

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 ml koncentrato yra 1 mg arseno trioksido (*arsenii trioxidum*).

Kiekviename 10 ml flakone yra 10 mg arseno trioksido.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas)

Sterilus, skaidrus, bespalvis vandeninis tirpalas, kurio pH 7,5-8,5.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Arsenic trioxide Mylan skirtas remisijai pasiekti ir būklei stabilizuoti suaugusiems pacientams, sergantiems:

- pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ūminė promielocitine leukemija (ŪPL) (baltųjų kraujo ląstelių kiekis $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$), derinyje su politransretino rūgštimi (PTRR);
- recidyvuojančia / refrakterine ūminė promielocitine leukemija (ŪPL) (anksčiau turėjo būti gydomi retinoidais ir chemoterapija),

kuriai būdinga t(15; 17) translokacija ir (arba) promielocitinės leukemijos / retino rūgšties alfa receptoriaus (PML/RRR alfa) genas.

Atsako dažnis į gydymą arseno trioksidu esant kitiems ūminės mielogeninės leukemijos porūšiams nėra ištirtas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Arsenic trioxide Mylan turi vartojamas stebint gydytojui, turinčiam ūminės leukemijos gydymo patirties, ir laikantis 4.4 skyriuje nurodytų specialių stebėjimo procedūrų.

Dozavimas

Suaugusiesiems ir senyvo amžiaus pacientams rekomenduojama skirti tokią pačią dozę.

Pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ūminė promielocitinė leukemija (ŪPL)

Įvadinio gydymo planas

0,15 mg/kg Arsenic trioxide Mylan dozė turi būti leidžiama į veną kartą per parą, kasdien, kol pasiekiami visiška remisija. Jei per 60 dienų visiška remisija neįvyksta, gydymas turi būti nutrauktas.

Stiprinančiojo gydymo planas

0,15 mg/kg Arsenic trioxide Mylan dozė turi būti leidžiama į veną kartą per parą, 5 dienas per savaitę. Gydymą reikia tęsti 4 savaites vartojant vaistinį preparatą ir 4 savaites jo nevartojant, iš viso 4 ciklus.

Recidyvuojanti / refrakterinė ūminė promielocitinė leukemija (ŪPL)

Įvadinio gydymo planas

Pastovi 0,15 mg/kg Arsenic trioxide Mylan dozė turi būti leidžiama į veną kartą per parą, kasdien, kol pasiekiami visiška remisija (mažiau nei 5% blastų kaulų čiulpų ląstelėse, nenustatant leukeminių ląstelių). Jei per 50 dienų visiška remisija neįvyksta, gydymas turi būti nutrauktas.

Stiprinančiojo gydymo planas

Stiprinantysis gydymas turi būti pradėtas praėjus 3-4 savaitėms po įvadinio gydymo etapo. 0,15 mg/kg Arsenic trioxide Mylan dozė per parą leidžiama į veną 5 dienas iš eilės darant 2 dienų pertrauką. Iš viso per 5 savaites skiriamos 25 dozės.

Dozės atidėjimas, pakeitimas ir atnaujinimas

Pastebėjus trečiosios ar didesnės klasės intoksikaciją pagal Nacionalinio vėžio instituto bendruosius toksiškumo kriterijus ir nusprendus, kad tai gali būti susiję su gydymu Arsenic trioxide Mylan, gydymas Arsenic trioxide Mylan turi būti laikinai sustabdytas bet kuriuo metu, nelaukiant numatyto gydymo kurso pabaigos. Pacientams, kuriems pasireiškia šios, kaip manoma, su gydymu arseno trioksidu susijusios reakcijos, gydymą galima atnaujinti tik visiškai išnykus intoksikacijos požymiams ar nukrypimams, dėl kurių buvo nutrauktas gydymas, sugrįžus į pradinę būklę. Tokiais atvejais gydymą galima tęsti skiriant 50% anksčiau vartotos vaistinio preparato paros dozės. Jei atnaujinus gydymą ir skiriant sumažintą dozę intoksikacijos požymiai per 7 paras nepasireiškia, galima vėl skirti 100% pradinės paros dozės. Pacientams, kuriems intoksikacija pasikartoja, tolesnį gydymą būtina nutraukti.

Informacija apie EKG, elektrolitų sutrikimų ir toksinio poveikio kepenims pateikiama 4.4 skyriuje.

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Kadangi apie vaistinio preparato vartojimą visose pacientų, kuriems yra įvairaus sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, grupėse duomenų nėra ir gydymo Arsenic trioxide Mylan metu gali pasireikšti toksinis poveikis kepenims, pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, Arsenic trioxide Mylan reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Kadangi apie vaistinio preparato vartojimą visose pacientų, kuriems yra įvairaus sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, grupėse duomenų nėra, pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, Arsenic trioxide Mylan reikia vartoti atsargiai.

Vaikų populiacija

Arsenic trioxide Mylan saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 17 metų neištirti. Turimi duomenys apie vartojimą vaikams nuo 5 iki 16 metų pateikiami 5.1 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima. Duomenų apie jaunesnius kaip 5 metų vaikus nėra.

Vartojimo metodas

Arsenic trioxide Mylan į veną turi būti suleistas per 1-2 valandas. Pastebėjus vazomotorinių reakcijų, infuzija gali būti pratęsta iki 4 valandų. Centrinis venos kateteris nėra reikalingas. Pasireiškus ligos simptomams, pacientai turi būti gydomi stacionare siekiant užtikrinti tinkamą jų stebėjimą.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

ŪPL sergantys pacientai, kurių klinikinė būklė nestabili, yra ypatinga rizikos grupė, kuriai būtinas dažnesnis elektrolitų ir glikemijos stebėjimas, taip pat būtina dažniau atlikti jų hematologinius, kepenų funkcijos, inkstų funkcijos ir kraujo krešėjimo tyrimus.

Leukocitų aktyvacijos sindromas (ŪPL diferenciacijos sindromas)

27% recidyvuojančia / refrakterine ŪPL sergančių pacientų, gydytų arseno trioksidu, buvo simptomų, panašių į sergančiųjų ūmine promielocitine retino rūgšties leukemija (RR ŪPL) arba ŪPL diferenciacijos sindromu: karščiavimas, dusulys, svorio didėjimas, plaučių infiltratai, skysčio kaupimasis pleuroje ar perikarde, esant arba nesant leukocitų skaičiaus kraujyje padidėjimui. Šis sindromas gali sukelti mirtį. Pacientams, kuriems pirmą kartą diagnozuota ŪPL, gydomiems arseno trioksidu ir *politransretino rūgštimi* (PTRR), ŪPL diferenciacijos sindromas nustatytas 19% pacientų, įskaitant 5 sunkius atvejus. Todėl, atsiradus pirmų sindromo požymių (nepaaiškinamam karščiavimui, dusuliui ir (arba) svorio didėjimui, patologinių krūtinės ląstos auskultacijos ar rentgenografinių duomenų pokyčių), reikia laikinai nutraukti gydymą arseno trioksidu ir nedelsiant, neatsižvelgiant į leukocitų skaičių kraujyje, į veną pradėti leisti dideles steroidų dozes (10 mg deksametazono į veną 2 kartus per parą) ir tai tęsti mažiausiai 3 dienas ar ilgiau, kol požymiai ar simptomai ims nykti. Jei kliniškai pagrįsta ar reikalinga, taip pat rekomenduojama tuo pačiu metu taikyti gydymą diuretikais. Daugumai pacientų nereikia visam laikui nutraukti gydymo arseno trioksidu pradėjus gydyti ŪPL diferenciacijos sindromą. Kai tik sumažėja požymiai ir simptomai, gydymą arseno trioksidu galima tęsti, pirmąsias 7 paras skiriant 50% anksčiau vartotos vaistinio preparato dozės. Po to, jei ankstesnis toksinis poveikis nesunkėja, galima skirti visą arseno trioksido dozę. Jei vėl pasireiškia simptomai, arseno trioksido dozę reikia sumažinti iki ankstesnės dozės. Siekiant išvengti ŪPL diferenciacijos sindromo įvadinio gydymo metu, ŪPL sergantiems pacientams galima skirti prednizono (0,5 mg/kg kūno svorio per parą viso įvadinio gydymo metu) nuo 1-osios arseno trioksido vartojimo dienos iki įvadinio gydymo pabaigos. Skiriant steroidus nerekomenduojama papildomai skirti chemoterapijos, nes patirties gydant arseno trioksido sukeltą leukocitų aktyvacijos sindromą kartu steroidais ir chemoterapija nėra. Poregistraciniai duomenys rodo, kad panašus sindromas gali pasireikšti pacientams, sergantiems kitomis piktybinėmis ligomis. Tokius pacientus stebėti ir jų būklę valdyti reikia taip, kaip nurodyta aukščiau.

Elektrokardiogramos (EKG) pokyčiai

Arseno trioksidas gali sukelti QT intervalo pailgėjimą ir visišką atrioventrikulinę blokadą. Pailgėjus QT, gali kilti ir mirtinai pavojinga skilvelinė *torsade de pointes* pobūdžio aritmija. Jei anksčiau buvo gydoma antraciklinais, rizika QT pailgėti didėja. *Torsade de pointes* rizika priklauso nuo to, kiek pailgėja QT, ar kartu leidžiami QT intervalą prailginantys vaistiniai preparatai (tokie kaip I ir III klasės antiaritminiai vaistai [pvz., chinidinas, amjodaronas, sotalolis, dofetilidas], antipsichotikai [pvz., tioridazinas], antidepresantai [pvz., amitriptilinas], kai kurie makrolidai [pvz., eritromicinas], kai kurie antihistamininiai vaistiniai preparatai [pvz., terfinadinas ir astemizolis], chinolonų grupės antibiotikai [pvz., sparfloksacinas] ir kiti QT intervalą prailginantys vaistiniai preparatai [pvz., cisapridas]), taip pat nuo *torsade de pointes* ligos istorijos, išankstinio QT intervalo pailgėjimo, stazinio širdies nepakankamumo, diuretikų, šalinančių iš organizmo kalį, amfotericino B vartojimo ar kitų aplinkybių, sukeliančių hipokalemiją ar hipomagnezemiją. Klinikiniai tyrimai parodė, kad 40% visų arseno trioksidu gydytų recidyvuojančia / refrakterine ŪPL sergančių pacientų koreguotasis QT (QTc) intervalas pailgėjo mažiausiai vieną kartą ir siekė daugiau nei 500 ms. Po arseno trioksido infuzijos QTc intervalas pailgėdavo laikotarpiu tarp 1-os ir 5-tos savaitės, o po 8 savaičių grįždavo į pradinį lygį. Vienam pacientui (kuriam vienu metu buvo skiriami įvairūs vaistiniai preparatai, tarp jų ir amfotericinas B), įvadinio kurso metu, gydant pakartotinį ŪPL arseno trioksidu, pasireiškė besimptomis *torsades de pointes*. Vartojant arseno trioksidą kartu su PTRR 15,6% pirmą kartą diagnozuota ŪPL sergančių pacientų nustatytas pailgėjęs QTc intervalas (žr. 4.8 skyrių). Vienam pacientui, sergančiam pirmą kartą diagnozuota ŪPL, 3-ąją įvadinio gydymo dieną įvadinis gydymas buvo nutrauktas dėl labai pailgėjusio QTc intervalo ir elektrolitų pokyčių.

EKG ir elektrolitų stebėjimo rekomendacijos

Prieš pradėdant gydyti arseno trioksidu, reikia atlikti dvylikos derivacijų EKG, elektrolitų kraujo serume (kalio, kalcio ir magnio) tyrimus, nustatyti kreatinino kiekį, pašalinti buvusius elektrolitų

pokyčius ir, jeigu galima, nutraukti QT intervalą prailginančių vaistinių preparatų vartojimą. Pacientų, kuriems yra QTc intervalo pailgėjimo ar *torsades de pointes* rizika, turi būti nuolat stebima širdies veikla (EKG). Jei QTc intervalas yra ilgesnis kaip 500 ms, reikia imtis visų intervalo atkūrimo priemonių ir pakartotinai išmatuoti QTc atliekant seriją EKG tyrimų ir, jei įmanoma, pasitarti su specialistu, prieš priimant sprendimą skirti arseno trioksido vaistinį preparatą. Gydamas arseno trioksidu, kalio koncentracija turi būti didesnė nei 4 mEq/l, o magnio koncentracija - didesnė nei 1,8 mg/dl. Pacientus, kurių absoliutus QT intervalo dydis siekia daugiau kaip 500 ms, būtina pakartotinai iširti ir nedelsiant imtis veiksmų rizikos veiksniams sumažinti, įvertinant tolesnio gydymo arseno trioksidu riziką ir naudą lyginant su gydymo nutraukimu. Pacientą, kuris alpsta ir kurio širdies ritmas greitėja ar sutrinka, reikia guldyti į lignonę ir nuolat stebėti, įvertinti elektrolitus kraujo serume, gydymą arseno trioksidu laikinai nutraukti, kol QTc intervalas sutrumpėja iki mažesnio nei 460 ms, elektrolitų pokyčiai dingsta, pacientas nustoja alpti ir normalizuojasi širdies ritmas. Pacientui atsigavus, gydymą galima tęsti skiriant 50% anksčiau vartotos vaistinio preparato paros dozės. Jei per 7 dienas nuo gydymo, skiriant sumažintą dozę, pradžios QTc intervalas daugiau nepailgėjo, antrą savaitę gydymą arseno trioksidu galima tęsti vartojant 0,11 mg/kg kūno svorio per parą. Jei QTc intervalas nebeilgėja, paros dozę galima vėl padidinti iki 100% pradinės dozės. Nėra duomenų apie arseno trioksido įtaką QTc intervalo pokyčiams atliekant infuziją. EKG turi būti registruojama 2 kartus per savaitę, o nestabilios klinikinės būklės pacientams - gerokai dažniau, skiriant ir įvadinį, ir stiprinantįjį gydymą.

Toksinis poveikis kepenims (3 ar didesnio laipsnio)

Įvadinio arba stiprinančiojo gydymo metu skiriant arseno trioksidą kartu su PTRR, 63,2% pacientų, kuriems pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ŪPL, pasireiškė 3 ar 4 laipsnio toksinis poveikis kepenims (žr. 4.8 skyrių). Vis dėlto laikinai nutraukus arseno trioksido, PTRR ar abiejų vartojimą, toksinis poveikis praėjo. Pastebėjus 3 ar didesnio laipsnio toksinį poveikį kepenims pagal Nacionalinio vėžio instituto bendruosius toksiškumo kriterijus, gydymą arseno trioksidu reikia nutraukti bet kuriuo metu, nelaukiant terapinio kurso pabaigos. Kai tik bilirubino ir (arba) SGOT ir (arba) šarminės fosfatazės kiekis sumažėja ir nebesiekia ribos, 4 kartus viršijančios viršutinę normos ribą, gydymą arseno trioksidu reikia tęsti pirmąsias 7 dienas skiriant 50% anksčiau vartotos vaistinio preparato dozės. Po to, jei ankstesnis toksinis poveikis nesunkėja, galima skirti visą arseno trioksido dozę. Jei vėl pasireiškia toksinis poveikis kepenims, arseno trioksido vartojimą reikia nutraukti visam laikui.

Dozės atidėjimas ir pakeitimas

Gydymas arseno trioksidu turi būti laikinai sustabdytas bet kuriuo metu, nelaukiant numatyto gydymo kurso pabaigos, pastebėjus 3 ar didesnės klasės toksinį poveikį pagal Nacionalinio vėžio instituto bendruosius toksiškumo kriterijus ir nusprendus, kad tai gali būti susiję su gydymu arseno trioksidu (žr. 4.2 skyrių)

Laboratoriniai tyrimai

Elektrolitų ir glikemijos parodymai, taip pat hematologiniai, kepenų funkcijos, inkstų funkcijos ir koaguliacijos tyrimų rezultatai turi būti stebimi mažiausiai 2 kartus per savaitę, ir dažniau, jei pacientas yra nepastovios klinikinės būklės, įvadinio gydymo metu ir mažiausiai kartą per savaitę, stiprinančiojo gydymo metu.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kadangi apie vaistinio preparato vartojimą visose pacientų, kuriems yra įvairaus sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, grupėse duomenų nėra, pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, arseno trioksidą reikia vartoti atsargiai. Vaistinio preparato vartojimo pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, patirties nepakanka nustatyti, ar reikia koreguoti dozę. Arseno trioksido vartojimo dializuojamiems pacientams tyrimų neatlikta.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kadangi apie vaistinio preparato skyrimą visose kepenų funkcijos sutrikimo grupėse duomenų nėra ir gydymo arseno trioksidu metu gali pasireikšti toksinis poveikis kepenims, pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, arseno trioksido reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 skyrių apie toksinį poveikį kepenims ir 4.8 skyrių). Vaistinio preparato vartojimo pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, patirties nepakanka nustatyti, ar reikia koreguoti dozę.

Senyvi žmonės

Klinikinių tyrimų duomenų apie arseno trioksido vartojimą senyvo amžiaus pacientams yra mažai. Vaistinis preparatas šiems pacientams turi būti skiriamas atsargiai.

Hiperleukocitozė

Vartojant arseno trioksidą, kai kurių recidyvuojančia / refrakterine ŪPL sergančių pacientų kraujyje išsivysto hiperleukocitozė ($\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$). Atrodo, kad sąryšio tarp pradinio baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus ir hiperleukocitozės išsivystymo, taip pat sąsajos tarp pradinio ir didžiausio baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus nėra. Hiperleukocitozė niekada nebuvo papildomai gydoma chemoterapija, ji pranykdavo toliau gydant arseno trioksidu. Stiprinančiojo gydymo etape, baltųjų kraujo ląstelių skaičius pacientų kraujyje buvo mažesnis nei pradinio gydymo etape ir siekė $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$, išskyrus vieną pacientą, kurio kraujyje rasta $22 \times 10^3/\mu\text{l}$ leukocitų. Dvidešimties recidyvuojančia / refrakterine ŪPL sergančių pacientų (t. y. 50%) kraujyje nustatytas leukocitų skaičiaus padidėjimas, tačiau visų pacientų kraujyje leukocitų skaičius mažėjo ar normalizavosi įvykus kaulų čiulpų remisijai, ir jiems nereikėjo skirti citotoksinės chemoterapijos ir leukoferezės. 35 iš 74 (47%) pacientų, kuriems pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ŪPL, įvadinio gydymo metu pasireiškė leukocitozė (žr. 4.8 skyrių). Vis dėlto visi atvejai buvo sėkmingai išgydyti hidroksikarbamidu.

Pirmą kartą diagnozuota ir recidyvuojančia / refrakterine ŪPL sergantiems pacientams, kuriems pradėjus gydymą pasireiškia ilgalaikė leukocitozė, reikia skirti hidroksikarbamidą. Reikia toliau vartoti nurodytą hidroksikarbamido dozę, kad būtų išlaikomas $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ baltųjų kraujo ląstelių kiekis, ir po to ją palaipsniui mažinti.

1 lentelė. Rekomendacija dėl hidroksikarbamido skyrimo

Leukocitų skaičius	Hidroksikarbamidas
$10\text{-}50 \times 10^3/\mu\text{l}$	500 mg keturis kartus per parą
$> 50 \times 10^3/\mu\text{l}$	1000 mg keturis kartus per parą

Antrų pirminių piktybinių navikų atsiradimas

Veiklioji Arsenic trioxide Mylan medžiaga arseno trioksidas yra žmogaus kancerogenas. Stebėkite, ar pacientams neatsiranda antrų pirminių piktybinių navikų.

Encefalopatija

Gydant arseno trioksidu buvo nustatyti encefalopatijos atvejai. Pacientams, kuriems buvo vitamino B₁ stoka, po gydymo arseno trioksidu nustatyta Vernikės (Wernicke) encefalopatija. Reikia atidžiai stebėti, ar po gydymo arseno trioksidu pacientams, kuriems yra vitamino B₁ stokos rizika, nepasireiškia encefalopatijos požymių ir simptomų. Kai kuriais atvejais pacientai pasveiko papildomai pavartoję vitamino B₁.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Oficialiai farmakokinetinė arseno trioksido ir kitų vaistinių preparatų sąveika nebuvo vertinta.

Vaistiniai preparatai, kurie sukelia QT/QTc intervalo pailgėjimą, hipokalemiją ar hipomagnezemiją

Gydymo arseno trioksidu metu tikėtinas QT/QTc intervalo pailgėjimas, taip pat nustatytas *torsade de pointes* pasireiškimas bei visiška širdies blokada. Pacientams, kurie vartoja ar vartojo vaistinius preparatus, galinčius sukelti hipokalemiją ar hipomagnezemiją, tokius kaip diuretikai ar amfotericinas B, kyla didesnė *torsade de pointes* atsiradimo rizika. Arsenic trioxide Mylan patariama atsargiai skirti tiems pacientams, kurie vartoja vaistinius preparatus, galinčius sukelti QT/QTc intervalo pailgėjimą, pavyzdžiui, makrolidinius antibiotikus, antipsichotiką tioridaziną, arba vaistinius preparatus, galinčius sukelti hipokalemiją ar hipomagnezemiją. Papildoma informacija apie QT intervalą prailginančius vaistinius preparatus yra pateikta 4.4 skyriuje.

Vaistiniai preparatai, kurie sukelia toksinį poveikį kepenims

Gydymo arseno trioksidu metu gali pasireikšti toksinis poveikis kepenims, kartu su kitais toksinį poveikį kepenims sukeliančiais vaistiniais preparatais Arsenic trioxide Mylan reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Kiti antileukeminiai vaistiniai preparatai

Arsenic trioxide Mylan poveikis kitų antileukeminių vaistinių preparatų veiksmingumui nėra žinomas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vyrų ir moterų kontracepcija

Dėl arseno junginių keliamos genotoksinės rizikos (žr. 5.3 skyrių) vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo Arsenic trioxide Mylan metu ir 6 mėnesius po gydymo baigimo.

Vyrai turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones ir jiems reikia patarti nepradėti kūdikio Arsenic trioxide Mylan vartojimo metu ir 3 mėnesius po gydymo baigimo.

Nėštumas

Tyrimų su gyvūnais metu pastebėtas arseno trioksido embriotoksinis ir teratogeninis poveikis (žr. 5.3 skyrių). Arsenic trioxide Mylan vartojimo nėštumo metu tyrimų neatlikta.

Šį vaistinį preparatą vartodama nėštumo metu ar vartodama vaistinį preparatą tapusi nėščia pacientė turi būti įspėta apie galimą žalingą poveikį vaisiui.

Žindymas

Arsenas išsiskiria į motinos pieną. Dėl galimų sunkių nepageidaujamų reakcijų žindomam vaikui, prieš pradėdant vartoti Arsenic trioxide Mylan ir jį vartojant, žindymą būtina nutraukti bei nežindyti dar dvi savaites po paskutinės dozės.

Vaisingumas

Klinikinių arba ikiklinikinių vaisingumo tyrimų su Arsenic trioxide Mylan nebuvo atlikta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Arsenic trioxide Mylan gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

37% recidyvuojančia / refrakterine ŪPL sergančių pacientų, dalyvavusių klinikiniuose tyrimuose, patyrė su vaistiniu preparatu susijusias 3 ir 4 laipsnio pagal Bendruosius toksiškumo kriterijus nepageidaujamas reakcijas. Dažniausiai buvo pranešama apie hiperglikemiją, hipokalemiją, neutropeniją ir padidėjusį alaninaminotransferazės (ALT) kiekį. Hematologiniai tyrimai parodė, kad 50% recidyvuojančia / refrakterine ŪPL sergančių pacientų kraujyje padidėjo leukocitų skaičius.

Vartodami vaistinį preparatą recidyvuojančia / refrakterine ŪPL sergantys pacientai dažnai (apie 1-10%) patyrė tikėtinų sunkių nepageidaujamų reakcijų. Tarp šių sunkių nepageidaujamų reakcijų, susijusių su arseno trioksidu, buvo ŪPL diferenciacijos sindromas (3), leukocitozė (3), pailgėjęs QT intervalas (4, 1 įskaitant *torsade de pointes*), prieširdžių virpėjimas ir (arba) prieširdžių plazdėjimas (1), hiperglikemija (2), taip pat įvairios sunkios nepageidaujamos reakcijos, susijusios su hemoragija, infekcijomis, skausmu, viduriavimu, pykinimu.

Bendrai, tolesnio gydymo metu nepageidaujamų reakcijų mažėjo, ir tai, turbūt, lemia sveikatos būklės pagerėjimas recidyvuojančia / refrakterine ŪPL sergantiems pacientams. Pacientų organizmo intoksikacija tapdavo mažesne, taikant stiprinantįjį ir palaikomąjį gydymą negu įvadinio gydymo

metu. Šitaip, turbūt, atsitinka dėl įvairių nepageidaujamų reakcijų ankstyvuoju ligos gydymo periodu ir dėl daugybės įvairiausių vaistinių preparatų jos simptomams ir sergamumui sumažinti.

Atliekant 3 fazės daugiacentrį ne mažesnio veiksmingumo tyrimą, kuriuo buvo lyginamas gydymas politransretino rūgštimi (PTRR) kartu su chemoterapija ir PTRR kartu su arseno trioksidu pacientams, kuriems pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ŪPL (tyrimas APL0406; taip pat žr. 5.1 skyrių), arseno trioksidu gydomiems pacientams nustatytos sunkios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant toksinį poveikį kepenims, trombocitopeniją, neutropeniją ir QTc intervalo pailgėjimą.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Apie toliau pateiktą nepageidaujamą poveikį duomenys gauti iš tyrimo APL0406, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems pirmą kartą diagnozuota ŪPL, ir iš klinikinių ir (arba) poregistracinių tyrimų recidyvuojančia/refrakterine ŪPL sergantiems pacientams. Toliau 2 lentelėje nurodytas nepageidaujamas poveikis pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį, stebėtą klinikiniuose tyrimuose, kurių metu arseno trioksidas buvo skiriamas 52 pacientams, sergantiems gydymui nepasiduodančia / recidyvuojančia ŪPL. Dažnis apibūdinamas kaip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje grupėje, suskirstytoje pagal dažnį, nepageidaujami poveikiai pateikti pagal jų sunkumo pobūdį, mažėjančia tvarka.

2 lentelė

	Visi laipsniai	≥ 3 laipsnis
Infekcijos ir infestacijos		
<i>Herpes zoster</i> infekcija	Dažni	Dažnis nežinomas
Sepsis	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Pneumonija	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Febrilinė neutropenija	Dažni	Dažni
Leukocitozė	Dažni	Dažni
Neutropenija	Dažni	Dažni
Pancitopenija	Dažni	Dažni
Trombocitopenija	Dažni	Dažni
Anemija	Dažni	Dažnis nežinomas
Leukopenija	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Limfopenija	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Hiperglikemija	Labai dažni	Labai dažni
Hipokalemija	Labai dažni	Labai dažni
Hipomagnezemija	Labai dažni	Dažni
Hipernatremija	Dažni	Dažni
Ketoacidozė	Dažni	Dažni
Hipermagnezemija	Dažni	Dažnis nežinomas
Dehidratacija	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Skysčių susilaikymas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Psichikos sutrikimai		
Sumišimo būseną	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas

	Visi laipsniai	≥ 3 laipsnis
Nervų sistemos sutrikimai		
Parestezija	Labai dažni	Dažni
Svaigulys	Labai dažni	Dažnis nežinomas
Galvos skausmas	Labai dažni	Dažnis nežinomas
Traukuliai	Dažni	Dažnis nežinomas
Encefalopatija, Vernikės (<i>Wernicke</i>) encefalopatija	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Akių sutrikimai		
Neaiškus matymas	Dažni	Dažnis nežinomas
Širdies sutrikimai		
Tachikardija	Labai dažni	Dažni
Skystis perikarde	Dažni	Dažni
Skilvelių ekstrasistolės	Dažni	Dažnis nežinomas
Širdies nepakankumas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Skilvelinė tachikardija	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Kraujagyslių sutrikimai		
Vaskulitas	Dažni	Dažni
Hipotenzija	Dažni	Dažnis nežinomas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Diferenciacijos sindromas	Labai dažni	Labai dažni
Dispėja	Labai dažni	Dažni
Hipoksija	Dažni	Dažni
Skystis pleuroje	Dažni	Dažni
Pleuritinis skausmas	Dažni	Dažni
Plaučių alveolinė hemoragija	Dažni	Dažni
Pneumonitas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai		
Viduriavimas	Labai dažni	Dažni
Vėmimas	Labai dažni	Dažnis nežinomas
Pykinimas	Labai dažni	Dažnis nežinomas
Pilvo skausmas	Dažni	Dažni
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Niežėjimas	Labai dažni	Dažnis nežinomas
Išbėrimas	Labai dažni	Dažnis nežinomas
Eritema	Dažni	Dažni
Veido edema	Dažni	Dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
Mialgija	Labai dažni	Dažni
Sąnarių skausmas	Dažni	Dažni
Kaulų skausmas	Dažni	Dažni
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		
Inkstų nepakankumas	Dažni	Dažnis nežinomas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Karščiavimas	Labai dažni	Dažni
Skausmas	Labai dažni	Dažni
Nuovargis	Labai dažni	Dažnis nežinomas
Edema	Labai dažni	Dažnis nežinomas
Skausmas krūtinėje	Dažni	Dažni
Šaltkrėtis	Dažni	Dažnis nežinomas

	Visi laipsniai	≥ 3 laipsnis
Tyrimai		
Alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Labai dažni	Dažni
Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Labai dažni	Dažni
Pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje	Labai dažni	Dažni
Hiperbilirubinemija	Dažni	Dažni
Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje	Dažni	Dažnis nežinomas
Svorio padidėjimas	Dažni	Dažnis nežinomas
Gama gliutamilttransferazės aktyvumo padidėjimas*	Dažnis nežinomas*	Dažnis nežinomas*

*CALGB tyrime C9710 buvo pranešta apie du ≥ 3 laipsnio padidėjusios GGT koncentracijos atvejus tarp 200 pacientų, kuriems buvo skiriamas stiprinančiojo gydymo arseno trioksidu ciklas (1 ciklas ir 2 ciklas), kai tuo tarpu kontrolinėje grupėje tokių atvejų nebuvo.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Diferenciacijos sindromas

Atliekant recidyvuojančios ŪPL gydymo arseno trioksidu tyrimą, 14 iš 52 pacientų pasireiškė vienas ar daugiau ŪPL diferenciacijos sindromo simptomų, tokių kaip karščiavimas, dusulys, svorio padidėjimas, plaučių infiltratai ir skysčio kaupimasis pleuroje ar perikarde, galimas leukocitų skaičiaus padidėjimas kraujyje (žr. 4.4 skyrių). Įvadinio gydymo metu 27 pacientams nustatyta leukocitozė (leukocitų $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$), keturiems iš jų ji siekė daugiau kaip 100.000/ μl . Pradinio leukocitų skaičiaus ir leukocitozės išsivystymo tyrimo metu sąsajos nenustatyta, o stiprinančiojo gydymo metu leukocitų skaičius nebebuvo toks didelis. Šių tyrimų metu leukocitozė nebuvo gydyta chemoterapiniais vaistiniais preparatais. Vaistiniai preparatai, skiriami leukocitų skaičiui kraujyje mažinti, dažnai padidina su leukocitoze siejamą organizmo intoksikaciją, todėl joks standartinis sprendimas nepasirodė veiksmingas. Vienas pacientas, gydytas pagal labdaros programą, mirė nuo leukocitozės sukeltos smegenų infarkto skyrus gydymą chemoterapiniais vaistiniais preparatais siekiant sumažinti leukocitų skaičių. Todėl rekomenduojama stebėti pacientą, o intervencija galima tik išimtiniais atvejais.

Pagrindiniuose recidyvuojančios ŪPL tyrimuose mirtingumas dėl hemoragijos, sukeltos diseminuotos intravaskulinės koaguliacijos, buvo labai dažnas (> 10%), kas atitinka ir literatūroje pateiktus pirmalaikio mirtingumo statistikos rezultatus.

Diferenciacijos sindromas nustatytas 19% pacientų, kuriems pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ŪPL, įskaitant 5 sunkius atvejus.

Vaistinį preparatą pateikus į rinką, arseno trioksidu gydant ne ŪPL, o kitus piktybinius navikus, taip pat nustatytas diferenciacijos sindromas, pvz., retino rūgšties sindromas.

Pailgėjęs QT intervalas

Dėl arseno trioksido gali pailgėti QT intervalas (žr. 4.4 skyrių). Pailgėjus QT intervalui gali kilti ir mirtinai pavojinga skilvelinė *torsade de pointes* pobūdžio aritmija. *Torsade de pointes* rizika priklauso nuo to, kiek pailgėja QT intervalas, ar kartu skiriami QT intervalą pailginantys vaistiniai preparatai, taip pat nuo *torsade de pointes* ligos istorijos, išankstinio QT intervalo pailgėjimo, stazinio širdies nepakankamumo, kalį iš organizmo šalinančių diuretikų vartojimo ar dėl kitų aplinkybių, sukeliančių hipokalemiją ar hipomagnezemiją. Vienai pacientei (kuriai vienu metu buvo skiriami įvairūs vaistiniai preparatai, tarp jų ir amfotericinas B), įvadinio kurso metu, gydant pakartotinį ŪPL arseno trioksidu, pasireiškė besimptomis *torsades de pointes*. Jai toliau skiriant stiprinantįjį gydymą akivaizdaus QT intervalo pailgėjimo nebuvo stebėta.

Pailgėjęs QT intervalas nustatytas 15,6% pacientų, kuriems pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ŪPL. Vienam pacientui įvadinis gydymas buvo nutrauktas dėl labai pailgėjusio QTc intervalo ir elektrolitų pokyčių 3-iają dieną.

Periferinė neuropatija

Periferinė neuropatija, pasireiškianti parestezija (dizestezija), yra dažnas ir gerai žinomas aplinkoje esančio arseno poveikio požymis. Atsiradus šiai nepageidaujamai reakcijai gydymas buvo anksti nutrauktas tik dviems recidyvuojančia / refrakterine ŪPL sergantiems pacientams, o vienas pacientas buvo toliau gydomas arseno trioksidu pagal atliekamo tyrimo protokolą. 44% recidyvuojančia / refrakterine ŪPL sergančių pacientų patyrė simptomų, kurie galėjo būti susiję su neuropatija; dauguma jų buvo silpni arba vidutinio stiprumo ir išnyko nutraukus arseno trioksido vartojimą.

Toksinis poveikis kepenims (3-4 laipsnio)

Įvadinio arba stiprinančiojo gydymo metu, skiriant arseno trioksidą kartu su PTRR, 63,2% pacientų, kuriems pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ŪPL, pasireiškė 3 ar 4 laipsnio toksinis poveikis kepenims. Vis dėlto, laikinai nutraukus arseno trioksido vartojimą, PTRR ar abiejų vartojimą, toksinis poveikis praėjo (žr. 4.4 skyrių).

Hematologinis toksinis poveikis ir toksinis poveikis virškinimo traktui

Pacientams, kuriems pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ŪPL, pasireiškė toksiškumas virškinimo traktui, 3-4 laipsnio neutropenija ir 3 arba 4 laipsnio trombocitopenija, tačiau šie reiškiniai 2,2 karto rečiau pastebėti pacientams, gydomiems arseno trioksidu kartu su PTRR, nei pacientams, gydomiems PTRR ir chemoterapija.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pasireiškus simptomams, būdingiems sunkiai ūminei intoksikacijai arsenu (pvz., traukuliams, raumenų silpnumui ir sąmonės sutrikimui), Arsenic trioxide Mylan vartojimą būtina nutraukti ir gydyti chelatus sudarančiu penicilaminu, ≤ 1 g per parą doze. Gydymo penicilaminu trukmė turi būti nustatoma atlikus laboratorinius tyrimus ir nustatčius, kiek arseno yra šlapime. Pacientams, kurie negali vartoti per burną vartojamų vaistinių preparatų, kas 4 valandas į raumenis leidžiama 3 mg/kg dimerkaprolo dozė, kol išnyksta visi gyvybei grėsmingos intoksikacijos požymiai. Po to galima skirti penicilamino ≤ 1 g dozę per parą. Esant koagulopatijai, skiriama 10 mg/kg arba 350 mg/m² kompleksus sudarančių atitinkamai suk cimero ar dimerkaptosukcino rūgšties dozė kas 8 valandas 5 paras, o vėliau rekomenduojama vartoti kas 12 valandų dar 2 savaites. Pacientams, kuriems yra sunkus ūminis arseno perdozavimas, reikėtų apsvarstyti dializės galimybę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - kiti antineoplastiniai preparatai, ATC kodas - L01XX27

Veikimo mechanizmas

Arsenic trioxide Mylan veikimo mechanizmas nėra visiškai supastas. Arseno trioksidas sukelia morfologinių pokyčių ir dezoksiribonukleininės rūgšties (DNR) fragmentaciją, būdingą NB4 žmogaus promielocitinės leukemijos ląstelių apoptozei *in vitro*. Arseno trioksidas taip pat pažeidžia promielocitinio leukemijos / retino rūgšties receptoriaus alfa (PML/RRR alfa) baltymo jungimąsi arba sukelia jo degradaciją.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Pacientai, kuriems pirmą kartą diagnozuota nedidelės rizikos ŪPL

Kontroliuojamo atsitiktinių imčių ne mažesnio veiksmingumo 3 fazės klinikinio tyrimo (APL0406), kuriame buvo lyginamas arseno trioksido, skiriamo kartu su politransretino rūgštimi (PTRR), ir PTRR bei chemoterapijos (pvz., idarubicino ir mitoksantrono) veiksmingumas ir saugumas, metu arseno trioksidas buvo tirtas su 77 pacientais, kuriems pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ŪPL. Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems pirmą kartą diagnozuota ŪPL, patvirtinta pagal t(15; 17) buvimą arba ŪML-RAR α pagal RT-PCR arba ŪML branduolių pasiskirstymą mikro taškeliais leukeminėse ląstelėse. Duomenų apie pacientus, kuriems buvo variantų translokacijos, pvz., t(11;17) (PLZF/RAR α), nėra. Pacientai, kuriems nustatytos reikšmingos aritmijos, EKG pokyčiai (įgimtas ilgo QT intervalo sindromas, buvusi arba esama reikšminga skilvelių arba prieširdžių tachiaritmija, klinikai reikšminga ramybės būsenos bradikardija (< 50 tvinksnų per minutę), QTc > 450 ms atranką metu užrašant EKG, dešinės Hiso pluošto kojų blokada ir kairės Hiso pluošto kojų priekinės šakos blokada, bifascikulinė blokada) arba neuropatija, į tyrimą įtraukti nebuvo. Gydomo PTRR ir arseno trioksido grupės pacientams per parą buvo skiriama vartoti per burną po 45 mg/m² PTRR ir leisti į veną 0,15 mg/kg arseno trioksido iki visiškos remisijos (VR). Stiprinančiojo gydymo metu buvo skiriama ta pati PTRR dozė 2 savaites vartoti ir 2 savaites nevertoti, iš viso 7 kursus, ir ta pati arseno trioksido dozė 5 dienas per savaitę 4 savaites vartoti ir 4 savaites nevertoti, iš viso 4 kursas. Gydomo PTRR ir chemoterapijos grupės pacientams buvo skiriama leisti į veną 12 mg/m² idarubicino 2, 4, 6 bei 8 dienomis ir vartoti per burną po 45 mg/m² per parą PTRR iki VR. Stiprinančiojo gydymo metu pacientams buvo skiriama 5 mg/m² idarubicino 1-4 dienomis ir 45 mg/m² per parą PTRR 15 dienų, tada į veną buvo leidžiama 10 mg/m² mitoksantrono 1-5 dienomis ir 45 mg/m² per parą PTRR 15 dienų, galiausiai paskirta viena 12 mg/m² idarubicino dozė ir 45 mg/m² per parą PTRR 15 dienų. Kiekvienas stiprinančiojo gydymo kursas buvo pradedamas, hematologinei būklei po ankstesnio kurso grįžus į pradinę būklę, kuri apibrėžiama kaip absoliutus neutrofilų skaičius > 1,5 × 10⁹/l ir trombocitų > 100 × 10⁹/l. Be to, gydymo PTRR ir chemoterapija grupės pacientams iki 2 metų buvo taikomas palaikomasis gydymas, kurį sudarė 50 mg/m² per burną vartojamo 6-merkaptopurino per parą, 15 mg/m² į raumenis leidžiamo metotreksato per savaitę ir 45 mg/m² per parą PTRR 15 dienų kas 3 mėnesius.

Pagrindiniai veiksmingumo rezultatai apibendrinami toliau 3 lentelėje

3 lentelė

Vertinamoji baigtis	PTRR ir arseno trioksidas (n = 77) [%]	PTRR ir chemoterapija (n = 79) [%]	Pasikliautinis intervalas (PI)	P reikšmė
2 metų išgyvenamumas be reiškinų (IBR)	97	86	95% PI skirtumas, 2-22 procentiniai punktai	p < 0,001 ne mažesnio veiksmingumo p = 0,02 didesnis PTRR ir arseno trioksido veiksmingumas
Visiška hematologinė remisija (VHR)	100	95		p = 0,12
2 metų bendras išgyvenamumas (BI)	99	91		p = 0,02
2 metų išgyvenamumas be ligų (IBL)	97	90		p = 0,11
2 metų bendrasis dažnis be atkryčių (BDDBA)	1	6		p = 0,24

ŪPL = ūminė promielocitinė leukemija; PTRR = politransretino rūgštis

Recidyvuojanti / refrakterinė ŪPL

Arseno trioksido poveikis tirtas atliekant du atvirusius vienos grupės nelyginamojo pobūdžio tyrimus, kuriuose dalyvavo 52 ŪPL sergantys pacientai, kurie anksčiau gydyti antraciklinu ir retinoidais.

Vienas klinikinis tyrimas buvo vieno tyrėjo (n = 12), o kitas tyrimas buvo daugiacentris, apimantis devynias institucijas (n = 40). Pirmame tyrime dalyvavusiems pacientams skirta vidutinė 0,16 mg/kg (0,06-0,20 mg/kg) arseno trioksido dozė per parą, o dalyvavusiems daugiacentriame tyrime buvo skiriama pastovi 0,15 mg/kg dozė per parą. Arseno trioksidas buvo leidžiamas į veną per 1-2 valandas, kol kaulų čiulpuose nebelikdavo leukeminių ląstelių. Maksimalus gydymo kursas siekė 60 dienų. Pacientams, kuriems buvo pasiekta visiška remisija, buvo skirtas stiprinantysis gydymas - 25 arseno trioksido dozės per 5 savaites. Stiprinantysis gydymas prasidėjo praėjus 6 savaitėms (tarp 3-8 sav.) po įvadinio gydymo, atliekant tyrimą viename centre, ir praėjus 4 savaitėms (tarp 3-6 sav.), atliekant daugiacentrį tyrimą. Visiška remisija (VR) laikoma būklė, kai nebeaptinkama leukeminių ląstelių kaulų čiulpuose ir atsistato normalus leukocitų ir trombocitų kiekis kraujyje.

Pacientams, dalyvavusiems viename centre vykdytame tyrime, recidyvai buvo po 1-6 ankstesnių gydymo režimų, o dviem pacientams liga pasikartojė po kamieninių ląstelių transplantacijos. Daugiacentriame tyrime pacientams recidyvai buvo po 1-4 ankstesnių gydymo režimų, o penkiems - po kamieninių ląstelių transplantacijos. Vidutinis viename centre vykusio tyrimo dalyvavusių pacientų amžius - 33 metai (9-75 m.). Vidutinis daugiacentriame tyrime dalyvavusių pacientų amžius - 40 metų (5-73 m).

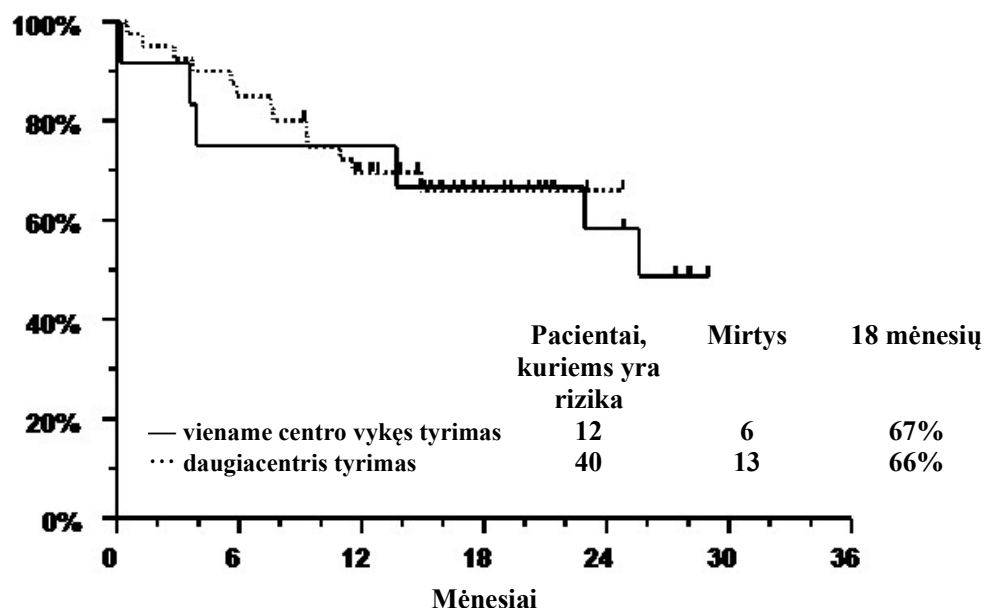
Rezultatai apibendrinami 4 lentelėje.

4 lentelė

	Viename centre vykdytas tyrimas N = 12	Daugiacentris tyrimas N = 40
Arseno trioksido dozė mg/kg per parą (mediana, ribos)	0,16 (0,06-0,20)	0,15
Visiška remisija	11 (92%)	34 (85%)
Laikas iki kaulų čiulpų remisijos (mediana)	32 dienos	35 dienos
Laikas iki VR (mediana)	54 dienos	59 dienos
18 mėnesių išgyvenamumas	67%	66%

Viename centre atliktame tyrime dalyvavo du vaikai (< 18 m.), abiejų atveju pasiekta VR. Daugiacentriame tyrime dalyvavo penki vaikai (< 18 m.), iš jų trys pasiekė VR. Nė vienas gydytas vaikas nebuvo jaunesnis kaip 5 metų amžiaus.

Baigus stiprinantį gydymą viename centre vykdytame tyrime dalyvavusiems 7 pacientams ir daugiacentriame tyrime dalyvavusiems 18 pacientų toliau skirtas palaikomasis gydymas arseno trioksidu. Trims viename centre vykdytame tyrime ir 15 daugiacentriame tyrime dalyvavusių pacientų baigus gydymą arseno trioksidu persodintos kamieninės ląstelės. Pagal Kaplano-Mejerio (*Kaplan-Meier*) metodą VR trukmės mediana, atliekant tyrimą viename centre, yra 14 mėnesių, o atliekant daugiacentrį tyrimą jos nepasiekta. Paskutinio stebėjimo vizito metu 6 iš 12 viename centre atliktame tyrime dalyvavusių pacientų išgyveno vidutiniškai 28 mėnesius (25-29 mėn.). 27 iš 40 daugiacentriame tyrime dalyvavusių pacientų išgyveno vidutiniškai 16 mėnesių (9-25 mėn.). Toliau pateikiama 18 mėnesių išgyvenusiųjų statistika pagal Kaplano-Mejerio (*Kaplan-Meier*) metodą:



Toliau 5 lentelėje parodytas pasikeitimo į normalų genotipą citogenetinis patvirtinimas ir atvirkštinės transkriptazės-polimerazės grandininė reakcija (AT-PGR) nustatyta PML/RRR alfa konversija į normą.

Citogenetika po arseno trioksido terapijos

5 lentelė

	Viename centre vykdytas tyrimas N su VR = 11	Daugiacentris tyrimas N su VR = 34
Įprastinė citogenetika [t(15;17)]		
Nėra	8 (73%)	31 (91%)
Yra	1 (9%)	0%
Nenustatyta	2 (18%)	3 (9%)
AT-PGR dėl PML/RRR alfa		
Neigiama	8 (73%)	27 (79%)
Teigiama	3 (27%)	4 (12%)
Nenustatyta	0	3 (9%)

Atsakas buvo stebimas visose trijose amžiaus grupėse, nuo 6 iki 75 metų. Abiejų lyčių pacientų atsako dažnis buvo panašus. Arseno trioksido poveikis ŪPL variantui esant t(11; 17) ir t(5; 17) chromosomų translokacijoms nebuvo ištirtas.

Vaikų populiacija

Vartojimo vaikams patirtis yra ribota. Iš 7 pacientų iki 18 metų (5-16 metų amžiaus), gydytų rekomenduota 0,15 mg/kg/parą arseno trioksido doze, 5 pacientams pasiektas visiškas atsakas (žr. 4.2 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Neorganinį liofilizuotos formos arseno trioksidą sudėjus į tirpalą, hidrolizės būdu iškart susidaro arseno rūgštis (As^{III}). As^{III} yra farmakologiškai veikli arseno trioksido forma.

Pasiskirstymas

As^{III} pasiskirstymo tūris (Pt) yra didelis (> 400 l); tai rodo stiprų pasiskirstymą audiniuose ir nežymų rišimąsi su baltymais. Pt taip pat priklauso nuo kūno masės - kuo didesnė kūno masė, tuo didesnis pasiskirstymo tūris. Arsenas daugiausia kaupiasi kepenyse, inkstuose ir širdyje; mažiau jo aptinkama plaučiuose, plaukuose ir naguose.

Biotransformacija

Arseno trioksido metabolizmą apima veikliosios arseno trioksido formos arseno rūgšties (As^{III}) oksidacija į arseno rūgštį (As^V) bei monometilarsono rūgšties (MMA^V) ir dimetilarsono rūgšties (DMA^V) metiltransferazių atliekamas oksidacinis metilinimas, vykstantis daugiausia kepenyse. Penkiavalenčiai metabolitai MMA^V ir DMA^V į plazmą patenka lėtai (maždaug 10-24 val. po pirmojo arseno trioksido suvartojimo), bet dėl ilgesnio pusperiodžio po daugiųjų dozių suvartojimo jie kaupiasi labiau, negu As^{III} . Šių metabolitų kaupimosi apimtis priklauso nuo dozavimo režimo. Palyginus su vienkartinė doze, suvartojus kartotines dozes kaupimasis padidėjo 1,4-8 kartus. As^V plazmoje yra santykinai mažai.

In vitro fermentų tyrimai su žmogaus kepenų mikrosomomis parodė, kad arsenas neturi slopinančio poveikio pagrindiniams citochromo P450 fermento substratams, pvz., 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Nesitikima, kad medžiagos, kurios yra šių P450 fermentų substratai, sąveikautų su Arsenic trioxide Mylan.

Eliminacija

Maždaug 15% suvartotos Arsenic trioxide Mylan dozės į šlapimą išsiskiria nepakitusios As^{III} formos. Metilinti As^{III} metabolitai (MMA^V ir DMA^V) daugiausia išsiskiria į šlapimą. As^{III} koncentracijos kraujo plazmoje mažėjimas nuo didžiausios koncentracijos kraujo plazmoje yra dvifazio pobūdžio;

vidutinė galutinės pusinės eliminacijos trukmė yra 10-14 valandų. Bendrasis As^{III} klirensas po vienkartinės 7-32 mg dozės (skiriamos kaip 0,15 mg/kg dozė) yra 49 l/h, o inkstų klirensas - 9 l/h. Tirtų dozių diapazone klirensas nuo paciento kūno masės arba nuo suvartotos dozės nepriklausė. Vidutinė nustatyta metabolito MMA^V galutinė pusinės eliminacijos trukmė yra 32 valandos, o metabolito DMA^V - 70 valandų.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kuriems yra nesunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 50-80 ml/min.) arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30-49 ml/min.), As^{III} klirensas iš kraujo plazmos nepakitė. Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas mažesnis nei 30 ml/min), As^{III} klirensas iš kraujo plazmos buvo 40% mažesnis nei pacientų, kurių inkstų veikla nesutrikusi (žr. 4.4 skyrių).

Nustatyta tendencija, kad MMA^V ir DMA^V sisteminė ekspozicija didesnė pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas; šio reiškinio klinikinės pasekmės nežinomos, tačiau didesnio toksinio poveikio nepastebėta.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientų, sergančių hepatoceliuline karcinoma ir kuriems yra nesunkus arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, farmakokinetiniai duomenys rodo, kad As^{III} arba As^V po dukart per savaitę atliekamų infuzijų nesikaupia. Vertinant pagal dozės koregavimo būdu normalizuotą AUC (mg dozėi), aiškios As^{III}, As^V, MMA^V arba DMA^V sisteminės ekspozicijos didėjimo tendencijos dėl silpnėjančios kepenų funkcijos nenustatyta.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Nustatyta, kad skiriant bendrąją vienkartinę dozę nuo 7 mg iki 32 mg (skiriama kaip 0,15 mg/kg kūno svorio dozė), sisteminė ekspozicija (AUC) yra tiesinė. Didžiausia As^{III} koncentracija kraujo plazmoje mažėja dvifaziu būdu: pirminę staigaus pasiskirstymo fazę keičia lėtesnė galutinio šalinimo fazė. Skiriant 0,15 mg/kg kūno svorio dozę kartą per parą (n = 6) arba dukart per savaitę (n = 3), pastebėtas maždaug dukart didesnis As^{III} kaupimasis, palyginti su viena infuzija. Šis kaupimasis truputį didesnis, negu buvo tikimasi pagal vienkartinės dozės skyrimo rezultatus.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Iš nedidelio kiekio su gyvūnais atliktų arseno trioksido tyrimų, siekiant nustatyti toksinį poveikį reprodukcijai, matyti embriotoksiškumas ir teratogeniškumas (nervinio vamzdelio defektai, anoftalmija ir mikroftalmija), leidžiant 1-10 kartų didesnes už rekomenduotas kliniškes dozes (mg/m²). Vaisingumo tyrimai su Arsenic trioxide Mylan nebuvo atlikti. Arseno junginiai sukelia chromosomų aberacijas ir morfologinių pokyčių žinduolių ląstelėse *in vitro* ir *in vivo*. Oficialių arseno trioksido kancerogeninio poveikio tyrimų nebuvo atlikta. Tačiau pripažinta, kad arseno trioksidas ir kiti neorganiniai arseno junginiai yra kancerogeniški žmonėms.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio hidroksidas
Vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliuoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

3 metai

Pirmą kartą atidarius

Vaistinį preparatą reikia vartoti iš karto.

Praskiedus

Cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 30 parų, laikant 15°C-25°C temperatūroje, ir 30 parų, laikant 2°C -8°C temperatūroje. Mikrobiologiniu požiūriu, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Priešingu atveju už tinkamą vartoti saugojimo laiką ir sąlygas atsako vartotojas. Paprastai saugojimo laikas neturi būti ilgesnis kaip 24 valandos esant 2°C-8°C temperatūrai, išskyrus atvejus, kai koncentratas yra skiedžiamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Negalima užšaldyti.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo skaidraus stiklo flakonas, kuriame yra 10 ml koncentrato, uždarytas brombutilo kamščiu ir nuplėšiamu aliuminio dangteliu. Kiekvienoje pakuotėje yra 1 arba 10 flakonų. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Arsenic trioxide Mylan paruošimas

Visą Arsenic trioxide Mylan ruošimo laiką turi būti griežtai laikomasi aseptikos taisyklių, nes jo sudėtyje nėra konservantų.

Ištrauktas iš flakono Arsenic trioxide Mylan turi būti praskiedžiamas 100-250 ml gliukozės 50 mg/ml (5%) injekciniu tirpalu arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekciniu tirpalu.

Arsenic trioxide Mylan negalima maišyti ar leisti su kitais vaistiniais preparatais vienu metu toje pačioje intraveninėje sistemoje.

Praskiestas tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis. Visus parenteriniu būdu vartojamus tirpalus prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar nėra neištirpusių dalelių ar spalvos pokyčių. Aptikus pašalinių netirpių dalelių, preparato vartoti negalima.

Tinkama atliekų tvarkymo procedūra

Arsenic trioxide Mylan skirtas tik vienkartiniam vartojimui, nesuvertotas kiekvieno flakono likutis išmetamas vadovaujantis nustatytais reikalavimais. Negalima saugoti nepanaudoto koncentrato vėlesniam vartojimui.

Nesuvertotą vaistinį preparatą, bet kurias medžiagas, turėjusias sąlytį su vaistiniu preparatu, ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2020 m. Balandis 1 d.
Paskutinio perregistravimo data: {MMMM m. {mėnesio} DD d.}

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
Pfaffenrieder Straße 5
82515 Wolfratshausen
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo Preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

arsenii trioxidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Viename ml koncentrato yra 1 mg arseno trioksido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: natrio hidroksido, vandenilio chlorido rūgšties (pH reguliuoti) ir injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui.

1 flakonas

10 flakonų

10 mg/10 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiestą leisti į veną.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis: ruoškite atsargiai.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Žr. pakuotės lapelį apie praskiesto vaisto tinkamumo laiką.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1427/001 1 flakonas
EU/1/20/1427/002 10 flakonų

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS - 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS - ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml sterilus koncentratas
arsenii trioxidum
Praskiestą leisti i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

10 mg/10 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui **arseno trioksidas (*arsenii trioxidum*)**

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Arsenic trioxide Mylan ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Arsenic trioxide Mylan
3. Kaip vartoti Arsenic trioxide Mylan
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Arsenic trioxide Mylan
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Arsenic trioxide Mylan ir kam jis vartojamas

Arsenic trioxide Mylan skiriamas suaugusiems pacientams, kuriems pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ūminė promielocitinė leukemija (ŪPL), ir suaugusiems pacientams, kuriems nepadėjo jokios kitos gydymo priemonės. ŪPL yra mieloidinės leukemijos rūšis, kai kraujyje padidėja baltųjų kraujo ląstelių (leukocitų) skaičius, atsiranda kraujavimas, mėlynių.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Arsenic trioxide Mylan

Arsenic trioxide Mylan turi būti vartojamas prižiūrint gydytojui, turinčiam ūminių leukemijų gydymo patirties.

Arsenic trioxide Mylan Jums skirti negalima

Jeigu yra alergija arseno trioksidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Turite pasitarti su gydytoju arba slaugytoju, prieš Jums skiriant Arsenic trioxide Mylan, jeigu:

- Jums yra sutrikusi inkstų funkcija;
- Jums yra kepenų sutrikimų.

Jūsų gydytojas ims šių atsargumo priemonių:

- prieš skiriant pirmąją Arsenic trioxide Mylan dozę bus atlikti tyrimai, siekiant nustatyti kalio, magnio, kalcio ir kreatinino kiekiui kraujyje;
- prieš pirmąją dozę Jums turi būti atlikta elektrinės širdies veiklos registracija (elektrokardiograma, EKG);
- kraujo tyrimai (kalio, magnio, kalcio kiekiui ir kepenų funkcijai nustatyti) turi būti kartojami Arsenic trioxide Mylan vartojimo metu;
- be to, 2 kartus per savaitę turi būti daromos elektrokardiogramos;
- esant širdies ritmo sutrikimų (pvz., *torsade de pointes* arba QTc pailgėjimui), Jūsų širdies veikla turi būti nuolat stebima;

- gydytojas gali stebėti Jūsų sveikatą gydymo metu ir paskui, kadangi veiklioji Arsenic trioxide Mylan medžiaga arseno trioksidas gali sukelti kitų tipų vėžį. Apie bet kokius naujus ir neįprastus simptomus bei aplinkybes reikia pasakyti gydytojui, kai tik jį pamatysite;
- jeigu Jums yra vitamino B₁ stokos rizika, stebėkite savo pažintines ir judėjimo funkcijas.

Vaikams ir paaugliams

Arsenic trioxide Mylan nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Arsenic trioxide Mylan

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu, kad pasakytumėte gydytojui

- jeigu vartojate bet kurios rūšies vaistus, galinčius keisti širdies ritmą. Tai gali būti:
 - kai kurių tipų antiaritminiai vaistai (vartojami nereguliariam širdies ritmui reguliuoti, pvz., chinidinas, amjodaronas, sotalolis, dofetilidas);
 - vaistai, skirti gydyti psichozei (ryšio su realybe praradimui, pvz., tioridazinas);
 - vaistai, skirti gydyti depresijai (pvz., amitriptilinas);
 - kai kurių tipų vaistai, skirti gydyti bakterines infekcijas (pvz., eritromicinas ir sparfloksacinas);
 - kai kurie vaistai, skirti gydyti tokias alergijas kaip šienligę, vadinami antihistamininiais vaistais (pvz., terfenadinas ir astemizolis);
 - bet kokie vaistai, sukeliantys kalio ir magnio kiekio sumažėjimą kraujyje (pvz., amfotericinas B);
 - cisapridas (vaistas, vartojamas esant kai kuriems skrandžio sutrikimams).
 Vartojant Arsenic trioxide Mylan, šie vaistai gali neigiamai veikti širdies ritmą. Būtinai informuokite savo gydytoją apie visus vaistus, kuriuos vartojate.
- jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitą vaistą, kuris gali veikti kepenis. Jeigu abejojate, parodykite gydytojui buteliuką arba pakuotę.

Arsenic trioxide Mylan su maistu ir gėrimais

Gydant Arsenic trioxide Mylan, apribojimų maisto produktams ir gėrimams nėra.

Nėštumas

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Jei moteris Arsenic trioxide Mylan vartoja būdama nėščia, jis gali pakenkti vaisiui.

Jei galite pastoti ir vartojate Arsenic trioxide Mylan, gydymo metu ir 6 mėnesius po gydymo baigimo privalote naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Jeigu esate ar taptumėte nėščia gydymo Arsenic trioxide Mylan metu, pasitarkite su gydytoju.

Vyrai irgi turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą ir jiems patartina nepradėti kūdikio Arsenic trioxide Mylan vartojimo metu ir 3 mėnesius po gydymo baigimo.

Žindymas

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Arsenic trioxide Mylan esantis arsenas patenka į motinos pieną.

Kadangi Arsenic trioxide Mylan gali pakenkti žindomiems kūdikiams, motinai nereikėtų žindyti kūdikio Arsenic trioxide Mylan vartojimo metu ir dar dvi savaites po paskutinės dozės.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Tikėtina, kad Arsenic trioxide Mylan gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Jei po Arsenic trioxide Mylan injekcijos jaučiate diskomfortą, prieš pradėdami vairuoti ar valdyti mechanizmus, turite palaukti, kol simptomai praeis.

Arsenic trioxide Mylan sudėtyje yra natrio

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Arsenic trioxide Mylan

Gydymo trukmė ir dažnis

Pacientai, kuriems pirmą kartą diagnozuota ūminė promielocitinė leukemija

Gydytojas kasdien kartą per parą skirs po vieną Arsenic trioxide Mylan infuziją. Pirmąjį gydymo ciklą būsite gydomas kasdien, ilgiausiai 60 dienų arba kol gydytojas nustatys, kad būklė pagerėjo. Jei Jums pasireikš atsakas į gydymą Arsenic trioxide Mylan, bus skiriami 4 papildomi gydymo kursai.

Kiekvieną ciklą sudaro 20 dozių, leidžiant 5 dienas per savaitę (po kurių seka 2 dienų pertrauka) 4 savaites, po kurių seka 4 savaitžių pertrauka. Gydytojas nuspręs, kiek tiksliai truks gydymas Arsenic trioxide Mylan.

Pacientai, sergantys ūmine promielocitine leukemija, kurių liga nereagavo į kitų tipų gydymą

Gydytojas kasdien kartą per parą skirs po vieną Arsenic trioxide Mylan infuziją. Per pirmąjį gydymo ciklą galite būti gydomas kasdien, daugiausia 50 dienų arba kol gydytojas nustatys, kad Jūsų būklė gerėja. Jei Jums pasireikš atsakas į gydymą Arsenic trioxide Mylan, Jums bus skiriamas antras 25 dozių gydymo ciklas, vartojant vaisto 5 dienas per savaitę (po to 2 dienas nevartojant) 5 savaites. Gydytojas nuspręs, kiek tiksliai truks gydymas Arsenic trioxide Mylan

Vartojimo metodas ir būdas

Arsenic trioxide Mylan reikia praskiesti tirpalu, kuriame yra gliukozės arba tirpalu, kuriame yra natrio chlorido.

Paprastai Arsenic trioxide Mylan suleidžia gydytojas arba slaugytojas. Jis suleidžiamas lašinant (atliekant infuziją) į veną per 1-2 valandas, tačiau infuzija gali trukti ir ilgiau, jei atsirastų šalutinis poveikis, pavyzdžiui, paraustų veidas ar imtų svaigti galva.

Arsenic trioxide Mylan negalima maišyti su kitais vaistais ar vienu metu leisti ta pačia infuzijos sistema su kitais vaistais.

Ką reikia daryti, jei gydytojas arba slaugytojas paskyrė per didelę Arsenic trioxide Mylan dozę?

Gali prasidėti traukuliai, nusilpti raumenys ir pasireikšti sąmonės sutrikimas. Šitaip atsitikus, gydymą Arsenic trioxide Mylan būtina nedelsiant nutraukti, o gydytojas gydys arseno perdozavimo simptomus.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu pastebėsite šį šalutinį poveikį, nes jis gali būti sunkios būklės, vadinamos diferenciacijos sindromu, kuri gali būti mirtina, požymis:

- apsunkintas kvėpavimas,
- kosulys,
- skausmas krūtinėje,
- karščiavimas.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu pastebėsite vieną ar daugiau šių šalutinio poveikio reiškinių, nes jie gali būti alerginės reakcijos požymiai:

- apsunkintas kvėpavimas,
- karščiavimas,
- staigus svorio padidėjimas,

- skysčių susilaikymas,
- alpimas,
- palpitacijos (dažnas širdies plakimas, kurį galite jausti krūtinėje).

Kol esate gydomi Arsenic trioxide Mylan, Jums gali pasireikšti tokios reakcijos.

Labai dažnos (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių):

- nuovargis, skausmas, karščiavimas, galvos skausmas
- pykinimas, vėmimas, viduriavimas
- galvos svaigimas, raumenų skausmas, tirpimas ar dilgčiojimas
- išbėrimas ar niežulys, padidėjęs cukraus kiekis kraujyje, edema (patinimas dėl skysčio pertekliaus)
- dusulys, dažnas širdies plakimas, pokyčiai elektrokardiogramoje
- kalio arba magnio koncentracijos kraujyje sumažėjimas, pakitę kepenų funkcijos rodmenys, įskaitant per didelį bilirubino arba gama gliutamiltransferazės kiekį kraujyje.

Dažnos (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 10 žmonių):

- kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (trombocitų, raudonųjų ir (arba) baltųjų kraujo ląstelių), baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimas
- šaltkrėtis, svorio padidėjimas
- karščiavimas dėl infekcijos ir mažo baltųjų kraujo ląstelių kiekio, juostinės pūslelinės (*herpes zoster*) infekcija
- krūtinės skausmas, kraujavimas į plaučius, hipoksija (maža deguonies koncentracija), skysčio kaupimasis apie širdį ar plaučius, žemas kraujo spaudimas, sutrikęs širdies ritmas
- priepuolis, sąnarių ar kaulų skausmas, kraujagyslių uždegimas
- natrio ar magnio kiekio kraujyje padidėjimas, ketonai kraujyje ir šlapime (ketoacidozė), pakitę inkstų funkcijos rodmenys, inkstų funkcijos nepakankamumas
- skrandžio (pilvo) skausmas
- odos paraudimas, veido paburkimas, neryškus matymas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- plaučių infekcija, infekcija kraujyje,
- plaučių uždegimas, dėl kurio pasireiškia skausmas krūtinėje ir dusulys, širdies nepakankamumas,
- skysčių trūkumas organizme (dehidratacija), sumišimas;
- galvos smegenų liga (encefalopatija, Vernikės [*Wernicke*] encefalopatija), pasireiškianti įvairiai, įskaitant pasunkėjusį rankų ir kojų valdymą, kalbos sutrikimus ir sumišimą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Arsenic trioxide Mylan

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Negalima užšaldyti.

Praskiedus ir tuoj pat nesuvartojus, už saugojimo laiką ir sąlygas yra atsakingas Jūsų gydytojas; paprastai laikas neturi viršyti 24 valandų esant 2 °C- 8 °C temperatūrai, nebent tirpalas buvo skiedžiamas sterilioje aplinkoje.

Pastebėjus pašalinių neištirpusių dalelių ar tirpalo spalvos pokyčių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Kokia Arsenic trioxide Mylan sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra arseno trioksidas. Kiekviename koncentrato ml yra 1 mg arseno trioksido. Kiekviename 10 ml flakone yra 10 mg arseno trioksido.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio hidroksidas, vandenilio chlorido rūgštis ir injekcinis vanduo. Žr. 2 skyrių „Arsenic trioxide Mylan sudėtyje yra natrio“.

Arsenic trioxide Mylan išvaizda ir kiekis pakuotėje

Arsenic trioxide Mylan yra koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas). Jis tiekiamas stikliniuose flakonuose kaip koncentruotas skaidrus, bespalvis vandeninis tirpalas. Kiekvienoje dėžutėje yra 1 arba 10 vienkartinio vartojimo stiklinių flakonų.

Registruotojas

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

Gamintojas

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
Pfaffenrieder Straße 5
82515 Wolfratshausen
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: + 49- 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

KADANGI Arsenic trioxide Mylan SUDĖTYJE NĖRA KONSERVANTŲ, VISĄ Arsenic trioxide Mylan PARUOŠIMO IR VARTOJIMO LAIKĄ REIKIA GRIEŽTAI LAIKYTI ASEPTIKOS TAISYKLIŲ.

Arsenic trioxide Mylan skiedimas

Prieš vartojimą Arsenic trioxide Mylan reikia praskiesti.

Personalas turi būti apmokytas dirbti su arseno trioksidu ir jį skiesti bei turėti dėvėti tinkamus apsauginius drabužius.

Skiedimas: atsargiai įstatykite švirkšto adatą į flakoną ir ištraukite visą turinį. Tuomet Arsenic trioxide Mylan reikia nedelsiant praskiesti 100-250 ml gliukozės 50 mg/ml (5%) injekciniu tirpalu arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekciniu tirpalu.

Arsenic trioxide Mylan skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą kiekvieno flakono tirpalo likutį reikia išmesti laikantis nustatytų reikalavimų. Negalima saugoti nepanaudoto koncentrato vėlesniam vartojimui.

Arsenic trioxide Mylan vartojimas

Arsenic trioxide Mylan negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais ar vienu metu leisti ta pačia infuzijos sistema su kitais vaistiniais preparatais.

Arsenic trioxide Mylan į veną turi būti suleistas per 1-2 valandas. Pastebėjus vazomotorinių reakcijų, infuzija gali būti pratęsta iki 4 valandų. Centrinis venos kateteris nėra reikalingas.

Praskiestas tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis. Visus parenteriniu būdu vartojamus preparatus prieš vartojant būtina apžiūrėti norint išsiaiškinti, ar juose nėra neištirpusių dalelių ar spalvos pokyčių. Aptikus pašalinių netirpių dalelių, preparato vartoti negalima.

Praskiesto intraveniniu tirpalu Arsenic trioxide Mylan cheminės ir fizinės savybės nekinta 30 parų esant 15-25°C temperatūrai ir 30 parų esant 2-8°C temperatūrai (laikant šaldytuve). Mikrobiologiniu požiūriu, ištirpintas vaistinis preparatas turi būti nedelsiant suvartotas. Priešingu atveju už tinkamą vartoti saugojimo laiką ir sąlygas atsako vartotojas. Paprastai saugojimo laikas neturi būti ilgesnis kaip 24 valandos esant 2-8°C temperatūrai, išskyrus atvejus, kai koncentratas yra skiedžiamas kontroliuojamoje aplinkoje laikantis nustatytų aseptikos reikalavimų.

Tinkama atliekų tvarkymo procedūra

Nesuvartotą vaistinį preparatą, bet kurias medžiagas, turėjusias sąlytį su vaistiniu preparatu, ir atliekas reikia išmesti laikantis vietinių reikalavimų.