLES NESATUR KONSERVANTUS.**

**Arsenic trioxide Mylan atšķaidīšana**

Arsenic trioxide Mylan pirms ievadīšanas ir jāatšķaida.

Personālam jābūt apmācītam kā rīkoties un kā atšķaidīt arsēna trioksīdu, un jāvalkā atbilstošs aizsargapģērbs.

Atšķaidīšana: uzmanīgi ievietojiet šļirces adatu flakonā un ievelciet visu saturu. Arsenic trioxide Mylan jāatšķaida nekavējoties ar 100-250 ml glikozes 50 mg/ml (5%) šķīdumu injekcijām vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

Arsenic trioxide Mylan ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Katra flakona neizlietoto saturu ir atbilstoši jāiznīcina. Nesaglabājiet neizlietoto saturu vēlākai ievadīšanai.

#### **Arsenic trioxide Mylan lietošana**

Arsenic trioxide Mylan nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai vienlaikus ievadīt tajā pašā intravenozajā sistēmā ar citām zālēm.

Arsenic trioxide Mylan jāievada intravenozi 1-2 stundu laikā. Ja novēro vazomotoras reakcijas, infūzijas ilgumu var pagarināt līdz 4 stundām. Centrālais vēnas katetrs nav vajadzīgs.

Atšķaidītajam šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam. Visi parenterālie šķīdumi pirms ievadīšanas ir vizuāli jāpārbauda, vai tajos nav daļiņu un krāsas izmaiņu. Nelietojiet zāles, ja tajās ir svešas daļiņas.

Pēc atšķaidīšanas intravenozos šķīdumos Arsenic trioxide Mylan ir ķīmiski un fizikāli stabils 30 dienas 15-25°C temperatūrā un 30 dienas ledusskapī (2-8°C). No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja neizlieto nekavējoties, par sagatavotā šķīduma uzglabāšanas laikiem un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un normāli tas nebūtu jāuzglabā ilgāk par 24 stundām temperatūrā 2-8°C, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

#### **Pareizas iznīcināšanas procedūra**

Neizlietotās zāles un priekšmeti, kas ar tām saskārušies, un izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.