

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 mg arzén-trioxidot tartalmaz milliliterenként.

10 mg arzén-trioxidot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum)

Steril, tiszta, színtelen, vizes oldat, amelynek pH-ja 7,5-8,5 közötti.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Arsenic trioxide Mylan felnőtt betegeknél javallott a remisszió elérése és az állapot konszolidálása érdekében:

- újonnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú akut promyelocytás leukaemiában (APL) (fehérvérsejtszám $\leq 10 \times 10^3$ /mikroliter) csupa-transz-retinsavval (all-trans-retinoic acid, ATRA) kombinációban,
- relapszusban lévő/refrakter akut promyelocytás leukaemiában (APL) (az ezt megelőző kezelésnek retinoidot és kemoterápiát is kellett tartalmaznia)

akiknél t(15;17) transzlokáció és/vagy a promyelocytás leukaemia/retinsav-receptor alfa (PML/RAR-alfa) gén jelenléte figyelhető meg.

Az egyéb akut myeloid leukaemia altípusoknak az arzén-trioxidra adott válaszarányát még nem vizsgálták.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Arsenic trioxide Mylan-t olyan orvos ellenőrzése mellett kell alkalmazni, aki tapasztalt az akut leukaemia kezelésében, továbbá be kell tartani a 4.4 pontban leírt speciális monitorozási eljárásokat.

Adagolás

Ugyanaz a dózis ajánlott felnőttek és idősek esetében.

Újonnan diagnosztizált alacsony-közepes kockázatú akut promyelocytás leukaemia (APL)

Indukciós kezelés

Az Arsenic trioxide Mylan-t intravénásan, 0,15 mg/ttkg/nap dózisban kell alkalmazni, amelyet naponta kell adni a teljes remisszió eléréséig. Ha a 60. napra nem következik be teljes remisszió, az adagolást abba kell hagyni.

Konszolidációs alkalmazás

Az Arsenic trioxide Mylan-t intravénásan, 0,15 mg/ttkg/nap dózisban kell alkalmazni, hetente 5 napon át. A kezelést 4 héten át kell folytatni, amit 4 hetes szünet követ, összesen 4 cikluson keresztül.

Relapszusban lévő/refrakter akut promyelocytás leukaemia (APL)

Indukciós kezelés

Az Arsenic trioxide Mylan-t minden esetben, napi 0,15 mg/ttkg/nap fix dózisban, intravénásan kell alkalmazni mindaddig, amíg teljes remissziót nem sikerül elérni (a sejtes csontvelőben 5%-nál kevesebb blaszt van jelen, és egyértelműen nincsenek jelen leukaemiás sejtek). Ha az 50. napra nem következik be teljes remisszió, az adagolást abba kell hagyni.

Konzolidációs alkalmazás

A konzolidációs kezelésnek az indukciós kezelés befejezését követő 3-4. héten kell megkezdődnie. Az Arsenic trioxide Mylan-t 0,15 mg/ttkg/nap dózisban intravénásan kell alkalmazni 25 dózis beadásáig, hetente 5 kezelési napon, amit 2 nap szünet követ; ez ismétlődő 5 héten át.

Az alkalmazás elhagyása, dózismódosítás és az adagolás újrakezdése

Az Arsenic trioxide Mylan-nel folytatott kezelést a terápia tervezett befejezése előtt átmenetileg meg kell szakítani, ha bármilyen esetben a „National Cancer Institute Common Toxicity Criteria” szerinti 3. fokozatú vagy annál súlyosabb toxicitás jelentkezik, mely feltételezhetően az Arsenic trioxide Mylan-kezeléssel van összefüggésben. Azoknál a betegeknél, akiknél ilyen reakciókat észlelnek, és feltételezhető, hogy ezek a reakciók az arzén-trioxiddal vannak összefüggésben, a kezelést csak a toxikus állapot megszűnése vagy a kezelést megelőző alapállapot helyreállítása után lehet újrakezdeni. Ilyen esetekben a kezelést a korábbi napi dózis 50%-ával kell újraindítani. Amennyiben a csökkentett dózissal újraindított kezelés során 7 napon belül nem fordul elő ismét a toxikus esemény, a napi dózis visszaemelhető az eredeti dózis 100%-ára. Azoknál a betegeknél, akiknél a toxicitás visszatér, abba kell hagyni a kezelést.

Az EKG- és elektrolit-eltérésekkel, valamint a hepatotoxicitással kapcsolatban lásd a 4.4 pontot.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Mivel a májkárosodásban szenvedő betegek valamennyi csoportjában nem áll rendelkezésre adat, és az Arsenic trioxide Mylan-kezelés alatt hepatotoxikus hatások jelentkezhetnek, az Arsenic trioxide Mylan májkárosodásban szenvedő betegek esetén történő alkalmazásakor elővigyázatosság javasolt (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Vesekárosodás

Mivel a vesekárosodásban szenvedő betegek valamennyi csoportjában nem áll rendelkezésre adat, az Arsenic trioxide Mylan vesekárosodásban szenvedő betegek esetén történő alkalmazásakor elővigyázatosság javasolt.

Gyermekek és serdülők

Az Arsenic trioxide Mylan biztonságosságát és hatásosságát 17 éves vagy annál fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Az 5–16 éves gyermekek és serdülők esetében jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat. Öt évesnél fiatalabb gyermekek esetében nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az Arsenic trioxide Mylan-t intravénásan 1-2 óra alatt kell beadni. Az infúzió időtartama legfeljebb 4 órára hosszabbítható meg abban az esetben, ha vazomotoros reakció jelentkezik. Centrális vénás katéter nem szükséges. A beteget a kezelés kezdetén a betegség tünetei miatt és a megfelelő nyomon követés érdekében hospitalizálni kell.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A klinikailag instabil állapotú, APL-ben szenvedő betegek különösen veszélyeztetettek, esetükben gyakrabban kell ellenőrizni az elektrolit- és vércukorszinteket, valamint gyakrabban kell vizsgálni a hematológiai, máj-, vese- és véralvadási paramétereket.

Leukocyta aktivációs szindróma (APL differenciálódási szindróma)

A relapszusban lévő/refrakter APL-ben szenvedő, arzén-trioxiddal kezelt betegek 27%-ánál tapasztalhatók olyan tünetek, amelyek az ún. retinsav-akut promyelocytás leukaemiához (RA-APL) vagy APL differenciálódási szindrómához hasonlóak, amit láz, dyspnoe, testtömeg-növekedés, pulmonalis beszűrődések és pleuralis vagy pericardialis effúzió jellemez leukocytosissal vagy anélkül. Ez a tünetegyüttes végzetes lehet. Újonnan diagnosztizált APL-ben szenvedő, arzén-trioxiddal és csupa-transz-retinsavval (all-trans-retinoic acid, ATRA) kezelt betegek 19%-ánál APL differenciálódási szindrómát figyeltek meg, köztük 5 súlyos esetet. A tünetegyüttes előfordulásának legelső jelére (tisztázatlan eredetű láz, dyspnoe és/vagy testtömeg-gyarapodás, rendellenes hallgatózási lelet vagy radiológiai eltérések), átmenetileg le kell állítani az arzén-trioxid-kezelést, és azonnal nagy dózisú szteroid-kezelést kell kezdeni (10 mg dexametazon intravénásan naponta kétszer), melyet függetlenül a leukocytaszámától, legalább 3 napig vagy még tovább kell alkalmazni, mindaddig, amíg a jelek és tünetek meg nem szűnnek. Amennyiben klinikailag indokolt/szükséges, egyidejű diuretikus terápia is ajánlott. A legtöbb beteg esetében az APL differenciálódási szindróma miatti kezelés alatt nem kell végleg abbahagyni az arzén-trioxid-terápiát. Amint enyhültek a jelek és tünetek, az arzén-trioxid-kezelés újratekinthető az előző adag 50%-ával, amelyet az első 7 nap során kell alkalmazni. Ezt követően, amennyiben a korábbi toxicitás rosszabbodása nem tapasztalható, az arzén-trioxid-kezelés teljes adaggal folytatható. A tünetek ismételt jelentkezése esetén az arzén-trioxid adagját az előző adagra kell csökkenteni. APL-ben szenvedő betegeknél az APL differenciálódási szindróma indukciós kezelés alatti kialakulásának megelőzése érdekében prednizon adható (0,5 mg/ttkg naponta az indukciós kezelés során mindvégig) az arzén-trioxid alkalmazásának 1. napjától az indukciós kezelés végéig. A szteroid-kezelés mellett a kemoterápia alkalmazása nem javasolt, mivel az arzén-trioxid miatti leukocyta aktivációs szindróma kezelése során nincsenek tapasztalatok a szteroidok és a kemoterápia egyidejű alkalmazásával kapcsolatban. A készítmény forgalomba kerülését követő tapasztalatok szerint hasonló szindróma jelentkezhet egyéb típusú daganatos betegségekben szenvedő betegeknél is. Ezeknek a betegeknél a monitorozását és kezelését a fentiekben leírtak szerint kell végezni.

Eltérések az elektrokardiogramon (EKG)

Az arzén-trioxid a QT-távolság megnyúlását és teljes atrioventricularis blokkot okozhat. A QT-megnyúlás *torsade de pointes* típusú ventricularis arrhythmia eredményezhet, ami végzetes lehet. Antraciklinekkel folytatott korábbi kezelés növelheti a QT-megnyúlás kockázatát. A *torsade de pointes* kockázatát befolyásolja a QT-megnyúlás mértéke, valamint a QT-megnyúlást előidéző gyógyszerek egyidejű alkalmazása (pl. Ia és III osztályú antiarrhythmiaszerek (pl. kinidin, amiodaron, szotalol, dofetilid), antipszichotikumok (pl. tioridazin), antidepresszánsok (pl. amitriptilin), bizonyos makrolidok (pl. eritromicin), egyes antihisztaminok (pl. terfenadin és asztemizol), egyes kinolon antibiotikumok (pl. sparfloxacin) és egyéb olyan gyógyszerek, amelyek ismertén növelik a QT-távolságot (pl. ciszaprid)), a *torsade de pointes* korábbi előfordulása, a QT-távolság már meglévő megnyúlása, pangásos szívelégtelenség, a káliumürítő diuretikumok, amfotericin B alkalmazása és egyéb olyan állapotok, amelyek hypokalaemiát vagy hypomagnesaemiát eredményeznek. Klinikai vizsgálatokban az arzén-trioxiddal kezelt relapszusban lévő/refrakter betegek 40%-ánál jelentkezett legalább egyszer 500 milliszekundumnál hosszabb korrigált QT-idő (QTc)-megnyúlás. Az arzén-trioxid-infúziót követően az 1. és az 5. hét között figyelték meg a QTc-megnyúlást, ami aztán az arzén-trioxid-infúziót követően a 8. hét végére visszatért a kiindulási értékhez. Egy betegnél (akit

egyszerre több gyógyszerrel kezelték, beleértve az amfotericin B-t is) aszimptomatikus *torsade de pointes* jelentkezett a kiújult APL miatti arzén-trioxiddal folytatott indukciós kezelés során. Az újonnan diagnosztizált APL-ben szenvedő betegek 15,6%-ánál tapasztalták a QTc-intervallum megnyúlását ATRA-val kombinációban alkalmazott arzén-trioxid-kezelés mellett (lásd 4.8 pont). Egy újonnan diagnosztizált betegnél a QTc-intervallum nagyfokú megnyúlása és az elektroliteltérések miatt az indukciós kezelés 3. napján leállították a kezelést.

EKG és az elektrolitszintek monitorozására vonatkozó ajánlások

Az arzén-trioxid-terápia megkezdését megelőzően 12-elvezetési EKG-t kell végezni, és értékelni kell a szérum elektrolitszintjeit (kálium, kalcium és magnézium), valamint a kreatininszintet, rendezni kell a meglévő elektrolitszint-eltéréseket, és amennyiben lehetséges, fel kell függeszteni az ismert QT-távolság-megnyúlást okozó gyógyszerek alkalmazását. Az olyan betegeknél, akiknél fennállnak a QTc-megnyúlás vagy a *torsade de pointes* kockázati tényezői, folyamatos szívmonitorozást (EKG) kell végezni. Az 500 milliszekundumnál nagyobb QTc esetében korrekciós intézkedést kell végrehajtani, és az arzén-trioxid alkalmazásának megfontolását megelőzően, sorozat EKG-val kell újraértékelni a QTc-t, valamint ha lehetőség van rá, szakorvos tanácsát kell kérni. Az arzén-trioxiddal folytatott terápia során a káliumkoncentrációt 4 mEq/l fölé kell tartani, míg a magnézium koncentrációnak 1,8 mg/dl fölé kell maradnia. Az olyan betegeknél, akiknél az abszolút QT-távolság >500 milliszekundum, felül kell vizsgálni az együttes fennálló kockázati tényezőket, be kell avatkozni e kockázati tényezők megszüntetése érdekében – ha vannak ilyenek – és fontolóra kell venni az arzén-trioxid-terápia folytatásának a kockázatát és előnyeit annak felfüggesztésével szemben. Amennyiben syncope, gyors vagy szabálytalan szívverés alakul ki, a beteget hospitalizálni kell, és folyamatosan monitorozni kell az állapotát, ellenőrizni kell a szérum elektrolitszintjeit, az arzén-trioxid-terápiát átmenetileg fel kell függeszteni, amíg a QTc-távolság 460 milliszekundum alá nem csökken és nem rendeződnek az elektrolit értékek, megszűnik a syncope és a szabálytalan szívverés. Az állapot rendeződése után a kezelést az előző napi adag 50%-ával kell újraindítani. Ha a QTc-intervallum megnyúlása nem jelentkezik újra a kezelés csökkentett adaggal történt újraindítását követő 7 napon belül, akkor az arzén-trioxid-kezelés napi 0,11 mg/ttkg adagban folytatható a második hét során. Ha nem jelentkezik QTc-intervallum-megnyúlás, a napi adag visszaemelhető az eredeti adag 100%-ára. Nincsenek adatok az arzén-trioxiddal az infúzió beadása alatt a QTc-távolságra gyakorolt hatásáról. A kezelés indukciós és konszolidációs szakaszában hetente két alkalommal EKG-t kell készíteni, klinikailag instabil állapotú betegek esetében még ennél is gyakrabban.

Hepatotoxicitás (3. fokozatú vagy súlyosabb)

Újonnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú APL-ben szenvedő betegek 63,2%-ánál alakultak ki 3. vagy 4. fokozatú hepatotoxikus hatások az ATRA-val kombinációban adott arzén-trioxiddal végzett indukciós vagy konszolidációs kezelés alatt (lásd 4.8 pont). A toxikus hatások azonban rendeződtek akár az arzén-trioxid, akár az ATRA, akár mindkettő alkalmazásának átmeneti leállítására. Az arzén-trioxid-kezelést a terápia tervezett befejezése előtt bármikor le kell állítani, amennyiben a „National Cancer Institute Common Toxicity Criteria” szerinti 3. fokozatú vagy annál súlyosabb hepatotoxicitás jelentkezik. Amint a normálérték felső határának 4-szerese alá csökkent a bilirubin és/vagy az SGOT és/vagy az alkalikus foszfatáz szintje, az arzén-trioxid-kezelést újra kell kezdeni az előző adag 50%-ával, amelyet az első 7 nap során kell alkalmazni. Ezt követően, amennyiben a korábbi toxicitás rosszabbodása nem tapasztalható, az arzén-trioxid-kezelést teljes adaggal kell folytatni. A hepatotoxicitás ismételt jelentkezése esetén az arzén-trioxid alkalmazását végleg abba kell hagyni.

Az alkalmazás elhagyása és a dózis módosítása

Az arzén-trioxid-kezelést a terápia tervezett befejezése előtt, bármikor, átmenetileg meg kell szakítani, amennyiben a „National Cancer Institute Common Toxicity Criteria” szerinti 3. fokozatú vagy annál súlyosabb toxicitás jelentkezik, mely feltételezhetően az arzén-trioxid-kezeléssel van összefüggésben (lásd 4.2 pont).

Laboratóriumi vizsgálatok

A betegek elektrolit- és vércukorszintjeit, valamint a hematológiai, máj-, vese- és véralvadási paramétereit a kezelés indukciós fázisában legalább hetente kétszer, a klinikailag instabil állapotú betegeknél még gyakrabban kell ellenőrizni, a konszolidációs fázisban pedig legalább hetente egyszer.

Vesekárosodás

Mivel a vesekárosodásban szenvedő betegek valamennyi csoportjában nem áll rendelkezésre adat, az arzén-trioxid vesekárosodásban szenvedő betegek esetén történő alkalmazásakor elővigyázatosság javasolt. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek szerzett tapasztalatok nem elegendőek annak meghatározására, hogy szükséges-e a dózis módosítása. Az arzén-trioxid alkalmazását dializált betegeknek nem vizsgálták.

Májkárosodás

Mivel májkárosodásban szenvedő betegek valamennyi csoportjában nem áll rendelkezésre adat, és az arzén-trioxid-kezelés alatt hepatotoxikus hatások jelentkezhetnek, az arzén-trioxid májkárosodásban szenvedő betegek esetén történő alkalmazásakor elővigyázatosság javasolt (lásd 4.4 pont a hepatotoxicitásról és 4.8 pont). A súlyos májkárosodásban szenvedő betegek körében szerzett tapasztalatok nem elegendőek annak meghatározására, hogy szükséges-e a dózis módosítása.

Idősek

Korlátozott klinikai adatok állnak rendelkezésre az arzén-trioxid alkalmazásáról az időseknél. E betegek esetében óvatosságra van szükség.

Hyperleukocytosis

Relapszusban lévő/refrakter APL-ben szenvedő egyes betegeknek az arzén-trioxid-kezeléssel párhuzamosan a hyperleukocytosis ($\geq 10 \times 10^3$ /mikroliter) jelentkezik. Ahogy nem mutatkozik összefüggés a kiindulási fehérvérsejtszám (FVS) és a hyperleukocytosis kialakulása között, úgy nem mutatkozik korreláció a kiindulási fehérvérsejtszám és a maximális fehérvérsejtszám között sem. A hyperleukocytosis soha nem kezelték kiegészítő kemoterápiával, az állapot az arzén-trioxid-kezelés folytatásával megoldódott. A konszolidációs fázisban a fehérvérsejtszám nem volt olyan magas, mint az indukciós kezelésor; $< 10 \times 10^3$ /mikroliter volt egy beteg kivételével, akinél a konszolidációs fázisban a fehérvérsejtszám 22×10^3 /mikroliter volt. Húsz, relapszusban lévő/refrakter APL-ben szenvedő betegnél (50%) jelentkezett leukocytosis; azonban e betegek mindegyikénél csökkenő volt a fehérvérsejtek száma, ami a csontvelő-remisszió elérésének idejére normalizálódott, és nem volt szükség citotoxikus kemoterápiára vagy leukoferezisre. Újonnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú APL-ben szenvedő betegeknek 74 beteg közül 35-nél (47%) alakult ki leukocytosis az indukciós terápia alatt (lásd 4.8 pont). Az összes eset sikeresen kezelhető volt azonban hidroxikarbamid-terápiával.

Azoknak az újonnan diagnosztizált, és relapszusban lévő/refrakter APL-ben szenvedő betegeknek, akiknél az indukciós terápia után tartós leukocytosis alakul ki, hidroxikarbamidot kell adni. A hidroxikarbamid-kezelést egy olyan adott dózisban kell folytatni, amely mellett a fehérvérsejtszám 10×10^3 /mikroliter vagy ez alatti értéken tartható, majd fokozatosan csökkenteni kell az adagot.

1. táblázat: Hidroxikarbamid-kezelés megkezdésére vonatkozó ajánlás

Fehérvérsejtszám	Hidroxikarbamid
$10-50 \times 10^3$ /mikroliter	500 mg naponta négyszer
$>50 \times 10^3$ /mikroliter	1000 mg naponta négyszer

Másodlagos primer rosszindulatú daganatok előfordulása

Az Arsenic trioxide Mylan hatóanyaga, az arzén-trioxid egy humán karcinogén vegyület. A betegeknek monitorozni kell a második primer rosszindulatú daganatok kialakulását.

Encephalopathia

Az arzén-trioxid-kezelés kapcsán encephalopathia eseteiről számoltak be. B₁-vitamin-hiányos betegek arzén-trioxid-kezelése után Wernicke-encephalopathiáról számoltak be. A B₁-vitamin-hiány kockázatának kitett betegeknek az arzén-trioxid alkalmazásának megkezdését követően az encephalopathia okozta jelek és tünetek szoros monitorozása szükséges. Néhány eset B₁-vitamin pótlására rendeződött.

Ismert hatású segédanyag:

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Szakmai követelményeknek megfelelő farmakokinetikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek az arzén-trioxid és más terápiás gyógyszerek között.

Ismerten QT/QTc-intervallum-megnyúlást, hypokalaemiát vagy hypomagnesaemiát okozó gyógyszerek

Az arzén-trioxid-kezelés során számítani lehet a QT/QTc-megnyúlásra, és beszámoltak *torsade de pointes* és teljes szívblokk előfordulásáról is. Az olyan betegek esetében, akik ismerten hypokalaemiát vagy hypomagnesaemiát előidéző gyógyszereket kaptak vagy kapnak, pl. diuretikumokat vagy amfotericin B-t, nagyobb lehet a *torsade de pointes* előfordulásának kockázata. Tanácsos az óvatosság, ha az Arsenic trioxide Mylan-t más olyan gyógyszerrel együtt alkalmazzák, amely ismerten QT/QTc-távolság-megnyúlást idéz elő, mint pl. a makrolid antibiotikumok, a tioridazin – egy antipszichotikum – vagy az ismerten hypokalaemiát vagy hypomagnesaemiát előidéző gyógyszerek. A 4.4 pont további információt tartalmaz a QT-megnyúlást előidéző gyógyszerekről.

Ismerten hepatotoxikus hatású gyógyszerek

Az arzén-trioxid-kezelés alatt hepatotoxikus hatások jelentkezhetnek, ezért elővigyázatosság javasolt, ha az Arsenic trioxide Mylan-t olyan egyéb gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, amelyekről ismert, hogy hepatotoxikus hatásokat idéznek elő (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Leukaemia elleni egyéb gyógyszerek

Nem ismert az Arsenic trioxide Mylan-nek az egyéb leukaemia elleni gyógyszerek hatásosságára gyakorolt hatása.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Az arzénvegyületek genotoxikus kockázata miatt (lásd az 5.3 pont), a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlási módszereket kell alkalmazniuk az Arsenic trioxide Mylan-kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 6 hónapig.

A férfiaknak hatékony fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk, és fel kell hívni a figyelmüket arra, hogy ne vállaljanak gyermeket az Arsenic trioxide Mylan-kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követő 3 hónapig.

Terhesség

Az arzén-trioxid embriotoxikus és teratogén hatását állatkísérletekben kimutatták (lásd 5.3 pont). Nem végeztek vizsgálatot Arsenic trioxide Mylan-kezelésben részesülő terhes nőknél.

Amennyiben ezt a gyógyszert terhesség idején alkalmazzák, vagy a beteg e készítmény alkalmazása során teherbe esik, a beteget tájékoztatni kell a magzatra vonatkozó lehetséges káros hatásokról.

Szoptatás

Az arzén kiválasztódik az anyatejbe. Mivel szoptatott gyermekeknél az Arsenic trioxide Mylan súlyos mellékhatásokat okozhat, a készítmény alkalmazása előtt és annak során, és az utolsó adagot követő két hétig nem szabad szoptatni.

Termékenység

Az Arsenic trioxide Mylan-nel nem végeztek sem klinikai, sem nem klinikai termékenységi vizsgálatokat.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Arsenic trioxide Mylan nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatok során a relapszusban lévő/refrakter APL-ben szenvedő betegek 37%-ánál fordultak elő a kezeléssel összefüggő, 3-as és 4-es CTC (Common Toxicity Criteria) fokozatú mellékhatások. A leggyakrabban jelentett nemkívánatos hatások a hyperglykaemia, a hypokalaemia, a neutropenia előfordulása és az alanin-aminotranszferáz (SGPT, ALAT) szintjének emelkedése voltak. A relapszusban lévő/refrakter APL-ben szenvedő betegek 50%-ánál fordult elő leukocytosis, amit a hematológiai vizsgálatok során állapítottak meg.

A relapszusban lévő/refrakter populációban a súlyos mellékhatások gyakoriak voltak (1-10%), és nem váratlanul fordultak elő. Az arzén-trioxid miatti súlyos mellékhatások között szerepel az APL differenciálódási szindróma (3), leukocytosis (3), megnyúlt QT-szakasz (4, egy esetben *torsade de pointes*-tal), pitvarfibrilláció/pitvari flutter (1), hyperglykaemia (2) és vérzéshez, fertőzésekhez, fájdalomhoz, hasmenéshez és hányingerhez kapcsolódó különféle súlyos mellékhatások.

Általánosságban, relapszusban lévő/refrakter APL-ben szenvedő betegeknél a kezeléshez kötődő mellékhatások az idővel csökkentek, ami talán az alapbetegség javulásával magyarázható. A betegek a kezelés indukciós szakaszához képest a konsolidációs és fenntartó kezelést kevesebb toxikus tünettel tolerálták. Ez valószínűleg annak tudható be, hogy a kezelés kezdetén a betegség még kontrollálatlan lefolyása súlyosbította a mellékhatásokat, a tünetek és a betegség kezeléséhez szükséges számos együttesen alkalmazott gyógyszerrel együtt.

Egy III. fázisú, multicentrikus, non-inferioritási („nem rosszabb, mint”) vizsgálatban, melynek során a csupa-transz-retinsavval (all-*trans*-retinoic acid, ATRA) kombinációban alkalmazott kemoterápiát hasonlították össze ATRA és arzén-trioxid kombinációjával újonnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú APL-ben szenvedő betegeknél (APL0406 vizsgálat; lásd még 5.1 pont), súlyos mellékhatásokat, köztük hepatotoxicitást, thrombocytopeniát, neutropeniát és QTc-intervallum-megnyúlást figyeltek meg az arzén-trioxiddal kezelt betegeknél.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az újonnan diagnosztizált betegekkal végzett APL0406 vizsgálatban, valamint a relapszusban lévő/refrakter APL-ben szenvedő betegekkal végzett klinikai vizsgálatok során és/vagy a forgalomba hozatalt követően az alábbi nemkívánatos hatásokról számoltak be. A nemkívánatos hatások a 2. táblázatban 52, refrakter fázisban vagy relapszusban lévő APL-ben szenvedő betegnél arzén-trioxiddal végzett klinikai vizsgálat során észlelt gyakoriságuk szerint vannak felsorolva, MedDRA terminológia szerint szervrendszerenként. A gyakoriságok meghatározása az alábbi: (nagyon gyakori $\geq 1/10$), (gyakori $\geq 1/100$ - $< 1/10$), (nem gyakori $\geq 1/1000$ - $< 1/100$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat

	Összes fokozat	≥ 3 . fokozatú
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		
Herpes zoster-fertőzés	Gyakori	Nem ismert
Sepsis	Nem ismert	Nem ismert
Pneumonia	Nem ismert	Nem ismert

	Összes fokozat	≥3. fokozatú
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		
Lázás neutropenia	Gyakori	Gyakori
Leukocytosis	Gyakori	Gyakori
Neutropenia	Gyakori	Gyakori
Pancytopenia	Gyakori	Gyakori
Thrombocytopenia	Gyakori	Gyakori
Anaemia	Gyakori	Nem ismert
Leukopenia	Nem ismert	Nem ismert
Lymphopenia	Nem ismert	Nem ismert
Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		
Hyperglykaemia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hypokalaemia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hypomagnesaemia	Nagyon gyakori	Gyakori
Hypernatraemia	Gyakori	Gyakori
Ketoacidosis	Gyakori	Gyakori
Hypermagnesaemia	Gyakori	Nem ismert
Dehidráció	Nem ismert	Nem ismert
Folyadékretenció	Nem ismert	Nem ismert
Pszichiátriai kórképek		
Zavart tudatállapot	Nem ismert	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
Paraesthesia	Nagyon gyakori	Gyakori
Szédülés	Nagyon gyakori	Nem ismert
Fejfájás	Nagyon gyakori	Nem ismert
Convulsiók	Gyakori	Nem ismert
Encephalopathia, Wernicke-encephalopathia	Nem ismert	Nem ismert
Szembetegségek és szemészeti tünetek		
Homályos látás	Gyakori	Nem ismert
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		
Tachycardia	Nagyon gyakori	Gyakori
Pericardialis folyadékgyülem	Gyakori	Gyakori
Kamrai extrasystolék	Gyakori	Nem ismert
Szívelégtelenség	Nem ismert	Nem ismert
Kamrai tachycardia	Nem ismert	Nem ismert
Érbetegségek és tünetek		
Vasculitis	Gyakori	Gyakori
Alacsony vérnyomás	Gyakori	Nem ismert
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		
Differenciálódási szindróma	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Dyspnoe	Nagyon gyakori	Gyakori
Hypoxia	Gyakori	Gyakori
Pleuralis folyadékgyülem	Gyakori	Gyakori
Pleuralis fájdalom	Gyakori	Gyakori
Pulmonalis alveolaris vérzés	Gyakori	Gyakori
Pneumonitis	Nem ismert	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
Hasmenés	Nagyon gyakori	Gyakori
Hányás	Nagyon gyakori	Nem ismert
Hányinger	Nagyon gyakori	Nem ismert
Hasi fájdalom	Gyakori	Gyakori

	Összes fokozat	≥3. fokozatú
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		
Pruritus	Nagyon gyakori	Nem ismert
Bőrkiütés	Nagyon gyakori	Nem ismert
Erythema	Gyakori	Gyakori
Arcoedema	Gyakori	Nem ismert
A csont-és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		
Myalgia	Nagyon gyakori	Gyakori
Arthralgia	Gyakori	Gyakori
Csontfájdalom	Gyakori	Gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		
Veseelégtelenség	Gyakori	Nem ismert
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:		
Láz	Nagyon gyakori	Gyakori
Fájdalom	Nagyon gyakori	Gyakori
Fáradtság	Nagyon gyakori	Nem ismert
Ödéma	Nagyon gyakori	Nem ismert
Mellkasi fájdalom	Gyakori	Gyakori
Hidegrázás	Gyakori	Nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		
Megemelkedett alanin-aminotranszferáz-szint	Nagyon gyakori	Gyakori
Megemelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint	Nagyon gyakori	Gyakori
QT-megnyúlás az EKG-n	Nagyon gyakori	Gyakori
Hyperbilirubinaemia	Gyakori	Gyakori
Emelkedett kreatininszint a vérben	Gyakori	Nem ismert
Testtömeg-növekedés	Gyakori	Nem ismert
Emelkedett gamma-glutamil-transzferáz szint*	Nem ismert*	Nem ismert*

*A CALGB-C9710 vizsgálatban részt vevő 200, arzén-trioxid konszolidációs kezelésben (1. kezelés és 2. kezelés) részesülő beteg közül, a 3. fokozatnál magasabb kategóriában 2 esetben jelentettek emelkedett GGT-szintet, szemben a kontrollcsoporttal, ahol egyetlen egy sem volt.

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Differenciálódási szindróma

Az arzén-trioxid-kezelés során a relapszusban lévő betegekkel végzett APL vizsgálatokban részt vevő 52 betegből 14-nél jelentkezett az APL differenciálódási szindróma egy vagy több tünete, mint láz, dyspnoe, testtömeg-növekedés, pulmonalis beszűrődés és pleurális vagy pericardialis effúzió, leukocytosis vagy anélkül (lásd 4.4 pont). A kezelés kezdeti időszakában 27 betegnél jelentkezett leukocytosis (FVS $\geq 10 \times 10^3$ /mikroliter), közülük 4-nél az értékek meghaladták a 100 000/mikrolitert. A kiindulási fehérvérsejtszám (FVS) nem mutatott összefüggést a vizsgálatban a leukocytosis kialakulásával, és a konszolidációs terápia szakaszában a fehérvérsejtszám nem volt olyan magas, mint a kezelés kezdeti szakaszában. Ezekben a vizsgálatokban a leukocytosist nem kezelték kemoterápiás gyógyszerekkel. A fehérvérsejtszám csökkentésére alkalmazott gyógyszerek gyakran súlyosbítják a leukocytosishoz kapcsolódó toxikus tüneteket, és eddig semmilyen standard kezelés nem bizonyult hatásosnak. Egy „compassionate use” (engedélyezés előtti gyógyszeralkalmazás) program keretében kezelt beteg a leukocytosis következtében agyi infarktusból hunyt el a fehérvérsejtszám csökkentésére szolgáló kemoterápiás gyógyszerrel folytatott kezelést követően. Ezért elsősorban a betegek megfigyelése javasolt, beavatkozni csak bizonyos, meghatározott esetekben ajánlott.

A relapszusban lévő betegekkel végzett kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatokban a halálozás a disszeminált intravasculáris coagulatiohoz (DIC) kapcsolódó vérzés miatt nagyon gyakori volt (>10%), ami egybevág a szakirodalomban leírt, korai halálozással.

Újonnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú APL-ben szenvedő betegek 19%-ánál figyeltek meg differenciálódási szindrómát, köztük 5 súlyos esetet.

A forgalomba hozatalt követően egy, a retinsav szindrómához hasonló differenciálódási szindrómáról is beszámoltak az APL-től eltérő malignitások arzén-trioxiddal történő kezelése során.

A QT-intervallum megnyúlása

Az arzén-trioxid QT-távolság-megnyúlást idézhet elő (lásd 4.4 pont). A QT-megnyúlás *torsade de pointes* típusú ventricularis arrythmiához vezethet, ami végzetes lehet. A *torsade de pointes* kockázata összefügg a QT-megnyúlás mértékével, a QT-megnyúlást előidéző gyógyszerek egyidejű alkalmazásával, a *torsade de pointes* korábbi előfordulásával, a már meglévő QT-távolság-megnyúlással, pangásos szívelégtelenséggel, káliumürítő diuretikumok alkalmazásával és egyéb állapotokkal, amelyek hypokalaemiát és hypomagnesaemiát eredményeznek. Egy betegnél (aki egyidejűleg többféle gyógyszert kapott, beleértve az amfotericin B-t is) aszimptomás *torsade de pointes* jelentkezett a kiújult APL miatti arzén-trioxiddal folytatott indukciós kezelés során. A beteg eljutott a konszolidációs szakaszba a QT-megnyúlás minden további tünete nélkül.

Újonnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú APL-ben szenvedő betegek 15,6%-ánál figyeltek meg QTc-intervallum-megnyúlást. Egy betegnél a QTc-intervallum nagyfokú megnyúlása és az elektrolit-háztartás rendellenességei miatt a 3. napon leállították az indukciós kezelést.

Perifériás neuropathia

A környezetben előforduló arzén egyik gyakori és jól ismert hatása a perifériás neuropathia, amit a paraesthesia/dysaesthesia jellemez. E nemkívánatos hatás miatt csak két, relapszusban lévő/refrakter APL-ben szenvedő beteg hagyta abba a kezelést a tervezettnél korábban, és egyenlő folytatták a további arzén-trioxid-kezelést egy másik protokoll szerint. A relapszusban lévő/refrakter APL-ben szenvedő betegek 44%-ánál jelentkeztek olyan tünetek, amelyek neuropathiához kapcsolódhatnak; legtöbbjük tünetei enyhék-mérsékelték voltak, és az arzén-trioxid-kezelés befejeztével reverzibilisek voltak.

Hepatotoxicitás (3-4. fokozat)

Újonnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú APL-ben szenvedő betegek 63,2%-ánál alakultak ki 3. vagy 4. fokozatú hepatotoxikus hatások az ATRA-val kombinációban adott arzén-trioxiddal végzett indukciós vagy konszolidációs kezelés alatt. A toxikus hatások azonban megszűntek akár az arzén-trioxid, akár az ATRA, akár mindkettő alkalmazásának átmeneti leállításakor (lásd 4.4 pont).

Hematológiai és gastrointestinalis toxicitás

Újonnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú APL-ben szenvedő betegeknél gastrointestinalis toxicitás, 3-4. fokozatú neutropenia és 3-4. fokozatú thrombocytopenia jelentkezett, de ezek előfordulási gyakorisága 2,2-szer alacsonyabb volt az ATRA-val kombinációban adott arzén-trioxiddal kezelt betegeknél, mint az ATRA + kemoterápiával kezelt betegeknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Amennyiben súlyos, akut arzénmérgezésre utaló tünetek jelentkeznek (pl. konvulziók, izomgyengeség és zavartság), az Arsenic trioxide Mylan-kezelést azonnal abba kell hagyni, és meg kell fontolni a kelátképző adását napi ≤ 1 gramm/nap dózisu penicillamin alkalmazásával. A penicillamin-kezelés időtartamát a vizelet arzéntartalmának laboratóriumi értékei alapján kell meghatározni. Azoknál a betegeknél, akik nem képesek szájon keresztül gyógyszert bevenni, megfontolható a 4 óránként intramuscularisan adott 3 mg/ttkg dimerkaprol alkalmazása mindaddig, amíg az életet veszélyeztető toxikus tünetek nem enyhülnek. Ezt követően, napi ≤ 1 gramm dózisu penicillamin adható. Coagulopathia esetében a dimerkapto-borostyánkősav, másnéven szukcimer (DCI) mint kelátképző

hatóanyag alkalmazható ajánlott kezelésként szájon át 10 mg/ttkg vagy 350 mg/m² dózisban 8 óránként 5 napon át, majd 12 óránként 2 héten át. A súlyos akut arzéntúladagolásban szenvedő betegeknél meg kell fontolni a dialízis alkalmazását.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb citosztatikumok, ATC kód: L01XX27

Hatásmechanizmus

Az Arsenic trioxide Mylan hatásmechanizmusa nem teljes tisztázott. Az arzén-trioxid morfológiai változásokat és a dezoxiribonukleinsav (DNS) fragmentációját eredményezi, ami *in vitro* az NB4 humán promyelocytás leukaemiás sejtek apoptózisára jellemző. Az arzén-trioxid a promyelocytás leukaemia/retinsav-receptor-alfa (PML/RAR-alfa) fúziós fehérjének károsodását vagy degradációját is eredményezi.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Újonnan diagnosztizált, nem nagy kockázatú APL-ben szenvedő betegek

Az arzén-trioxidot egy kontrolllos, randomizált, III. fázisú, non-inferioritási (nem rosszabb, mint) típusú vizsgálatban értékelték 77, újonnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú APL-ben szenvedő beteg bevonásával, melynek során a csupa-transz-retinsavval (all-*trans*-retinoic acid, ATRA) kombinációban alkalmazott arzén-trioxid és az ATRA + kemoterápia (például idarubicin és mitoxantron) kombináció hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze (APL0406 vizsgálat). A t(15;17) transzlokáció vagy a PML-RARalfa RT-PCR módszerrel kimutatott jelenléte vagy a leukaemiás sejtekben található nuclearis eloszlású mikrogranuláris PML alapján igazolt, újonnan diagnosztizált APL-ben szenvedő betegeket vontak be. A transzlokációk különböző változatait, például t(11; 17) (PLZF/RARalfa) transzlokációt hordozó betegekre vonatkozóan nincsenek rendelkezésre álló adatok. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél jelentős arrhythmiaiak, EKG-eltérések (veleszületett hosszú-QT-szindróma, a kórelőzményben szereplő vagy aktuálisan fennálló, jelentős kamrai vagy pitvari tachyarrhythmia, klinikailag jelentős nyugalmi bradycardia (<50 ütés/perc), 450 milliszekundumot meghaladó QTc-intervallum a beválasztáskor készített EKG-n, jobb Tawara-szár blokk és bal anterior hemiblokk együtt, bifascicularis blokk), illetve neuropathia állt fent. Az ATRA + arzén-trioxid kezelési csoportban a betegek *per os* ATRA-t kaptak napi 45 mg/m²-es adagban, valamint iv. arzén-trioxidot napi 0,15 mg/ttkg-os adagban, amíg teljes remisszió nem következett be. A konszolidáció alatt az ATRA-t ugyanilyen adagban alkalmazták 2 hetes kezelési, majd 2 hetes kezelésmentes időszakokból álló ciklusokban, összesen 7 cikluson át, az arzén-trioxidot pedig szintén ugyanilyen adagban alkalmazták hetente 5 napon át 4 hetes kezelési, majd 4 hetes kezelésmentes időszakokból álló ciklusokban, összesen 4 cikluson át. Az ATRA + kemoterápia kezelési csoport betegei iv. idarubicint kaptak 12 mg/m² adagban a 2., 4., 6. és 8. napon, valamint *per os* ATRA-t 45 mg/m²-es adagban, amíg teljes remisszió nem következett be. A konszolidáció alatt a betegek idarubicint kaptak 5 mg/m²-es adagban az 1-4. napon és ATRA-t napi 45 mg/m²-es adagban 15 napon át, majd iv. mitoxantront 10 mg/m²-es adagban az 1-5. napon és ismét ATRA-t napi 45 mg/m²-es adagban 15 napon át, és végül idarubicin egyszeri, 12 mg/m²-es adagját és ATRA-t napi 45 mg/m²-es adagban 15 napon át. Mindegyik konszolidációs ciklust a hematológiai paraméterek előző ciklus utáni rendeződésekor kezdték, ami meghatározás szerint $1,5 \times 10^9/l$ feletti abszolút neutrophilszámot, valamint $100 \times 10^9/l$ feletti thrombocytaszámot jelentett. Az ATRA + kemoterápia kezelési csoport betegei fenntartó kezelést is kaptak legfeljebb 2 éven át, ami napi 50 mg/m²-es adagban alkalmazott *per os* 6-merkaptopurinból, heti 15 mg/m²-es adagban alkalmazott intramuscularis metotrexátból, valamint napi 45 mg/m²-es adagban, 3 havonta 15 napon át alkalmazott ATRA-ból állt.

A fő hatásossági eredmények összefoglalása alább, a 3. táblázatban található.

3. táblázat

Végpont	ATRA + arzén-trioxid (n = 77) [%]	ATRA + kemoterápia (n = 79) [%]	Konfidenciintervallum (CI)	p-érték
2 éves eseménymentes túlélés (event-free survival, EFS)	97	86	95%-os CI a különbségre, 2-22 százalékpont	p < 0,001 a non-inferioritási eredményre p = 0,02 a szuperioritási eredményre az ATRA + arzén-trioxid javára
Hematológiai teljes remisszió (hematologic complete remission, HCR)	100	95		p = 0,12
2 éves teljes túlélés (overall survival, OS)	99	91		p = 0,02
2 éves betegségmentes túlélés (disease-free survival, DFS)	97	90		p = 0,11
2 éves kumulatív relapszusincidencia (cumulative incidence of relapse, CIR)	1	6		p = 0,24

APL = akut promyelocytás leukaemia; ATRA = csupa-transz-retinsav (all-trans-retinoic acid)

Relapszusban lévő/refrakter APL

Az arzén-trioxidot olyan 52 APL-ben szenvedő beteg esetében vizsgálták, akiket a korábbiakban antraciklinnel és retinoiddal kezeltek, két nyílt, egykarú, nem összehasonlító vizsgálatban. Az egyik vizsgálat egy egycentrumos klinikai vizsgálat volt (n=12), a másik egy multicentrumos, 9 intézmény bevonásával megvalósult vizsgálat (n=40). Az első vizsgálatban részt vevő betegek az arzén-trioxid 0,16 mg/ttkg/nap dózist (medián érték) kapták (0,06-0,20 mg/ttkg/nap dózistartományban); a multicentrumos vizsgálatban részt vevő betegek pedig fix 0,15 mg/ttkg/nap dózist. Az arzén-trioxidot 1-2 óra alatt intravénás kezelésként alkalmazták mindaddig, amíg a csontvelőből el nem tűntek a leukaemiás sejtek, maximálisan 60 napig. A teljes remissziót mutató betegek további 25 arzén-trioxid-dózist kaptak konszolidációs terápiaként egy 5 hetes időszak alatt. A konszolidációs terápia az egy intézményben zajló vizsgálatban megvalósult kezdeti terápia után 6 héttel (tartomány: 3-8), a multicentrumos vizsgálatban pedig 4 hét elteltével (tartomány: 3-6) kezdődött. A teljes remisszió (CR - complete remission) a meghatározás szerint azt jelentette, hogy a csontvelőből teljesen eltűntek a látható leukaemiás sejtek és a periférián egészséges vérlemezkék és fehérvérsejtek voltak találhatóak.

Az egycentrumos vizsgálatban a betegek 1-6 korábbi kezelési protokoll szerinti kezelést követően kerültek relapszusba, 2 betegnél a relapszus az őssejt transzplantáció után következett be. A multicentrumos vizsgálatban a betegek 1-4 korábbi kezelési protokoll szerinti kezelés után estek vissza, 5 betegnél a visszaesés az őssejt transzplantáció után következett be. Az egycentrumos

vizsgálatban a betegek medián életkora 33 év volt (életkori tartomány 9-75 év). A multicentrumos vizsgálatban a medián életkor 40 év volt (életkori tartomány 5-73 év).

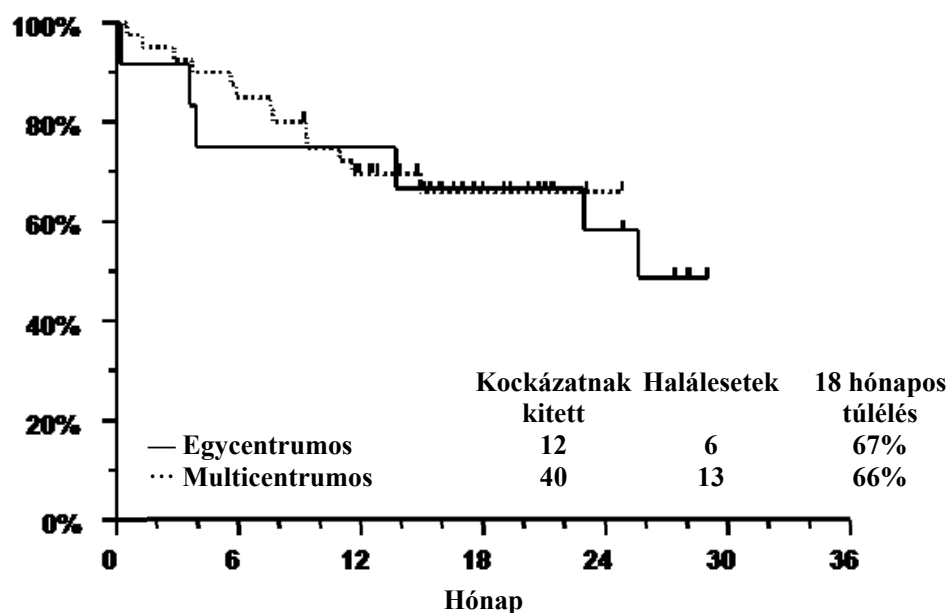
Az eredményeket a következő, 4. táblázat foglalja össze.

4. táblázat

	Egycentrumos vizsgálat n = 12	Multicentrumos vizsgálat n = 40
Arzén-trioxid dózis, mg/ttkg/nap (medián érték, tartomány)	0,16 (0,06-0,20)	0,15
Teljes remisszió	11 (92%)	34 (85%)
A csontvelő-remisszióig eltelt idő (medián érték)	32 nap	35 nap
A CR-ig eltelt idő (medián érték)	54 nap	59 nap
18 hónapos túlélés	67%	66%

Az egy intézményben végrehajtott vizsgálatban két gyermekkorú beteg vett részt (<18 éves életkor), mindkettejüknél sikerült teljes remissziót (CR) elérni. A multicentrumos vizsgálatban 5 gyermekkorú beteg vett részt (<18 éves életkor), akik közül háromnál sikerült teljes remissziót (CR) elérni. 5 évesnél fiatalabb gyermekeket nem kezeltek.

A konszolidációt követő utánkövetéses kezelésben az egycentrumos vizsgálatban 7 beteg, a multicentrumos vizsgálatban 18 beteg vett részt a további arzén-trioxiddal folytatott fenntartó terápiában. Az egycentrumos vizsgálatból 3 beteg, a multicentrumos vizsgálatból 15 beteg esetében végeztek őssejt-transzplantációt az arzén-trioxid-kezelés befejeztével. A Kaplan-Meier teljes remisszió (CR) időtartamának medián értéke az egycentrumos vizsgálatban 14 hónap volt, a multicentrumos vizsgálatban ezt nem érték el. Az utolsó utánkövetésnél az egycentrumos vizsgálatban 12 betegből 6 volt életben a 28 hónapos (medián érték) utánkövetés alkalmával (tartomány 25-29). A multicentrumos vizsgálatban 40 betegből 27 volt életben a 16 hónapos (medián érték) utánkövetésnél (tartomány 9-25). A 18 hónapos túlélés Kaplan-Meier becslése az egyes vizsgálatokra vonatkozóan az alábbiakban látható:



A normál genotípusra való konverzió citogenetikus megerősítése és a PML/RAR_{alfa} normál genotípusra való konverziójában a reverz transzkriptáz-polimeráz láncreakció (RT-PCR) detektálást az alábbi, 5. táblázat mutatja be.

Citogenetika az arzén-trioxid-kezelést követően

5. táblázat

	Egycentrumos pilot vizsgálat CR-t elérők száma: n = 11	Multicentrumos vizsgálat CR-t elérők száma: n = 34
Konvencionális citogenetika [t(15;17)]		
Hiányzik	8 (73%)	31 (91%)
Megtalálható	1 (9%)	0%
Nem értékelhető	2 (18%)	3 (9%)
RT-PCR a PML/RAR _{alfa} -nál		
Negatív	8 (73%)	27 (79%)
Pozitív	3 (27%)	4 (12%)
Nem értékelhető	0	3 (9%)

A válaszok megfigyelhetők voltak valamennyi vizsgált korcsoportban a 6-75 éves tartományban. A válaszarány mértéke hasonló volt mindkét nem esetében. Nincsenek tapasztalatok az arzén-trioxid hatását illetően a t(11; 17) és t(5; 17) kromoszóma-transzlokációt tartalmazó APL variánszal kapcsolatban.

Gyermekek és serdülők

Gyermekek és serdülők esetében a tapasztalat korlátozott. Hét, 18 évesnél fiatalabb (5-16 éves tartományban) gyermeket és serdülőt kezeltek arzén-trioxiddal az ajánlott 0,15 mg/ttkg/nap adagban. Öt betegnél értek el teljes remissziót (lásd 4.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az arzén-trioxid szervesetlen liofilizált formájából oldatot készítve azonnal a hidrolízis termék, az arzénessav (As^{III}) képződik. Az As^{III} az arzén-trioxid farmakológiailag aktív formája.

Eloszlás

Az As^{III} eloszlási térfogata (V_d) nagy (> 400 l), ami jelentős szöveti eloszlásra utal, elhanyagolható fehérjekötődés mellett. A V_d függ a testtölegetől, a testtömeg növekedésével növekszik. Az arzén főleg a májban, a vesében és a szívben akkumulálódik, kisebb mértékben a tüdőben, a hajban és a körmökben.

Biotranszformáció

Az arzén-trioxid metabolizmusa elsősorban a májban zajlik, az arzénessav (As^{III}) – az arzén-trioxid aktív formájának – arzénsavvá (As^V) történő oxidációjával, valamint metiltranszferázokkal monometil-arzénsavvá (MMA^V) és dimetil-arzénsavvá (DMA^V) történő oxidatív metilációval. Az ötértékű metabolitok, az MMA^V és a DMA^V lassan jelennek meg a plazmában (kb. 10-24 órával az arzén-trioxid első alkalmazása után), de többszöri adagolás után hosszabb felezési idejük miatt nagyobb mértékben akkumulálódnak, mint az As^{III}. E metabolitok akkumulációjának mértéke az adagolási rendtől függ. Az akkumuláció többszöri adagok után megközelítőleg 1,4-8-szor magasabb, mint az egyszeri adag alkalmazását követően. Az As^V viszonylag alacsony koncentrációban van jelen a plazmában.

Emberi máj mikroszómákkal végzett *in vitro* enzimikus vizsgálatok azt mutatták, hogy az arzén-trioxid nem gátolja a főbb citokróm P450 enzimek, mint például az 1A2, a 2A6, a 2B6, a 2C8, a 2C9, a 2C19, a 2D6, a 2E1, a 3A4/5 és a 4A9/11 szubsztrátjait. Azok az anyagok, amelyek ezeknek a P450 enzimeknek a szubsztrátjai, várhatóan nem lépnek kölcsönhatásba az Arsenic trioxide Mylan-nel.

Elimináció

Az alkalmazott Arsenic trioxide Mylan-adag kb. 15%-a változatlan As^{III} formájában ürül a vizelettel. Az As^{III} metilált metabolitjai (MMA^V , DMA^V) elsősorban a vizelettel ürülnek. Az As^{III} plazmakoncentrációja a plazma csúcskoncentrációról 10-14 óra terminális eliminációs felezési idővel bifázisosan csökken. Az As^{III} teljes clearance-e a 7-32 mg egyszeri dózistartományban (0,15 mg/ttkg adagban alkalmazva) 49 l/óra, a renális clearance 9 l/óra. A clearance független a beteg testtömegétől és a vizsgált dózistartományon belül az alkalmazott dózistól. Az MMA^V átlagos becsült terminális felezési ideje 32 óra, ugyanez a DMA^V esetében 70 óra.

Vesekárosodás

Az As^{III} plazma clearance-e enyhe fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) és közepesen súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance 30-49 ml/perc) szenvedő betegek esetén változatlan. Az As^{III} plazma clearance-e súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance kisebb mint 30 ml/perc) szenvedő betegek esetében 40%-kal alacsonyabb volt, mint a normál vesefunkciójú betegeknél (lásd 4.4 pont).

A szisztémás MMA^V és DMA^V -expozíció vesekárosodásban szenvedő betegek esetében magasabbnak bizonyult; ennek klinikai következményei nem ismertek, de nem tapasztaltak fokozott toxicitást.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő, hepatocellularis carcinomás betegek farmakológiai adatai arra utalnak, hogy az As^{III} vagy az As^V heti kétszeri infúzió esetén nem akkumulálódik. A dózis-normalizált (/mg dózis) AUC alapján értékelve a májfunkció csökkenésével párhuzamosan nem észlelhető As^{III} , As^V , MMA^V és DMA^V szisztémás expozíciójának növekedésére utaló egyértelmű tendencia.

Linearitás/nem-linearitás

A teljes 7-32 mg egyszeri dózistartományban (0,15 mg/ttkg adagban alkalmazva) a szisztémás expozíció (AUC) lineárisnak tűnik. Az As^{III} plazma csúcskoncentrációról történő csökkenése bifázisosan történik, és egy kezdeti, gyors eloszlási fázist követő lassú terminális eliminációs fázissal jellemezhető. A naponta (n = 6) vagy hetente kétszer (n = 3) adott 0,15 mg/ttkg-os adagok alkalmazása után az As^{III} kb. kétszeres akkumulációját figyelték meg az egyszeri infúzióhoz képest. Ez az akkumuláció kissé nagyobb mértékű, mint ami az egyszeri adag adásával kapcsolatos eredményekből várható volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Néhány, az arzén-trioxiddal végzett reprodukciós toxicitásra vonatkozó állatkísérlet embriotoxicitást és teratogenitást jelzett (velőcső defektusai, anophthalmia és microphthalmia) az ajánlott klinikai dózis 1-10-szeresének alkalmazása mellett (mg/m²). Termékenységi vizsgálatokat nem végeztek az Arsenic trioxide Mylan-nel. Az arzénvegyületek kromoszómaaberrációt és *in vitro* és *in vivo* az emlőssejtek morfológiai átalakulását eredményezik. Az arzén-trioxiddal nem végeztek a szakmai követelményeknek megfelelő karcinogenitás vizsgálatokat. Az arzén-trioxidról és más szerves arzénvegyületekről ismert, hogy humán karcinogén vegyületek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-hidroxid
sósav (a pH beállításához)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év

Az első felbontás után

A készítmény azonnal felhasználandó.

Hígítás után

A készítmény 15-25 °C-on 30 napon át, 2 °C-8 °C-on pedig 30 napon át kémiai és fizikailag igazoltan stabil. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha felhasználása nem azonnal történik, a felhasználásig eltelő tárolási időért és a felhasználást megelőző tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős, ami normális esetben 2-8 °C-on nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és igazoltan aszeptikus körülmények között történik.

6.4 Különleges tárolási előírások

Nem fagyasztható!

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 ml koncentrátumot tartalmazó, I-es típusú, színtelen injekciós üveg brómbutil dugóval és lepattintható alumínium kupakkal lezárva. 1 vagy 10 db injekciós üveget tartalmaz dobozonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az Arsenic trioxide Mylan előkészítése

Az Arsenic trioxide Mylan előkészítése során mindvégig szigorúan be kell tartani az aszeptikus eljárás szabályait, mivel tartósítószer nem tartalmaz.

Közvetlenül az injekciós üvegből történő felszívást követően az Arsenic trioxide Mylan-t 100-250 ml 50 mg/ml-es koncentrációjú (5%-os) glükóz oldatos injekcióval vagy 9 mg/ml-es koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval kell hígítani.

Az Arsenic trioxide Mylan más gyógyszerekkel nem keverhető vagy ugyanazon az infúziós szereléken keresztül nem alkalmazható.

A hígított oldatnak tisztának és színtelennek kell lennie. Alkalmazás előtt minden parenterális oldatot ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaz-e részecskéket vagy nem mutat-e elszíneződést. Ne alkalmazza a készítményt, ha idegen részecskék vannak jelen benne.

A megfelelő megsemmisítési eljárás

Az Arsenic trioxide Mylan kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál, és az egyes injekciós üvegek fel nem használt részét megfelelőképpen meg kell semmisíteni. A fel nem használt részt nem szabad későbbi alkalmazásra félretenni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, a készítménnyel kapcsolatba kerülő bármilyen tárgy, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK /MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. április 1
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
Pfaffenrieder Straße 5
82515 Wolfratshausen
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
arzén-trioxid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg arzén-trioxidot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-hidroxid, sósav (a pH beállításához) és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

1 db injekciós üveg
10 db injekciós üveg

10 mg/10 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás utáni intravénás alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus, óvatosan kezelendő!

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A hígított készítmény eltarthatóságát illetően olvassa el a betegtájékoztatót.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1427/001 1 db injekciós üveg
EU/1/20/1427/002 10 db injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ - 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
arzén-trioxid
iv. alkalmazásra hígítás után

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

10 mg/10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz arzén-trioxid

Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez, vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer az Arsenic trioxide Mylan és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Arsenic trioxide Mylan alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Arsenic trioxide Mylan-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Arsenic trioxide Mylan-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Arsenic trioxide Mylan és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Arsenic trioxide Mylan újonnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú akut promielocitás leukémiában (APL) szenvedő felnőttek, valamint olyan felnőttek esetében alkalmazható, akiknél a betegség más terápiára nem reagált. Az APL a mieloid leukémia egy olyan különleges típusa, melyben a normálistól eltérő fehérvérsejtek keletkeznek, és rendellenes vérzés és véraláfutások lépnek fel.

2. Tudnivalók az Arsenic trioxide Mylan beadása előtt

Az Arsenic trioxide Mylan az akut leukémia kezelésében gyakorlott orvos felügyelete mellett adható be.

Nem kaphatja az Arsenic trioxide Mylan-t

Ha allergiás az arzén-trioxidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Mielőtt beadják Önnek az Arsenic trioxide Mylan-t, beszéljen a kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha

- károsodott a veseműködése;
- bármilyen májbetegsége van.

Kezelőorvosa a következő óvintézkedéseket fogja megtenni:

- Vizsgálatokat fognak elvégezni, hogy az Ön vérében az Arsenic trioxide Mylan első adagjának beadása előtt ellenőrizzék a kálium, a magnézium, a kalcium és a kreatinin mennyiségét.
- Az első adag beadása előtt az Ön szívének elektromos működéséről felvételt kell készíteni (elektrokardiogram, EKG).
- Az Arsenic trioxide Mylan-kezelés ideje alatt ismételt vérérvizsgálatokat (kálium, magnézium, kalcium, májműködés) kell végezni.
- Ezen túlmenően, hetente kétszer EKG-vizsgálatot is kell készíteni.

- Amennyiben Önnél fennáll a kockázata annak, hogy bizonyos típusú szívritmuszavar következzen be (pl. *torsade de pointes* vagy QTc-távolság-megnyúlás), szív működését folyamatosan ellenőrizni fogják.
- Kezelőorvosa ellenőrizheti az Ön egészségi állapotát a kezelés alatt és után, mivel az Arsenic trioxide Mylan hatóanyaga, az arzén-trioxid egyéb daganatos betegségeket okozhat. Valahányszor a kezelőorvosánál jár, be kell számolnia minden új vagy szokatlan tünetről és állapotról.
- Ellenőrzi az Ön szellemi- és mozgási képességeit, amennyiben Önnél fennáll a B₁-vitamin-hiány kockázata.

Gyermekek és serdülők

Az Arsenic trioxide Mylan 18 év alatti gyermekek és serdülők számára nem ajánlott.

Egyéb gyógyszerek és az Arsenic trioxide Mylan

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa a kezelőorvosát,

- ha olyan gyógyszereket szed, amelyek megváltoztathatják szívritmusát. Ide tartoznak a következő típusok:
 - bizonyos típusú antiaritmiás gyógyszerek (a szabálytalan szívverés kezelésére alkalmazott gyógyszerek, pl. kinidín, amiodaron, szotalol, dofetilid);
 - pszichózis kezelésére szolgáló gyógyszerek (a valóságtól való elszakadás kezelésére, pl. tioridazin);
 - depresszió kezelésére szolgáló gyógyszerek (pl. amitriptilin);
 - bizonyos típusú, bakteriális fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek (pl. eritromicin és sparfloxacin);
 - bizonyos antihisztaminoknak nevezett, a szénanátha és ahhoz hasonló allergiás állapotok kezelésére szolgáló gyógyszerek (pl. terfenadin és asztemizol);
 - bármilyen gyógyszer, ami csökkentheti vérében a magnézium- vagy a káliumszintet (pl. amfotericin B);
 - ciszaprid (bizonyos gyomorproblémák enyhítésére alkalmazott gyógyszer).
 Ezeknek a gyógyszereknek a szívritmusra gyakorolt hatását az Arsenic trioxide Mylan ronthatja. Kezelőorvosát minden Ön által szedett gyógyszerről tájékoztatnia kell.
- ha jelenleg vagy nemrégiben olyan gyógyszert szed vagy szedett, amely hatással lehet a májára. Ha nem biztos benne, mutassa meg az üveget vagy a dobozt kezelőorvosának.

Az Arsenic trioxide Mylan egyidejű alkalmazása étellel és itallal

Az Arsenic trioxide Mylan alkalmazásának ideje alatt nincsenek étellel és itallal kapcsolatos korlátozások.

Terhesség

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Az Arsenic trioxide Mylan károsíthatja a fejlődő magzatot, ha azt terhes nőknél alkalmazzák. Ha Ön fogamzóképes, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia az Arsenic trioxide Mylan-kezelés ideje alatt, és a kezelés befejezését követő 6 hónapig.

Ha Ön terhes, vagy az Arsenic trioxide Mylan-kezelés alatt esik teherbe, beszéljen a kezelőorvosával.

Az férfiaknak is hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, és fel kell hívni a figyelmüket arra, hogy ne vállaljanak gyermeket az Arsenic trioxide Mylan-kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követő 3 hónapig.

Szoptatás

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Az Arsenic trioxide Mylan-ben található arzén átjut az anyatejbe.

Mivel az Arsenic trioxide Mylan a szoptatott csecsemőknek árthat, az Arsenic trioxide Mylan-kezelés alatt, és az utolsó adagot követő két hétig ne szoptasson.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Arsenic trioxide Mylan várhatóan nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Amennyiben rossz a közérzete vagy rosszul van az Arsenic trioxide Mylan beadása után, várjon addig, amíg a tünetei elmúlnak, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket kezelne.

Az Arsenic trioxide Mylan nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni az Arsenic trioxide Mylan-t?

A kezelés időtartama és gyakorisága

Újonnan diagnosztizált akut promielocitás leukémiában szenvedő betegek

Kezelőorvosa napi egyszeri infúzióban adja be az Arsenic trioxide Mylan-t. Az első kezelési ciklusban minden nap kapja majd a kezelést legfeljebb 60 napig, vagy addig, ameddig a kezelőorvosa a betegsége javulását nem észleli. Amennyiben betegsége reagál az Arsenic trioxide Mylan-kezelésre, 4 további kezelési ciklus következik. Mindegyik ciklus 20 dózisból áll, ami egy hetente 5 napon át tartó kezelést (majd 2 nap szünetet) jelent 4 héten át, amit majd 4 hét szünet követ. Kezelőorvosa határozza meg, hogy pontosan mennyi ideig kell folytatni az Arsenic trioxide Mylan-kezelést.

Akut promielocitás leukémiában szenvedő betegek, akiknél a betegség nem reagált egyéb terápiákra

Kezelőorvosa napi egyszeri infúzióban adja be az Arsenic trioxide Mylan-t. Az első kezelési ciklusban minden nap kapja majd a kezelést legfeljebb 50 napig, vagy addig, ameddig a kezelőorvosa a betegsége javulását nem észleli. Ha betegsége reagál az Arsenic trioxide Mylan-kezelésre, 25 dózisból álló további kezelési ciklus következik, ami egy hetente 5 napon át tartó kezelést jelent (amit majd 2 nap szünet követ) 5 héten át. Kezelőorvosa határozza meg, hogy pontosan mennyi ideig kell folytatni az Arsenic trioxide Mylan-kezelést.

Az alkalmazás módja

Az Arsenic trioxide Mylan-t glükózt vagy nátrium-kloridot tartalmazó oldattal kell hígítani.

Az Arsenic trioxide Mylan-t általában orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni. A készítményt vénába bekötött cseppinfúzió formájában fogja megkapni 1-2 óra alatt, de az infúzió beadása tovább is tarthat, ha olyan mellékhatásokat észlel, mint a bőr kipirulása és a szédülés.

Az Arsenic trioxide Mylan más gyógyszerekkel nem keverhető, és ugyanazon az infúziós szereléken keresztül, melyet más gyógyszerhez használtak, nem adható be.

Ha kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember az előírtnál több Arsenic trioxide Mylan-t ad be Önnek

Önnél görcsök, izomgyengeség és zavartság léphet fel. Ha ez bekövetkezik, az Arsenic trioxide Mylan-nel folytatott kezelést azonnal le kell állítani, és a kezelőorvosa kezelni fogja az arzén túladagolást.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az alábbi mellékhatásokat észleli, mivel ezek a differenciálódási szindrómának nevezett súlyos állapot tünetei lehetnek, ami végzetes lehet:

- nehézlégzés;
- köhögés;
- mellkasi fájdalom;
- láz.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az alábbi mellékhatások közül egyet vagy többet észlel, mivel ezek allergiás reakció tünetei lehetnek:

- nehézlégzés;
- láz;
- hirtelen testtömeg-növekedés;
- vízvisszatartás;
- ájulás;
- erős szívdobogásérzés a mellkasban (palpitáció).

Az Arsenic trioxide Mylan-kezelés során az alábbi reakciókat tapasztalhatja:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- fáradtságérzés (kimerültség), fájdalom, láz, fejfájás;
- hányinger, hányás, hasmenés;
- szédülés, izomfájdalom, zsibbadás vagy bizsergés;
- bőrkiütés vagy viszketés, emelkedett vércukorszint, ödéma (folyadéktöbblet okozta duzzanat);
- nehézlégzés, szapora szívverés, rendellenes EKG-eredmények;
- csökkent kálium- vagy magnéziumszint a vérben, kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, beleértve a vér magas bilirubin- vagy gamma-glutamil-transzferáz szintjét.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- vörösvérsejt számának csökkenése (vérlemezkék, vörösvértestek és/vagy fehérvérsejtek), emelkedett fehérvérsejtszám;
- hidegrázás, testsúlynövekedés;
- fertőzés és alacsony fehérvérsejtszám okozta láz, övsömör (herpesz zoster fertőzés);
- mellkasi fájdalom, tüdővérzés, alacsony oxigénszint (hipoxia), folyadék felgyülemzése a szív vagy a tüdő körül, alacsony vérnyomás, szívritmuszavar;
- görcs, ízületi vagy csontfájdalom, érgyulladás;
- emelkedett nátrium- vagy magnéziumszint, ketonok a vérben vagy vizeletben (ketoacidózis), kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények, veseelégtelenség;
- gyomorfájás (hasi fájdalom);
- bőrpír, arcduzzanat, homályos látás.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- tüdőfertőzés, fertőzés a vérben;
- tüdőgyulladás, ami mellkasi fájdalmat és légszomjat okoz, szívelégtelenség;
- kiszáradás, zavart tudatállapot;
- változatos formában jelentkező agyi betegség (enkefalopátia, Wernicke-enkefalopátia), amely a kar és a láb mozgatásának nehézségei, beszédzavarok és zavartság formájában mutatkozhat meg.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Arsenic trioxide Mylan-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Nem fagyasztható!

Ha a hígítást követően a készítményt nem használják fel azonnal, akkor az Ön kezelőorvosa felelős a felhasználásig eltelő időért és a tárolási körülményekért, amely általában 2 °C és 8 °C között 24 óránál nem lehet hosszabb, kivéve, ha a hígítás aszeptikus körülmények között történt.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldatban idegen részecske jelenlétét észleli, vagy ha az oldat elszíneződött.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Arsenic trioxide Mylan?

- A készítmény hatóanyaga az arzén-trioxid. 1 mg arzén-trioxidot tartalmaz a koncentrátum milliliterenként. 10 ml-es injekciós üvegenként 10 mg arzén-trioxidot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: nátrium-hidroxid, sósav és injekcióhoz való víz. Lásd a 2. pont „Az Arsenic trioxide Mylan nátriumot tartalmaz” című részét.

Milyen az Arsenic trioxide Mylan külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Arsenic trioxide Mylan egy koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum). A készítmény koncentrált, tiszta, színtelen vizes oldat üvegből készült injekciós üvegben. 1 vagy 10 db egyszer használatos injekciós üveget tartalmaz dobozonként.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
Pfaffenrieder Straße 5
82515 Wolfratshausen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

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

Danmark

Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH
Tel: + 49-800 0700 800

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Mylan EPD Kft.
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

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

Nederland

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

Norge

Viatris 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

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

Κύπρος
Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

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

Latvija
Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak

AZ ARSENIC TRIOXIDE MYLAN ELŐKÉSZÍTÉSE SORÁN MINDVÉGIG SZIGORÚAN BE KELL TARTANI AZ ASZEPTIKUS ELJÁRÁS SZABÁLYAIT, MIVEL TARTÓSÍTÓSZERT NEM TARTALMAZ.

Az Arsenic trioxide Mylan hígítása

Az Arsenic trioxide Mylan-t a beadás előtt hígítani kell.

Az arzén-trioxid kezelését és hígítását képzett, megfelelő védőruhát viselő személyzet végezheti.

Hígítás: Óvatosan helyezze be a fecskendő tűjét az injekciós üvegbe, és szívja fel a teljes tartalmat. Az Arsenic trioxide Mylan-t ezt követően azonnal fel kell hígítani 100-250 ml, 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos injekcióval vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval.

Az Arsenic trioxide Mylan kizárólag egyszeri alkalmazásra való. Az egyes injekciós üvegek megmaradt tartalmát megfelelőképpen meg kell semmisíteni. A fel nem használt részt nem szabad későbbi alkalmazásra félretenni.

Az Arsenic trioxide Mylan alkalmazása

Az Arsenic trioxide Mylan más gyógyszerekkel nem keverhető, ugyanazon az infúziós szereléken keresztül nem alkalmazható.

Az Arsenic trioxide Mylan-t intravénásan 1-2 óra alatt kell beadni. Az infúzió időtartama legfeljebb 4 órára hosszabbítható meg abban az esetben, ha vazomotoros reakció jelentkezik. Centrális vénás katéter nem szükséges.

A hígított oldatnak tisztának és színtelennek kell lennie. Alkalmazás előtt minden parenterális oldatot ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaz-e részecskéket vagy nem mutat-e elszíneződést. Ne használja a készítményt, ha idegen részecskék vannak jelen benne.

Intravénás oldatokkal történő hígítást követően az Arsenic trioxide Mylan 15-25 °C-on 30 napon át, hűtve (2-8 °C-on) pedig 30 napon át kémiaileg és fizikailag stabil. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig eltelő tárolási időért és a felhasználást megelőző tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős, ami normális esetben 2-8 °C-on nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és igazoltan aszeptikus körülmények között történt.

A megfelelő megsemmisítési eljárás

Bármely fel nem használt készítmény, a készítménnyel kapcsolatba kerülő bármilyen tárgy, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó, helyi előírások szerint kell végrehajtani.