

Lijek koji više nije odobren

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Arsenov trioksid Mylan 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži 1 mg arsenovog trioksida.

Jedna bočica od 10 ml sadrži 10 mg arsenovog trioksida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Sterilna, bistra, bezbojna, vodena otopina pH vrijednosti od 7,5 do 8,5.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Arsenov trioksid Mylan indiciran je za indukciju remisije i konsolidaciju u odraslih bolesnika s:

- novodijagnosticiranom akutnom promijelocitnom leukemijom (APL-om) niskog do srednjeg rizika (broj bijelih krvnih stanica $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) u kombinaciji sa sve-trans-retinoatnom kiselinom (engl. *all-trans-retinoic acid*, ATRA)
- akutnom promijelocitnom leukemijom (APL-om) koja je u fazi relapsa/refraktorna na liječenje (prethodno liječenje trebalo je uključivati retinoatnu kiselinu i kemoterapiju) a koja je karakterizirana prisutnošću translokacije t(15;17) i/ili prisutnošću gena za alfa-receptor za promijelocitnu leukemiju/retinoatnu kiselinu (PML/RAR-alfa).

Stopa odgovora drugih podtipova akutne mijelogene leukemije na arsenov trioksid nije proučavana.

4.2 Doziranje i način primjene

Arsenov trioksid Mylan se mora primijeniti pod nadzorom liječnika koji je iskusan u liječenju akutnih leukemija te se mora pridržavati posebnih postupaka nadzora opisanih u dijelu 4.4.

Doziranje

Ista se doza preporučuje za odrasle i starije bolesnike.

Novodijagnosticirana akutna promijelocitna leukemija (APL) niskog do srednjeg rizika

Raspored induksijskog liječenja

Arsenov trioksid Mylan se mora primjenjivati intravenski pri dozi od 0,15 mg/kg/dan, svaki dan, sve dok se ne postigne potpuna remisija. Ako se potpuna remisija nije dogodila do 60. dana, doziranje se mora prekinuti.

Raspored konsolidacije

Arsenov trioksid Mylan se mora primjenjivati intravenski pri dozi od 0,15 mg/kg/dan, 5 dana u tjednu. Liječenje je potrebno nastaviti tijekom 4 tjedna nakon čega slijedi 4 tjedna pauze, što se ponavlja kroz ukupno 4 ciklusa.

Akutna promijelocitna leukemija (APL) koja je u fazi relapsa/refraktorna na liječenje

Raspored indukcijskog liječenja

Arsenov trioksid Mylan se mora primjenjivati intravenski pri fiksnoj dozi od 0,15 mg/kg/dan, svaki dan, sve dok se ne postigne potpuna remisija (manje od 5% blasta prisutnih u stanicama koštane srži bez dokaza leukemičnih stanica). Ako se potpuna remisija nije dogodila do 50. dana, doziranje se mora prekinuti.

Raspored konsolidacije

Liječenje konsolidacijom mora početi 3 do 4 tjedna nakon dovršetka indukcijske terapije. Arsenov trioksid Mylan se primjenjuje intravenski pri dozi od 0,15 mg/kg/dan koja se daje 5 dana u tjednu nakon čega slijedi 2 dana pauze, a cijeli se ciklus ponavlja tijekom 5 tjedana i obuhvaća 25 doza.

Odgoda doze, izmjena i ponovni početak terapije

Liječenje lijekom Arsenov trioksid Mylan mora se privremeno prekinuti prije planiranog kraja terapije u bilo kojem trenutku ako se primijeti toksičnost 3. stupnja ili veća prema Zajedničkim kriterijima toksičnosti američkog Nacionalnog instituta za rak te procijeni da su toksični učinci možda povezani s liječenjem lijekom Arsenov trioksid Mylan. Bolesnici koji dožive takve reakcije koje se smatraju povezane s arsenovim trioksidom moraju nastaviti liječenje samo nakon rješavanja toksičnih događaja ili nakon oporavka na početno stanje abnormalnosti koje je uzrokovalo prekid liječenja. U takvim se slučajevima liječenje mora nastaviti s 50% prethodne dnevne doze. Ako se toksični događaj ne pojavi unutar 7 dana od ponovnog početka liječenja pri smanjenoj dozi, dnevna doza može se ponovno povećati na 100% početne doze. Bolesnici koji iskuse povratne reakcije toksičnosti moraju prekinuti liječenje.

Za EKG, poremećaje elektrolita i hepatotoksičnost vidjeti dio 4.4.

Posebne populacije

Oštećenje jetre

S obzirom da ni za jednu skupinu s oštećenjem jetre nema dostupnih podataka, a hepatotoksični učinci se mogu pojaviti tijekom liječenja lijekom Arsenov trioksid Mylan, potreban je oprez kod primjene lijeka Arsenov trioksid Mylan u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Oštećenje bubrega

S obzirom da ni za jednu skupinu s oštećenjem bubrega nema dostupnih podataka, potreban je oprez kod primjene lijeka Arsenov trioksid Mylan u bolesnika s oštećenjem bubrega.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Arsenov trioksid Mylan u djece u dobi do 17 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci za djecu u dobi od 5 do 16 godina opisani su u dijelu 5.1, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju. Nema dostupnih podataka o primjeni u djece mlađe od 5 godina.

Način primjene

Arsenov trioksid Mylan se mora primjenjivati intravenski tijekom 1-2 sata. Trajanje infuzije može se produljiti do 4 sata ako se primijete vazomotoričke reakcije. Središnji venski kateter nije potreban. Bolesnike se mora hospitalizirati na početku liječenja zbog simptoma bolesti te osigurati odgovarajući nadzor.

Za upute o pripremi lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Klinički nestabilni bolesnici s APL-om su posebice ugroženi te će zahtijevati češći nadzor razina elektrolita i glikemije kao i češće hematološke pretrage, jetrene probe te testiranja parametara koagulacije i bubrega.

Sindrom aktivacije leukocita (sindrom diferencijacije APL-a)

U 27% bolesnika s APL-om koji je u fazi relapsa/refraktan na liječenje i koji su liječeni arsenovim trioksidom pojavili su se simptomi slični sindromu zvanom sindrom retinoatne kiseline u akutnoj promijelocitnoj leukemiji (RA-APL) ili sindrom diferencijacije APL-a koji karakteriziraju vrućica, dispneja, porast tjelesne težine, plućni infiltrati i pleuralni ili perikardijalni izljevi s leukocitozom ili bez nje. Taj sindrom može biti smrtonosan. U bolesnika s novodijagnosticiranim APL-om liječenih arsenovim trioksidom i sve-*trans*-retinoatnom kiselinom (ATRA), sindrom diferencijacije APL-a primijećen je u njih 19%, uključujući 5 teških slučajeva. Na prve znakove koji bi mogli ukazivati na sindrom (neobjašnjiva vrućica, dispneja i/ili porast tjelesne težine, abnormalni nalazi auskultacije prsnog koša ili radiografske abnormalnosti) mora se privremeno prekinuti liječenje arsenovim trioksidom i mora se odmah započeti s visokim dozama steroida (deksametazon 10 mg intravenski dvaput na dan) neovisno o broju leukocita, i nastaviti s liječenjem najmanje 3 dana ili dulje sve dok se znakovi i simptomi ne povuku. Ako je klinički opravdano/potrebno, također se preporučuje istodobna terapija diureticima. Većina bolesnika ne zahtijeva trajan prekid liječenja arsenovim trioksidom tijekom liječenja sindroma diferencijacije APL-a. Čim se znakovi i simptomi povuku, liječenje arsenovim trioksidom može se nastaviti pri 50% prethodne doze tijekom prvih 7 dana. Nakon toga, u odsutnosti pogoršanja prethodne toksičnosti, liječenje arsenovim trioksidom može se nastaviti u punoj dozi. U slučaju ponovne pojave simptoma potrebno je smanjiti arsenov trioksid na prethodnu dozu. Radi sprječavanja razvoja sindroma diferencijacije APL-a tijekom indukcijskog liječenja, može se primjenjivati prednizon (0,5 mg/kg tjelesne težine na dan tijekom indukcijskog liječenja) od 1. dana primjene arsenovog trioksida do kraja indukcijske terapije u bolesnika s APL-om. Preporučuje se da se kemoterapija ne dodaje liječenju steroidima jer nema iskustva primjene i steroida i kemoterapije tijekom liječenja sindroma aktivacije leukocita izazvanog arsenovim trioksidom. Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet ukazuje na to da se sličan sindrom može javiti u bolesnika s drukčijim vrstama maligne bolesti. Nadzor i liječenje ovih bolesnika mora biti kako je to prethodno opisano.

Odstupanja elektrokardiograma (EKG-a)

Arsenov trioksid može uzrokovati produljenje QT intervala te potpuni atrioventrikularni blok. Produljenje QT intervala može uzrokovati ventrikularnu aritmiju tipa *torsade de pointes*, koja može biti smrtonosna. Prethodno liječenje antraciklinima može povećati rizik od produljenja QT intervala. Rizik od *torsade de pointes* povezan je sa stupnjem produljenja QT intervala, istodobnom primjenom lijekova koji produljuju QT interval (poput antiaritmika klase Ia i III (primjerice, kinidina, amiodarona, sotalola, dofetilida), antipsihotika (primjerice, tioridazina), antidepresiva (primjerice, amitriptilina), nekih makrolida (primjerice, eritromicina), nekih antihistaminika (primjerice, terfenadina i astemizola), nekih kinolonskih antibiotika (primjerice, sparfloksacina) i drugih pojedinačnih lijekova za koje je poznato da produljuju QT interval (primjerice, cisaprid)), anamnezom *torsade de pointes*, već postojećim produljenjem QT intervala, kongestivnim zatajenjem srca, primjenom diuretika koji troše kalij, amfotericina B ili s drugim stanjima koja rezultiraju hipokalemijom ili hipomagnezijemijom. U kliničkim ispitivanjima bolesti u fazi relapsa/refraktorne na liječenje, 40% bolesnika liječenih arsenovim trioksidom iskusilo je najmanje jedan korigirani produžetak QT (QTc-a) intervala veći od 500 ms. Produljenje QTc-a primijećeno je između 1. i 5. tjedna nakon infuzije arsenovog trioksida, a potom se vratilo na početnu vrijednost do kraja 8. tjedna nakon infuzije arsenovog trioksida. Jedan je bolesnik (koji je primao više lijekova istodobno, uključujući amfotericin B) imao asimptomatsku *torsade de pointes* tijekom indukcijske terapije arsenovim trioksidom za relaps APL-a. Među bolesnicima s novodijagnosticiranim APL-om, njih 15,6% pokazalo je produljenje QTc intervala uz arsenov trioksid u kombinaciji s ATRA-om (vidjeti

dio 4.8). U jednog novodijagnosticiranog bolesnika induksijsko je liječenje bilo prekinuto zbog jako produljenog QTc intervala i poremećaja elektrolita 3. dana induksijskog liječenja.

Preporuke za praćenje EKG-a i nadzor nad elektrolitima

Prije početka liječenja arsenovim trioksidom mora se snimiti 12-kanalni EKG i odrediti elektrolite u serumu (kalij, kalcij i magnezij) te kreatinin; postojeće abnormalnosti u elektrolitima moraju se korigirati i, ako je moguće, prekinuti primjenu lijekova za koje se zna da produljuju QT interval. Bolesnike koji su pod rizikom od produljenja QTc intervala ili od *torsade de pointes* mora se nadzirati neprekidnim praćenjem kardiološkog statusa (EKG). Za QTc intervale veće od 500 ms moraju se dovršiti korektivne mjere i ponovno ispitati QTc serijskim EKG-ovima te se, ako je dostupan, može potražiti savjet specijalista prije razmatranja liječenja arsenovim trioksidom. Tijekom liječenja arsenovim trioksidom koncentracije kalija moraju se držati iznad 4 mEq/l, a magnezija iznad 1,8 mg/dl. Bolesnici koji postignu apsolutnu vrijednost QT intervala > 500 ms moraju se ponovno podvrgnuti pregledu te je potrebno hitno djelovati kako bi se korigirali istodobni čimbenici rizika, ako postoje, te je potrebno razmotriti omjer rizika i dobrobiti nastavka liječenja naspram prekida terapije arsenovim trioksidom. U slučaju sinkope, brzih ili nepravilnih srčanih otkucaja bolesnika se mora hospitalizirati i neprekidno nadzirati, te odrediti razinu elektrolita u serumu, a liječenje arsenovim trioksidom privremeno prekinuti dok se QTc interval ne vrati na vrijednost ispod 460 ms, abnormalne razine elektrolita ne korigiraju, a sinkopa i nepravilni srčani otkucaji ne prestanu. Nakon oporavka, potrebno je nastaviti s liječenjem pri 50% prethodne dnevne doze. Ako tijekom 7 dana od ponovnog početka liječenja pri smanjenoj dozi ne nastupi produljenje QTc intervala, liječenje arsenovim trioksidom može se nastaviti u dozi od 0,11 mg/kg tjelesne težine na dan tijekom drugog tjedna. Dnevna doza može se ponovno povisiti na 100% prvobitne doze ako ne nastupi produljenje. Nema podataka o učinku arsenovog trioksida na interval QTc tijekom infuzije. Elektrokardiogrami se moraju snimiti dvaput tjedno te češće za klinički nestabilne bolesnike tijekom indukcije i konsolidacije.

Hepatotoksičnost (3. stupnja ili veća)

Među novodijagnosticiranim bolesnicima s APL-om niskog do srednjeg rizika, njih 63,2% razvilo je 3. ili 4. stupanj hepatotoksičnih učinaka tijekom induksijskog ili konsolidacijskog liječenja arsenovim trioksidom u kombinaciji s ATRA-om (vidjeti dio 4.8). Međutim, toksični učinci povukli su se pri privremenom prekidu liječenja arsenovim trioksidom, lijekom ATRA ili obama lijekovima. Liječenje arsenovim trioksidom mora se prekinuti prije planiranog kraja terapije u bilo kojem trenutku ako se primijeti hepatotoksičnost 3. stupnja ili veća prema Zajedničkim kriterijima toksičnosti američkog Nacionalnog instituta za rak. Čim se vrijednosti bilirubina i/ili SGOT-a i/ili alkalne fosfataze smanje ispod 4-struke vrijednosti gornje granice normale, liječenje arsenovim trioksidom potrebno je nastaviti pri 50% prethodne doze tijekom prvih 7 dana. Nakon toga, u odsutnosti pogoršanja prethodne toksičnosti, potrebno je nastaviti liječenje arsenovim trioksidom u punoj dozi. U slučaju ponovne pojave hepatotoksičnosti liječenje arsenovim trioksidom mora se trajno prekinuti.

Odgoda i prilagodba doze

Liječenje arsenovim trioksidom mora se privremeno prekinuti prije planiranog kraja terapije u bilo kojem trenutku ako se primijeti toksičnost 3. stupnja ili veća prema Zajedničkim kriterijima toksičnosti američkog Nacionalnog instituta za rak te procijeni da su toksični učinci možda povezani s liječenjem arsenovim trioksidom (vidjeti dio 4.2).

Laboratorijske pretrage

Moraju se nadzirati bolesnikove razine elektrolita i glikemije kao i hematološki, renalni, jetreni i koagulacijski parametri najmanje dvaput tjedno, a češće za klinički nestabilne bolesnike tijekom faze indukcije te najmanje jednom tjedno tijekom faze konsolidacije.

Oštećenje bubrega

S obzirom da ni za jednu skupinu s oštećenjem bubrega nema dostupnih podataka, potreban je oprez kod primjene arsenovog trioksida u bolesnika s oštećenjem bubrega. Iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega nedovoljno je za određivanje je li potrebna prilagodba doze. Primjena arsenovog trioksida u bolesnika na dijalizi nije proučavana.

Oštećenje jetre

S obzirom da ni za jednu skupinu s oštećenjem jetre nema dostupnih podataka, a hepatotoksični učinci se mogu pojaviti tijekom liječenja arsenovim trioksidom, potreban je oprez kod primjene arsenovog trioksida u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.4 o hepatotoksičnosti i dio 4.8). Iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem jetre nedovoljno je za određivanje je li potrebna prilagodba doze.

Starije osobe

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni arsenovog trioksida u starije populacije. U ovih je bolesnika potreban oprez.

Hiperleukocitoza

Liječenje arsenovim trioksidom povezano je s razvojem hiperleukocitoze ($\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) u nekih bolesnika s APL-om koji je u fazi relapsa/refraktan na liječenje. Nije se činilo da postoji veza između početnih vrijednosti leukocita i razvoja leukocitoze niti se pojavila korelacija između početnih i vršnih vrijednosti leukocita. Hiperleukocitoza nikad nije bila liječena dodatnom kemoterapijom te se povukla pri nastavku liječenja arsenovim trioksidom. Vrijednosti leukocita tijekom konsolidacije nisu bile tako visoke kao što su bile tijekom indukcijskog liječenja i iznosile su $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$, osim u jednog bolesnika koji je imao broj leukocita $22 \times 10^3/\mu\text{l}$ tijekom konsolidacije. Dvadeset bolesnika s APL-om koji je u fazi relapsa/refraktan na liječenje (50%) imalo je leukocitozu; međutim, kod svih tih bolesnika broj leukocita bio je u padu ili se normalizirao do vremena remisije koštane srži, pa citotoksična terapija ili leukofereza nije bila potrebna. U novodijagnosticiranih bolesnika s APL-om niskog do srednjeg rizika razvila se leukocitoza tijekom indukcijske terapije u 35 od 74 (47%) bolesnika (vidjeti dio 4.8). Međutim, svi su slučajevi uspješno liječeni terapijom hidroksiurejom.

U bolesnika s novodijagnosticiranim APL-om i APL-om koji je u fazi relapsa/refraktan na liječenje, a koji su razvili trajnu leukocitozu nakon započinjanja terapije potrebno je primijeniti hidroksiureju. Potrebno je nastaviti s primjenom hidroksiureje pri danoj dozi radi održanja broja bijelih krvnih stanica na $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ i naknadno je postupno sniziti.

Tablica 1 Preporuka za započinjanje liječenja hidroksiurejom

broj bijelih krvnih stanica	hidroksiureja
10 - $50 \times 10^3/\mu\text{l}$	500 mg četiri puta na dan
$> 50 \times 10^3/\mu\text{l}$	1000 mg četiri puta na dan

Razvoj drugih primarnih malignih bolesti

Djelatna tvar lijeka Arsenov trioksid Mylan, arsenov trioksid, kancerogen je za ljude. Nadzirite bolesnike zbog mogućeg razvoja druge primarne maligne bolesti.

Encefalopatija

Uz liječenje arsenovim trioksidom zabilježeni su slučajevi encefalopatije. U bolesnika s manjkom vitamina B₁ zabilježena je Wernickeova encefalopatija nakon liječenja arsenovim trioksidom. Bolesnike pod rizikom od manjka vitamina B₁ mora se pažljivo pratiti nakon početka primjene arsenovog trioksida zbog eventualnih znakova i simptoma encefalopatije. U nekih je slučajeva nastupilo poboljšanje s nadoknadom vitamina B₁.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena službena ispitivanja farmakokinetičkih interakcija između arsenovog trioksida i drugih lijekova.

Lijekovi za koje je poznato da uzrokuju produljenje QT/QTc intervala, hipokalemiju ili hipomagnezijemiju

Produljenje intervala QT/QTc očekuje se tijekom liječenja arsenovim trioksidom, a prijavljeni su i *torsade de pointes* te potpuni srčani blok. Bolesnici koji primaju, ili koji su primali, lijekove za koje se zna da uzrokuju hipokalemiju ili hipomagnezijemiju, poput diuretika ili amfotericina B, mogu biti pod većim rizikom od *torsade de pointes*. Preporučuje se oprez kad se lijek Arsenov trioksid Mylan primjenjuje istodobno s drugim lijekovima za koje se zna da uzrokuju produljenje QT/QTc intervala, poput makrolidnih antibiotika i antipsihotika tioridazina, ili lijekovima za koje se zna da uzrokuju hipokalemiju ili hipomagnezijemiju. Dodatne informacije o lijekovima koji produljuju QT interval nalaze se u dijelu 4.4.

Lijekovi za koje je poznato da imaju hepatotoksične učinke

Tijekom liječenja arsenovim trioksidom mogu se pojaviti hepatotoksični učinci; potreban je oprez kada se lijek Arsenov trioksid Mylan primjenjuje istodobno s drugim lijekovima za koje je poznato da imaju hepatotoksične učinke (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Drugi lijekovi protiv leukemije

Utjecaj lijeka Arsenov trioksid Mylan na djelotvornost drugih lijekova protiv leukemije nije poznat.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

Zbog rizika od genotoksičnosti arsenovih spojeva (vidjeti dio 5.3), žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovite mjere kontracepcije tijekom liječenja lijekom Arsenov trioksid Mylan i još 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

Muškarci moraju koristiti učinkovite mjere kontracepcije i mora im se savjetovati da ne začinu dijete dok primaju terapiju lijekom Arsenov trioksid Mylan i još 3 mjeseca nakon završetka liječenja.

Trudnoća

Arsenov trioksid pokazao se embriotoksičnim i teratogenim u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3). Ispitivanja na trudnicama koje su uzimale lijek Arsenov trioksid Mylan nisu provedena.

Ako se ovaj lijek koristi tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni dok je na terapiji arsenovim trioksidom, mora se obavijestiti bolesnicu o mogućim štetnim učincima lijeka na plod.

Dojenje

Arsen se izlučuje u majčino mlijeko. Prije i tijekom primjene lijeka Arsenov trioksid Mylan te još dva tjedna nakon posljednje doze mora se prekinuti dojenje zbog mogućnosti nastanka ozbiljnih nuspojava u dojenčadi.

Plodnost

Nisu provedena klinička ili neklinička ispitivanja utjecaja lijeka Arsenov trioksid Mylan na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Arsenov trioksid Mylan ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Povezane nuspojave CTC stupnja 3 ili 4 pojavile su se u 37% ispitanika s APL-om koji je bio u fazi relapsa/refraktan na liječenje u kliničkim ispitivanjima. Najčešće prijavljene nuspojave bile su hiperglikemija, hipokalemija, neutropenija i povećana razina alanin aminotransferaze (ALT). Leukocitoza se pojavila u 50% bolesnika s APL-om koji je bio u fazi relapsa/refraktan na liječenje, kako je to utvrđeno hematološkim pretragama.

Ozbiljne nuspojave bile su česte (1 - 10%) i nisu bile neočekivane za populaciju u fazi relapsa/refraktornoj na liječenje. Te ozbiljne nuspojave pripisane arsenovom trioksidu uključivale su sindrom diferencijacije APL-a (3), leukocitozu (3), produljeni QT interval (4, 1 s *torsade de pointes*), fibrilaciju atrijsku / undulaciju atrijsku (1), hiperglikemiju (2) i razne ozbiljne nuspojave povezane s krvarenjem, infekcijama, boli, proljevom, mučninom.

Općenito, nuspojave koje su nastale tijekom liječenja tijekom vremena su imale tendenciju smanjenja, u bolesnika s APL-om koji su bili u fazi relapsa/refraktorni na liječenje moguće zbog poboljšanja osnovne bolesti. Bolesnici su imali tendenciju podnošenja konsolidacije i terapije održavanja s manje toksičnosti nego tijekom indukcije. To je vjerojatno stoga jer nuspojave interferiraju s nekontroliranim procesom bolesti u ranoj fazi liječenja te su potrebni brojni istodobno primijenjeni lijekovi za kontrolu simptoma i morbiditeta.

U multicentričnom ispitivanju neinferiornosti faze 3 u kojem je uspoređena primjena kombinacije sve-*trans*-retinoatne kiseline (ATRA) i kemoterapije s primjenom kombinacije ATRA-e i arsenovog trioksida u novodijagnosticiranih bolesnika s APL-om niskog do srednjeg rizika (ispitivanje APL0406; vidjeti također dio 5.1) primijećene su ozbiljne nuspojave, uključujući hepatotoksičnost, trombocitopeniju, neutropeniju i produljenje QTc intervala u bolesnika liječenih arsenovim trioksidom.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave prijavljene su u ispitivanju APL0406 u novodijagnosticiranih bolesnika te u kliničkim ispitivanjima i/ili nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika s APL-om koji je bio u fazi relapsa/refraktoran na liječenje. Nuspojave su navedene u tablici 2 u nastavku u skladu s MedDRA preporučenim izrazima, prema klasi organskih sustava i učestalosti primijećenoj tijekom liječenja arsenovim trioksidom u kliničkim ispitivanjima s 52 bolesnika s APL-om u refraktornoj fazi / relapsu. Učestalosti se definiraju kao: (vrlo često $\geq 1/10$), (često $\geq 1/100$ i $< 1/10$), (manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$) te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2

	Svi stupnjevi	Stupnjevi ≥ 3
Infekcije i infestacije		
Herpes zoster	Često	Nepoznato
Sepsa	Nepoznato	Nepoznato
Upala pluća	Nepoznato	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
Febrilna neutropenija	Često	Često
Leukocitoza	Često	Često
Neutropenija	Često	Često
Pancitopenija	Često	Često
Trombocitopenija	Često	Često
Anemija	Često	Nepoznato
Leukopenija	Nepoznato	Nepoznato
Limfopenija	Nepoznato	Nepoznato

	Svi stupnjevi	Stupnjevi ≥ 3
Poremećaji metabolizma i prehrane		
Hiperglikemija	Vrlo često	Vrlo često
Hipokalijemija	Vrlo često	Vrlo često
Hipomagnezijemija	Vrlo često	Često
Hipernatrijemija	Često	Često
Ketoacidoza	Često	Često
Hipermagnezijemija	Često	Nepoznato
Dehidracija	Nepoznato	Nepoznato
Retencija tekućine	Nepoznato	Nepoznato
Psihijatrijski poremećaji		
Konfuzno stanje	Nepoznato	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava		
Parestezija	Vrlo često	Često
Omaglica	Vrlo često	Nepoznato
Glavobolja	Vrlo često	Nepoznato
Konvulzija	Često	Nepoznato
Encefalopatija, Wernickeova encefalopatija	Nepoznato	Nepoznato
Poremećaji oka		
Zamućen vid	Često	Nepoznato
Srčani poremećaji		
Tahikardija	Vrlo često	Često
Perikardijalni izljev	Često	Često
Ventrikularne ekstrasistole	Često	Nepoznato
Zatajenje srca	Nepoznato	Nepoznato
Ventrikularna tahikardija	Nepoznato	Nepoznato
Krvožilni poremećaji		
Vaskulitis	Često	Često
Hipotenzija	Često	Nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsništa i sredoprsja		
Sindrom diferencijacije	Vrlo često	Vrlo često
Dispneja	Vrlo često	Često
Hipoksija	Često	Često
Pleuralni izljev	Često	Često
Bolovi u pleuri	Često	Često
Krvarenje iz plućnih alveola	Često	Često
Pneumonitis	Nepoznato	Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava		
Proljev	Vrlo često	Često
Povraćanje	Vrlo često	Nepoznato
Mučnina	Vrlo često	Nepoznato
Bolovi u abdomenu	Često	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
Pruritus	Vrlo često	Nepoznato
Osip	Vrlo često	Nepoznato
Eritem	Često	Često
Edem na licu	Često	Nepoznato

	Svi stupnjevi	Stupnjevi ≥ 3
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
Mialgija	Vrlo često	Često
Artralgija	Često	Često
Bolovi u kostima	Često	Često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		
Zatajenje bubrega	Često	Nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
Pireksija	Vrlo često	Često
Bol	Vrlo često	Često
Umor	Vrlo često	Nepoznato
Edem	Vrlo često	Nepoznato
Bolovi u prsima	Često	Često
Zimica	Često	Nepoznato
Pretrage		
Porast alanin-aminotransferaze	Vrlo često	Često
Porast aspartat-aminotransferaze	Vrlo često	Često
Produljenje QT intervala elektrokardiograma	Vrlo često	Često
Hiperbilirubinemija	Često	Često
Porast kreatinina u krvi	Često	Nepoznato
Porast tjelesne težine	Često	Nepoznato
Porast gama-glutamilttransferaze*	Nepoznato*	Nepoznato*

*U ispitivanju CALGB C9710, 2 slučaja stupnja ≥ 3 povećane GGT prijavljena su između 200 bolesnika koji su primali konsolidacijske cikluse arsenovog trioksida (ciklus 1 i ciklus 2), dok u kontrolnoj skupini nije bilo nijednog slučaja.

Opis odabranih nuspojava

Sindrom diferencijacije

Tijekom liječenja arsenovim trioksidom 14 od 52 bolesnika s APL-om u fazi relapsa imali su jedan ili više simptoma sindroma diferencijacije APL-a, koji karakteriziraju vrućica, dispneja, porast tjelesne težine, plućni infiltrati i pleuralni ili perikardijalni izljevi, s leukocitozom ili bez nje (vidjeti dio 4.4). Dvadeset i sedam bolesnika je imalo leukocitozu (leukociti $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) tijekom indukcije, a od njih su 4 imala vrijednosti iznad $100.000/\mu\text{l}$. Početne vrijednosti leukocita nisu korelirale s razvojem leukocitoze u ispitivanju, a broj leukocita tijekom konsolidacijske terapije nije bio tako visok kao tijekom indukcije. U ovim ispitivanjima, leukocitoza se nije liječila kemoterapeuticima. Lijekovi koji se koriste za snižavanje leukocita često pojačavaju toksičnosti povezane s leukocitozom, te se nijedan standardni pristup nije pokazao učinkovitim. Jedan bolesnik liječen u programu milosrdnog davanja lijeka umro je od moždanog infarkta zbog leukocitoze nakon liječenja kemoterapeuticima za snižavanje razine leukocita. Preporučeni pristup je motrenje, s intervencijom samo u odabranim slučajevima.

U pivotalnim je ispitivanjima bolesti u fazi relapsa vrlo često bio prijavljiv (> 10%) mortalitet zbog krvarenja povezanog s diseminiranom intravaskularnom koagulacijom (DIK), što je u skladu s preuranjenim mortalitetom opisanim u literaturi.

U novodijagnosticiranih bolesnika s APL-om niskog do srednjeg rizika primijećen je sindrom diferencijacije u njih 19%, uključujući 5 teških slučajeva.

Prema iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet, sindrom diferencijacije je, poput sindroma retinoatne kiseline, bio zabilježen i kada su arsenovim trioksidom liječene druge maligne bolesti osim APL-a.

Produljenje QT intervala

Arsenov trioksid može uzrokovati produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.4). Produljenje QT intervala može uzrokovati ventrikularnu aritmiju tipa *torsade de pointes*, koja može biti smrtonosna. Rizik od *torsade de pointes* povezan je sa stupnjem produljenja QT intervala, istodobnom primjenom lijekova koji produljuju QT interval, anamnezom *torsade de pointes*, postojećim prethodnim produljenjem QT intervala, kongestivnim zatajenjem srca, primjenom diuretika koji troše kalij ili druga stanja koja rezultiraju hipokalemijom ili hipomagnezijemijom. Jedna je bolesnica (koja je primala više lijekova istodobno, uključujući amfotericin B) imala asimptomatsku *torsade de pointes* tijekom indukcijske terapije arsenovim trioksidom za relaps APL-a. Ušla je u fazu konsolidacije bez daljnjeg dokaza produljenja QT intervala.

U novodijagnosticiranih bolesnika s APL-om niskog do srednjeg rizika primijećeno je produljenje QTc intervala u njih 15,6%. U jednog bolesnika indukcijsko je liječenje bilo prekinuto zbog jako produljenog QTc intervala i poremećaja elektrolita 3. dana.

Periferna neuropatija

Periferna neuropatija koju karakterizira parestezija/dizestezija čest je i dobro poznati učinak arsena iz okoliša. Samo su 2 bolesnika s APL-om koji je bio u fazi relapsa/refraktan na liječenje prekinula liječenje ranije zbog ovog štetnog događaja, a jedan je primio dodatni arsenov trioksid tijekom naknadnog protokola. Četrdeset i četiri posto bolesnika s APL-om koji je bio u fazi relapsa/refraktan na liječenje imalo je simptome koji su se mogli povezati s neuropatijom; većina ih je bila blaga do umjerena te su postali reverzibilni nakon prekida liječenja arsenovim trioksidom.

Hepatotoksičnost (3. - 4. stupnja)

Među novodijagnosticiranim bolesnicima s APL-om niskog do srednjeg rizika, njih 63,2% razvilo je hepatotoksične učinke 3. ili 4. stupnja tijekom indukcijskog ili konsolidacijskog liječenja arsenovim trioksidom u kombinaciji s ATRA-om. Međutim, toksični su se učinci povukli pri privremenom prekidu liječenja bilo arsenovim trioksidom bilo lijekom ATRA ili privremenom prekidu liječenja s oba lijeka (vidjeti dio 4.4).

Hematološka i gastrointestinalna toksičnost

U novodijagnosticiranih bolesnika s APL-om niskog do srednjeg rizika pojavili su se gastrointestinalna toksičnost, neutropenija 3. - 4. stupnja i trombocitopenija 3. ili 4. stupnja, međutim ti su učinci bili 2,2 puta manje česti u bolesnika liječenih arsenovim trioksidom u kombinaciji s ATRA-om u usporedbi s bolesnicima liječenima kombinacijom ATRA-e + kemoterapije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Ako se pojave simptomi koji ukazuju na ozbiljne akutne toksične reakcije arsena (primjerice, konvulzije, slabost u mišićima i konfuzija), mora se odmah prekinuti primjenu lijeka Arsenov trioksid Mylan i razmotriti primjenu kelirajućih agensa s penicilaminom pri dnevnoj dozi od ≤ 1 g na dan. Trajanje liječenja penicilaminom mora se procijeniti uzimajući u obzir vrijednosti laboratorijskih pretraga arsena u mokraći. Za bolesnike koji ne mogu uzimati peroralne lijekove, može se razmotriti primjena dimerkaprola u dozi od 3 mg/kg intramuskularno svaka 4 sata, sve dok ne prestane bilo koja po život opasna neposredna toksičnost. Nakon toga se može davati dnevna doza penicilamina ≤ 1 g po danu. Ako je prisutna koagulopatija, preporučuje se peroralna primjena kelirajućeg agensa sukcimera ili dimerkaptosukcinilne kiseline (DCI) 10 mg/kg ili 350 mg/m² svakih 8 sati tijekom 5 dana i potom svakih 12 sati tijekom 2 tjedna. Za bolesnike s teškim, akutnim predoziranjem arsenom potrebno je uzeti u obzir dijalizu.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01XX27

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja lijeka Arsenov trioksid Mylan nije potpuno razjašnjen. Arsenov trioksid uzrokuje morfološke promjene i fragmentaciju deoksiribonukleinske kiseline (DNK) karakteristične za apoptozu u humanim NB4 stanicama promijelocitne leukemije *in vitro*. Arsenov trioksid također uzrokuje oštećenje ili degradaciju fuzijskog proteina alfa-receptora promijelocitne leukemije/retinoatne kiseline (PML/RAR-alfa).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Bolesnici s novodijagnosticiranim APL-om koji nije visokog rizika

Arsenov trioksid je ispitan u 77 novodijagnosticiranih bolesnika s APL-om niskog do srednjeg rizika u kontroliranom, randomiziranom, kliničkom ispitivanju neinferiornosti faze 3 koje je uspoređivalo djelotvornost i sigurnost liječenja arsenovim trioksidom u kombinaciji sa sve-*trans*-retinoatnom kiselinom (ATRA) u odnosu na kombinirano liječenje ATRA + kemoterapija (npr. idarubicin i mitoksantron) (ispitivanje APL0406). Uključeni su bili bolesnici s novodijagnosticiranim APL-om koji je bio potvrđen prisutnošću translokacije t(15; 17) ili PML-RAR α metodom RT-PCR ili mikro raspršenom nuklearnom distribucijom PML-a u leukemijskim stanicama. Nema dostupnih podataka o bolesniku s drugačijim translokacijama poput t(11;17) (PLZF/RAR α). Iz ovog su ispitivanja bili isključeni bolesnici sa značajnim aritmijama, odstupanjima u EKG-u (kongenitalnim sindromom produljenog QT intervala, anamnezom ili prisutnošću značajnih ventrikularnih ili atrijskih tahiaritmija, klinički značajnom bradikardijom u mirovanju (< 50 otkucaja srca u minuti), QTc > 450 ms na probirnom EKG-u, blokom desne grane i prednjim lijevim hemiblokom, bifascikularnim blokom) ili neuropatijom. Bolesnici u skupini liječenoj kombinacijom ATRA + arsenov trioksid primali su kroz usta ATRA u dozi od 45 mg/m² dnevno, a intravenski arsenov trioksid u dozi 0,15 mg/kg dnevno do potpune remisije. Tijekom konsolidacije ATRA se davala u istoj dozi tijekom razdoblja od 2 tjedna, nakon čega su slijedila 2 tjedna pauze, u ukupno 7 ciklusa, a arsenov trioksid se davao u istoj dozi 5 dana u tjednu tijekom 4 tjedna, nakon čega su slijedila 4 tjedna pauze, u ukupno 4 ciklusa. Bolesnici u skupini liječenoj kombinacijom ATRA + kemoterapija primali su intravenski idarubicin, u dozi od 12 mg/m² 2., 4., 6. i 8. dana, a peroralno ATRA-u u dozi od 45 mg/m² dnevno do potpune remisije. Tijekom konsolidacije bolesnici su primali idarubicin u dozi od 5 mg/m² tijekom 1. - 4. dana i ATRA-u u dozi od 45 mg/m² dnevno tijekom 15 dana, potom intravenski mitoksantron u dozi od 10 mg/m² tijekom 1. - 5. dana i ATRA-u ponovno u dozi od 45 mg/m² dnevno tijekom 15 dana i konačno jednu dozu idarubicina od 12 mg/m² i ATRA-u od 45 mg/m² dnevno tijekom 15 dana. Svaki ciklus konsolidacije započeo je pri hematološkom oporavku od prethodnog ciklusa definiranom kao apsolutni broj neutrofila $> 1,5 \times 10^9/l$ i trombocita $> 100 \times 10^9/l$. Bolesnici u skupini liječenoj kombinacijom ATRA + kemoterapija također su primali liječenje održavanja tijekom 2 godine koje se sastojalo od peroralno primijenjenog 6-merkaptopurina u dozi od 50 mg/m² dnevno, metotreksata u dozi od 15 mg/m² tjedno primijenjenog intramuskularno i ATRA-e u dozi od 45 mg/m² dnevno tijekom 15 dana svaka 3 mjeseca.

Ključni rezultati djelotvornosti sažeti su u tablici 3 u nastavku

Tablica 3

Mjera ishoda	ATRA+ arsenov trioksid (n=77) [%]	ATRA+ kemoterapija (n=79) [%]	Interval pouzdanosti (CI)	P-vrijednost
2-godišnje preživljenje bez događaja (engl. <i>event-free survival</i> , EFS)	97	86	95% CI za razliku, 2-22 postotna boda	p < 0,001 za neinferiornost p=0,02 za superiornost kombinacije ATRA + arsenov trioksid
Potpuna hematološka remisija (engl. <i>hematologic complete remission</i> , HCR)	100	95		p=0,12
2-godišnje ukupno preživljenje (engl. <i>overall survival</i> , OS)	99	91		p=0,02
2-godišnje preživljenje bez bolesti (engl. <i>disease-free survival</i> , DFS)	97	90		p=0,11
2-godišnja kumulativna incidencija relapsa (engl. <i>cumulative incidence of relapse</i> , CIR)	1	6		p=0,24

APL = akutna promijelocitna leukemija; ATRA = sve-trans-retinoatna kiselina

APL u fazi relapsa/refraktor na liječenje

Arsenov trioksid je ispitivan u 52 bolesnika s APL-om, koji su prethodno bili liječeni antraciklinom i retinoidima, u dva otvorena, neusporedna ispitivanja s pojedinačnim skupinama. Jedno je ispitivanje bilo s jednim ispitivacem (n=12), a drugo ispitivanje je bilo multicentrično, s 9 uključenih centara (n=40). Bolesnici u prvom ispitivanju primili su medijan doze arsenovog trioksida od 0,16 mg/kg/dan (raspon od 0,06 do 0,20 mg/kg/dan), a bolesnici u multicentričnom ispitivanju primili su fiksnu dozu od 0,15 mg/kg/dan. Arsenov trioksid primjenjivan je intravenski tijekom 1 do 2 sata sve dok koštana srž nije bila bez leukemičnih stanica, a maksimalno do 60 dana. Bolesnici s potpunom remisijom primili su konsolidacijsku terapiju arsenovim trioksidom od 25 dodatnih doza u razdoblju od 5 tjedana. Konsolidacijska terapija počela je 6 tjedana (raspon 3 - 8) nakon indukcije u monocentričnom ispitivanju i 4 tjedna (raspon 3 - 6) nakon indukcije u multicentričnom ispitivanju. Potpuna remisija (CR) bila je definirana kao odsutnost vidljivih leukemičnih stanica u koštanoj srži i periferni oporavak trombocita i leukocita.

Bolesnici u monocentričnom ispitivanju doživjeli su relaps nakon 1 do 6 terapija prije liječenja, a 2 su bolesnika doživjela relaps nakon transplantacije matičnim stanicama. Bolesnici u multicentričnom ispitivanju doživjeli su relaps nakon 1 do 4 terapije prije liječenja, a 5 bolesnika doživjelo je relaps nakon transplantacije matičnim stanicama. Medijan dobi u monocentričnom ispitivanju iznosio je 33 godine (raspon dobi od 9 do 75 godina). Medijan dobi u multicentričnom ispitivanju iznosio je 40 godina (raspon dobi od 5 do 73 godine).

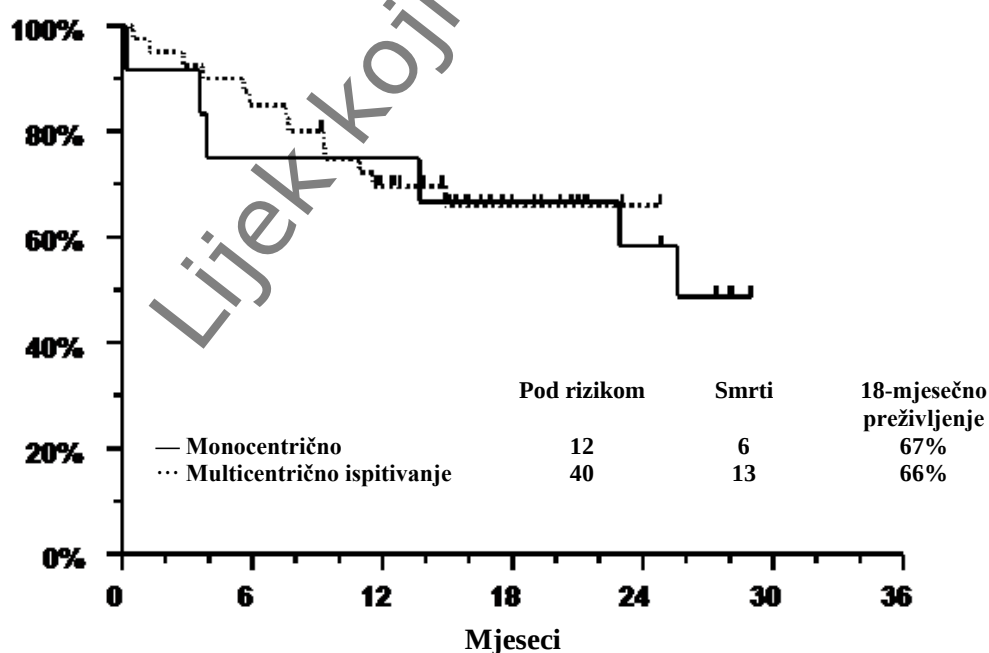
Rezultati su sažeti u tablici 4 u nastavku.

Tablica 4

	Monocentrično ispitivanje N=12	Multicentrično ispitivanje N=40
Doza arsenovog trioksida, mg/kg/dan (medijan, raspon)	0,16 (0,06-0,20)	0,15
Potpuna remisija	11 (92%)	34 (85%)
Vrijeme do remisije koštane srži (medijan)	32 dana	35 dana
Vrijeme do potpune remisije (medijan)	54 dana	59 dana
Preživljenje od 18 mjeseci	67%	66%

Provedeno monocentrično ispitivanje uključivalo je 2 pedijatrijska bolesnika (mlađa od 18 godina), od kojih su oba postigla potpunu remisiju. Multicentrično ispitivanje uključivalo je 5 pedijatrijskih bolesnika (mlađih od 18 godina), od kojih su 3 postigla potpunu remisiju. Nije liječeno nijedno dijete mlađe od 5 godina.

U kontrolnom praćenju nakon konsolidacije 7 je bolesnika u monocentričnom i 18 u multicentričnom ispitivanju primilo nastavak terapije održavanja arsenovim trioksidom. Tri bolesnika iz monocentričnog ispitivanja i 15 bolesnika iz multicentričnog ispitivanja podvrgnuli su se transplantaciji matičnih stanica nakon dovršetka liječenja arsenovim trioksidom. Kaplan-Meierov medijan potpune remisije tijekom trajanja u monocentričnom ispitivanju iznosi 14 mjeseci te nije postigao vrijednost iz multicentričnog ispitivanja. Prilikom zadnje kontrole, preživjelo je 6 od 12 bolesnika u monocentričnom ispitivanju s medijanom vremena kontrole od 28 mjeseci (raspon 25 to 29). U multicentričnom ispitivanju preživjelo je 27 od 40 bolesnika s medijanom vremena kontrole od 16 mjeseci (raspon 9 do 25). Kaplan-Meierove procjene za 18-mjesečno preživljenje za svaku studiju prikazane su u nastavku.



Citogenetska potvrda konverzije u normalni genotip i detekcija konverzije PML/RAR α u normalnu reakcijom obrnute transkriptaze - lančane polimeraze (RT-PCR), prikazane su u tablici 5 u nastavku.

Citogenetika nakon terapije arsenovim trioksidom

Tablica 5

	Monocentrično pilot ispitivanje Bolesnici s potpunom remisijom = 11	Multicentrično ispitivanje Bolesnici s potpunom remisijom = 34
Standardna citogenetika [t(15;17)]		
Odsutno	8 (73%)	31 (91%)
Prisutno	1 (9%)	0%
Ne može se procijeniti	2 (18%)	3 (9%)
RT-PCR za PML/ RAR α		
Negativno	8 (73%)	27 (79%)
Pozitivno	3 (27%)	4 (12%)
Ne može se procijeniti	0	3 (9%)

Reakcije su zapažene u svim testiranim dobnim skupinama, u rasponu od 6 do 75 godina. Stopa odgovora bila je slična za oba spola. Nema iskustva s učinkom arsenovog trioksida na varijante APL-a s kromosomskim translokacijama t(11;17) i t(5;17).

Pedijatrijska populacija

Iskustvo u djece je ograničeno. Od 7 bolesnika mlađih od 18 godina (raspon od 5 do 16 godina) koji su liječeni arsenovim trioksidom pri preporučenoj dozi od 0,15 mg/kg/dan, 5 bolesnika postiglo je potpuni odgovor (vidjeti dio 4.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Anorganski, liofilizirani oblik arsenovog trioksida odmah stvara hidrolitički produkt arsenične kiseline (As^{III}) kad se stavi u otopinu. As^{III} je farmakološki aktivni oblik arsenovog trioksida.

Distribucija

Volumen distribucije (Vd) za As^{III} je velik (> 400 l), što ukazuje na značajnu raspodjelu u tkiva sa zanemarivim vezivanjem na proteine. Vd također ovisi o težini i povećava se s porastom tjelesne težine. Ukupni arsen akumulira se uglavnom u jetri, bubrezima i srcu te u manjem opsegu u plućima, kosi i noktima.

Biotransformacija

Metabolizam arsenovog trioksida uključuje oksidaciju arsenične kiseline (As^{III}), aktivnog oblika arsenovog trioksida u arsenovu kiselinu (As^V), kao i oksidativnu metilaciju u monometilarsoničnu kiselinu (MMA^V) i dimetilarsoničnu kiselinu (DMA^V) putem metiltransferaza, prvenstveno u jetri. Pentavalentni metaboliti MMA^V i DMA^V sporo se pojavljuju u plazmi (približno 10 - 24 sata nakon prve primjene arsenovog trioksida), ali zbog njihova duljeg poluvremena akumuliraju se više nakon višestrukog doziranja nego As^{III}. Opseg akumulacije ovih metabolita ovisi o režimu doziranja. Približna akumulacija bila je u rasponu od 1,4 do 8 puta veća nakon primjene višestruke doze u usporedbi s pojedinačnom dozom. As^V je prisutan u plazmi u relativno niskim razinama.

Enzimatska *in vitro* ispitivanja na humanim jetrenim mikrosomima otkrila su da arsenov trioksid ne posjeduje inhibitornu aktivnost spram supstrata najvažnijih enzima citokroma P450 poput 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 i 4A9/11. Ne očekuje se da će tvari koje su supstrati za ove enzime P450 stupiti u interakciju s lijekom Arsenov trioksid Mylan.

Eliminacija

Približno 15% primijenjene doze lijeka Arsenov trioksid Mylan izlučuje se u mokraći kao nepromijenjeni As^{III}. Metilirani metaboliti As^{III} (MMA^V, DMA^V) izlučuju se primarno u mokraći. Plazmatske koncentracije As^{III} opadaju s vršnih plazmatskih koncentracija na dvofazni način sa

srednjim poluvremenom eliminacije od 10 do 14 sati. Ukupni klirens As^{III} u rasponu pojedinačnih doza od 7-32 mg (primijenjenih kao 0,15 mg/kg) iznosi 49 l/h, a bubrežni klirens je 9 l/h. Klirens ne ovisi o težini ispitanika ili primijenjenoj dozi iz raspona ispitivanih doza. Procijenjena srednja vrijednost terminalnog poluvremena eliminacije metabolita MMA^V i DMA^V su 32 sata, odnosno 70 sati.

Oštećenje bubrega

Plazmatski klirens As^{III} nije bio izmijenjen u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina od 50 do 80 ml/min) ili umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina od 30 do 49 ml/min). Plazmatski klirens As^{III} u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) bio je 40% niži u usporedbi s bolesnicima normalne bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).

Sistemska izloženost MMA^V i DMA^V veća je kod bolesnika s oštećenjem bubrega; kliničke posljedice toga nisu poznate, ali nije primijećena povećana toksičnost.

Oštećenje jetre

Farmakokinetički podaci za bolesnike s hepatocelularnim karcinomom koji imaju blago do umjereno oštećenje jetre pokazuju da se As^{III} ili As^V ne akumulira nakon infuzije dva puta tjedno. Nije primijećen jasan trend povećanja sistemske izloženosti As^{III} , As^V , MMA^V ili DMA^V s opadajućom razinom jetrene funkcije kako se to vidi iz AUC-a normalizirane doze (po mg doze).

Linearnost/nelinearnost

U ukupnom rasponu pojedinačne doze od 7 do 32 mg (primijenjena kao 0,15 mg/kg), sistemska izloženost (AUC) čini se linearnom. Pad vršne plazmatske koncentracije As^{III} događa se na dvofazni način te ga karakterizira početna brza faza raspodjele nakon koje slijedi sporija završna faza eliminacije. Nakon primjene režima od 0,15 mg/kg dnevno (n=6) ili dvaput tjedno (n=3), približna dvostruka akumulacija As^{III} primijećena je u usporedbi s pojedinačnom infuzijom. Ta je akumulacija bila nešto viša od očekivane na temelju rezultata za pojedinačnu dozu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ograničena ispitivanja reproduktivne toksičnosti arsenovog trioksida na životinjama ukazuju na embriotoksičnost i teratogenost (oštećenja neuralne cijevi, anoftalmiju i mikroftalmiju) pri primjeni 1 - 10 puta većih doza od preporučene kliničke doze (mg/m²). S lijekom Arsenov trioksid Mylan nisu provedena ispitivanja plodnosti. Spojevi arsena induciraju kromosomske aberacije i morfološke promjene u stanicama sisavaca *in vitro* te *in vivo*. Nisu provedena službena ispitivanja kancerogenosti s arsenovim trioksidom. Međutim, arsenov trioksid i drugi anorganski arsenovi spojevi imaju dokazano kancerogeno djelovanje na ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidroksid
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
4 godine

Nakon prvog otvaranja

Proizvod se mora odmah primijeniti.

Nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazane su tijekom 30 dana na temperaturi od 15°C do 25°C i tijekom 30 dana na temperaturi od 2°C do 8°C. S mikrobiološkog stajališta lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja u primjeni i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika te obično ne bi smjeli biti dulji od 24 sata pri temperaturi od 2°C do 8°C, osim kada se razrjeđivanje provodi u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od prozirnog stakla tipa I zatvorena bromobutilnim čepovima i aluminijskom *flip-off* kapicom, koja sadrži 10 ml koncentrata. Jedno pakiranje sadrži 1 ili 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema lijeka Arsenov trioksid Mylan

Potrebno je pridržavati se strogih zahtjeva aseptičke tehnike tijekom rukovanja lijekom Arsenov trioksid Mylan s obzirom da lijek ne sadrži konzervans.

Lijek Arsenov trioksid Mylan se mora razrijediti pomoću 100 do 250 ml otopine glukoze 50 mg/ml (5%) za injekciju ili otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju, odmah nakon izvlačenja lijeka iz bočice.

Lijek Arsenov trioksid Mylan se ne smije miješati ili davati istodobno s drugim lijekovima kroz istu intravensku liniju.

Razrijeđena otopina mora biti bistra i bezbojna. Sve parenteralne otopine prije primjene treba vizualno pregledati na prisutnost čestica ili promjenu boje. Nemojte koristiti otopinu ako su u njoj prisutne vidljive čestice.

Postupak za pravilno zbrinjavanje

Arsenov trioksid Mylan je samo za jednokratnu uporabu i neiskorišteni dio svake bočice mora se zbrinuti na ispravan način. Nemojte čuvati nijedan neiskorišteni dio lijeka za kasniju primjenu.

Neiskorišteni lijek, bilo koji predmet koji dolazi u dodir s lijekom ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1427/001

EU/1/20/1427/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 1 travnja 2020

Datum posljednje obnove odobrenja: 14 studenoga 2024

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

SVUS Pharma a.s.
Smetanovo Nábřeží 1238/20A
500 02 Hradec Králové
Česka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije koje su detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Arsenov trioksid Mylan 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
arsenov trioksid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 1 mg arsenovog trioksida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev hidroksid, kloridnu kiselinu (za podešavanje pH) i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju.

1 bočica
10 bočica

10 mg/10 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena nakon razrjeđivanja
Samo za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično: rukovati s oprezom.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Za informacije o roku valjanosti razrijeđenog lijeka pročitajte uputu o lijeku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1427/001 1 bočica
EU/1/20/1427/002 10 bočica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Arsenov trioksid Mylan 1 mg/ml sterilni koncentrat
arsenov trioksid
i.v. primjena nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

10 mg/10 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Arsenov trioksid Mylan 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju arsenov trioksid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Arsenov trioksid Mylan i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što primite Arsenov trioksid Mylan
3. Kako primjenjivati Arsenov trioksid Mylan
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Arsenov trioksid Mylan
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Arsenov trioksid Mylan i za što se koristi

Arsenov trioksid Mylan koristi se u odraslih bolesnika s novodijagnosticiranom akutnom promijelocitnom leukemijom (APL) niskog do srednjeg rizika te u odraslih bolesnika čija bolest ne reagira na druga liječenja. Promijelocitna leukemija je jedinstveni tip mijeloidne leukemije, bolesti kod koje se javljaju poremećene bijele krvne stanice i neuobičajena krvarenja i stvaranje modrica.

2. Što morate znati prije nego što primite Arsenov trioksid Mylan

Lijek Arsenov trioksid Mylan mora se dati pod nadzorom liječnika koji je iskusan u liječenju akutnih leukemija.

Ne smijete primiti Arsenov trioksid Mylan

ako ste alergični na arsenov trioksid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Morate se obratiti svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite lijek Arsenov trioksid Mylan ako

- imate oštećenu funkciju bubrega
- imate bilo kakve probleme s jetrom.

Vaš će liječnik poduzeti sljedeće mjere opreza:

- provest će se testovi kako bi se provjerila količina kalija, magnezija, kalcija i kreatinina u Vašoj krvi prije prve doze lijeka Arsenov trioksid Mylan.
- Morate se podvrgnuti električnom snimanju rada srca (elektrokardiogram, EKG) prije prve doze.
- Krvne pretrage (kalij, magnezij, kalcij, funkcija jetre) moraju se ponoviti tijekom liječenja lijekom Arsenov trioksid Mylan.
- Pored toga, bit će podvrgnuti elektrokardiogramu dva puta tjedno.
- Ako ste pod rizikom od određenih tipova poremećenog srčanog ritma (primjerice, *torsade de pointes* ili produljenje QTc intervala), Vaše će srce biti pod stalnim nadzorom.

- Liječnik će možda nadzirati Vaše zdravlje tijekom i nakon liječenja jer arsenov trioksid, djelatna tvar u lijeku Arsenov trioksid Mylan, može uzrokovati druge vrste raka. Nužno je da prijavite sve nove i izvanredne simptome i okolnosti svaki put kada posjetite liječnika.
- Praćenje kognitivnih funkcija i pokretljivosti ako ste pod rizikom od manjka vitamina B₁.

Djeca i adolescenti

Arsenov trioksid Mylan ne preporučuje se u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i lijek Arsenov trioksid Mylan

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ukoliko uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Naročito obavijestite svog liječnika

- ako uzimate bilo koje druge lijekove koji su mogli uzrokovati promjenu Vašeg srčanog ritma. To uključuje:
 - neke tipove antiaritmika (lijekovi koji se koriste za korekciju nepravilnog srčanog ritma, primjerice kinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid)
 - lijekove za liječenje psihoze (gubitka dodira sa stvarnošću, primjerice tioridazin)
 - lijekove za depresiju (primjerice, amitriptilin)
 - neke vrste lijekova za liječenje bakterijskih infekcija (primjerice, eritromicin i sparfloksacin)
 - neke lijekove za liječenje alergija poput peludne groznice, koji se zovu antihistaminici (primjerice terfenadin i astemizol)
 - bilo koje lijekove koji uzrokuju smanjenje magnezija ili kalija u krvi (primjerice amfotericin B)
 - cisaprid (lijeak koji se koristi za liječenje određenih problema u želucu).

Učinak tih lijekova na Vaše otkucaje srca može se pogoršati primjenom lijeka

Arsenov trioksid Mylan. Obavijestite svog liječnika o svim lijekovima koje uzimate.

- ukoliko uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koji drugi lijek koji može utjecati na jetru. Ako niste sigurni, pokažite svom liječniku bočicu lijeka ili njegovo pakiranje.

Arsenov trioksid Mylan s hranom i pićem

Nema ograničenja vezanih uz uzimanje hrane i pića dok ste na terapiji lijekom Arsenov trioksid Mylan.

Trudnoća

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Arsenov trioksid Mylan može naškoditi plodu ako ga koriste trudne žene.

Ako možete zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu metodu kontrole začeca tijekom liječenja lijekom Arsenov trioksid Mylan i još 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

Ako ste trudni ili zatrudnite tijekom liječenja lijekom Arsenov trioksid Mylan, obratite se svom liječniku za savjet.

Muškarci također moraju koristiti učinkovitu kontracepciju i savjetuje im se da ne začinju dijete dok primaju terapiju lijekom Arsenov trioksid Mylan i još 3 mjeseca nakon završetka liječenja.

Dojenje

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Arsen iz lijeka Arsenov trioksid Mylan izlučuje se u majčino mlijeko.

Budući da Arsenov trioksid Mylan može naškoditi dojenčetu, nemojte dojit dijete dok se liječite lijekom Arsenov trioksid Mylan i još dva tjedna nakon posljednje doze.

Upravljanje vozilima i strojevima

Za Arsenov trioksid Mylan očekuje se da ne utječe ili zanemarivo utječe na Vašu sposobnost vožnje i rada sa strojevima.

Ako osjetite nelagodu ili se ne osjećate dobro nakon injekcije lijeka Arsenov trioksid Mylan, morate pričekati da se simptomi povuku prije nego što počnete upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

Lijek Arsenov trioksid Mylan sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Arsenov trioksid Mylan

Trajanje i učestalost liječenja

Bolesnici s novodijagnosticiranom akutnom promijelocitnom leukemijom

Liječnik će Vam dati Arsenov trioksid Mylan svakog dana kao infuziju. U Vašem prvom ciklusu liječenja možda ćete dobivati lijek svaki dan do najviše 60 dana ili dok liječnik ne utvrdi da Vam je bolje. Ako Vaša bolest reagira na liječenje lijekom Arsenov trioksid Mylan, započet ćete 4 dodatna ciklusa liječenja. Svaki ciklus sastoji se od 20 doza koje se daju 5 dana u tjednu (nakon čega slijedi 2 dana pauze) tijekom 4 tjedna, nakon čega slijedi pauza od 4 tjedna. Liječnik će točno odrediti koliko dugo morate nastaviti liječenje lijekom Arsenov trioksid Mylan.

Bolesnici s akutnom promijelocitnom leukemijom čija bolest ne reagira na druge terapije

Liječnik će Vam svakog dana jedanput dnevno davati Arsenov trioksid Mylan kao infuziju. U Vašem prvom ciklusu liječenja možda ćete dobivati lijek svaki dan do najviše 50 dana ili dok liječnik ne utvrdi da Vam je bolje. Ako Vaša bolest reagira na liječenje lijekom Arsenov trioksid Mylan, započet ćete drugi ciklus liječenja od 25 doza koje se daju 5 dana u tjednu (nakon čega slijedi 2 dana pauze) tijekom 5 tjedana. Liječnik će točno odrediti koliko dugo morate nastaviti liječenje lijekom Arsenov trioksid Mylan.

Način i put primjene

Arsenov trioksid Mylan se mora razrijediti otopinom koja sadrži glukozu ili otopinom koja sadrži natrijev klorid.

Arsenov trioksid Mylan obično daje liječnik ili medicinska sestra. Daje se kao drip (infuzija) u venu tijekom 1-2 sata, ali infuzija može trajati dulje ako se pojave nuspojave poput navale crvenila i omaglice.

Arsenov trioksid Mylan se ne smije miješati ili davati infuzijom kroz istu cjevčicu s drugim lijekovima.

Ako primite više lijeka Arsenov trioksid Mylan nego što ste trebali

Možete osjetiti konvulzije, slabost u mišićima i smetenost. Ako se to dogodi, liječenje lijekom Arsenov trioksid Mylan mora se odmah prekinuti, a Vaš će liječnik liječiti predoziranje arsenom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava jer one mogu biti znakovi ozbiljnog stanja zvanog „sindrom diferencijacije“ koji može biti smrtonosan:

- otežano disanje
- kašalj
- bolovi u prsima
- vrućica

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava jer one mogu biti znakovi alergijskih reakcija:

- otežano disanje
- vrućica
- iznenadni porast tjelesne težine
- zadržavanje vode
- nesvjestica
- palpitacije (snažni otkucaji srca koje možete osjetiti u prsima)

Dok se liječite lijekom Arsenov trioksid Mylan, možete osjetiti neke od sljedećih reakcija:

Vrlo često (javljaju se u više od jedne na 10 osoba):

- umor (iznemoglost), bol, vrućica, glavobolja
- mučnina, povraćanje, proljev
- omaglica, bolovi u mišićima, obamrlost ili trnci
- osip ili svrbež, povećana razina šećera u krvi, oticanje (oteklina zbog viška tekućine)
- nedostatak zraka, ubrzani srčani otkucaji, poremećeni EKG nalaz srca
- smanjene razine kalija ili magnezija u krvi, poremećeni nalazi testova jetrene funkcije uključujući prisutnost viška bilirubina ili gama-glutamilttransferaze u krvi

Često (javljaju se u najviše 1 od 10 osoba):

- smanjenje broja krvnih stanica (trombocita, crvenih i/ili bijelih krvnih stanica), povećana razina bijelih krvnih stanica
- zimica, povećana tjelesna težina
- vrućica zbog infekcije i niskih razina bijelih krvnih stanica, herpes zoster infekcija
- bolovi u prsima, krvarenje u plućima, hipoksija (niska razina kisika), nakupljanje tekućine oko srca ili pluća, nizak krvni tlak, poremećeni srčani ritam
- napadaji, bolovi u zglobovima ili kostima, upala krvnih žila
- povećana razina natrija ili magnezija, ketoni u krvi i mokraći (ketoacidoza), poremećeni nalazi testova bubrežne funkcije, zatajenje bubrega
- bolovi u želucu (trbuhu)
- crvenilo kože, otečeno lice, zamućeni vid

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- infekcija pluća, infekcija u krvi
- upala pluća koja uzrokuje bol u prsima i nedostatak zraka, zatajenje srca
- dehidracija, smetenost
- bolest mozga (encefalopatija, Wernickeova encefalopatija) koja se iskazuje na raznolike načine uključujući otežano korištenje ruku i nogu, poremećaje govora i smetenost

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti i izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Arsenov trioksid Mylan

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i na kutiji.

Ne zamrzavati.

Nakon razrjeđivanja, ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti prije uporabe odgovornost su Vašeg liječnika, te obično ne bi smjeli biti dulji od 24 sata pri temperaturi od 2°C do 8 °C, osim ako se razrjeđivanje provodi u sterilnim uvjetima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite strane čestice ili ako je otopina promijenila boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Arsenov trioksid Mylan sadrži

- Djelatna tvar je arsenov trioksid. Jedan ml koncentrata sadrži 1 mg arsenovog trioksida. Jedna bočica od 10 ml sadrži 10 mg arsenovog trioksida.
- Drugi sastojci su natrijev hidroksid, kloridna kiselina i voda za injekcije. Pogledajte dio 2., „Lijek Arsenov trioksid Mylan sadrži natrij“.

Kako Arsenov trioksid Mylan izgleda i sadržaj pakiranja

Lijek Arsenov trioksid Mylan je koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat). Arsenov trioksid Mylan je dostupan u staklenim bočicama u obliku koncentrirane, bistre, bezbojne, vodene otopine. Jedna kutija sadrži 1 ili 10 staklenih bočica za jednokratnu primjenu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

SVUS Pharma a.s.
Smetanovo Nábřeží 1238/20A
500 02 Hradec Králové
Česka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

ViatriHealthcare 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

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

France

Viatri Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatri 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

Viatri 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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatri OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

POTREBNO JE PRIDRŽAVATI SE STROGIH ZAHTJEVA ASEPTIČKE TEHNIKE TIJEKOM RUKOVANJA LIJEKOM ARSENOV TRIOKSID MYLAN S OBZIROM NA TO DA LIJEK NE SADRŽI KONZERVANS.

Razrjeđivanje lijeka Arsenov trioksid Mylan

Arsenov trioksid Mylan se mora razrijediti prije primjene.

Osoblje mora biti obučeno u rukovanju i razrjeđivanju arsenovog trioksida i mora nositi odgovarajuću zaštitnu odjeću.

Razrjeđivanje: Pažljivo umetnite iglu štrcaljke u bočicu te povucite nagore sav sadržaj.

Arsenov trioksid Mylan se mora odmah razrijediti pomoću 100 do 250 ml otopine glukoze 50 mg/ml (5%) za injekciju ili otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju.

Lijek Arsenov trioksid Mylan namijenjen je samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni dio svake bočice mora se zbrinuti na ispravan način. Nemojte čuvati nijedan neiskorišteni dio lijeka za kasniju primjenu.

Primjena lijeka Arsenov trioksid Mylan

Arsenov trioksid Mylan ne smije se miješati ili davati istodobno s drugim lijekovima kroz istu intravensku liniju.

Arsenov trioksid Mylan se mora primjenjivati intravenski tijekom 1-2 sata. Trajanje infuzije može se produljiti do 4 sata ako se primijete vazomotoričke reakcije. Središnji venski kateter nije potreban.

Razrijeđena otopina mora biti bistra i bezbojna. Sve parenteralne otopine treba prije primjene vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Nemojte koristiti otopinu ako su u njoj prisutne vidljive čestice.

Nakon razrjeđivanja u intravenskoj otopini, Arsenov trioksid Mylan je kemijski i fizikalno stabilan 30 dana pri temperaturi od 15°C do 25°C i 30 dana pri nižim temperaturama (2°C -8°C).

S mikrobiološkog stajališta lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja u primjeni i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika te obično ne bi smjeli biti dulji od 24 sata pri 2°C-8°C, osim kada se razrjeđivanje provodi u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Postupak za pravilno zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek, bilo koji predmet koji dolazi u dodir s lijekom i otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.