

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu zawiera 1 mg trójtlenku arsenu.
Każda 10 ml fiolka zawiera 10 mg trójtlenku arsenu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Jałowy, klarowny, bezbarwny roztwór wodny o pH od 7,5 do 8,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Arsenic trioxide Mylan jest wskazany do indukcji remisji i konsolidacji u dorosłych pacjentów z:

- nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (ang. Acute Promyelocytic Leucaemia, APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba białych krwinek $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) w skojarzeniu z kwasem all-*trans*-retynowym (ang. all-*trans*-retinoic acid, ATRA),
- nawracającą/oporną na leczenie ostrą białaczką promielocytową (APL) (wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retynoidu i chemioterapii) charakteryzującą się translokacją t (15; 17) i (lub) obecnością genu PML/RAR-alfa (ang. promyelocytic leukaemia/retinoic-acid-receptor-alpha).

Nie badano współczynnika odpowiedzi innych podtypów ostrych białaczek pochodzenia szpikowego na trójtlenek arsenu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Arsenic trioxide Mylan należy podawać pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu ostrych białaczek. Należy bezwzględnie przestrzegać specjalnych procedur monitorowania, opisanych w punkcie 4.4.

Dawkowanie

Zaleca się stosowanie takich samych dawek u dorosłych i u osób w podeszłym wieku.

Nowo zdiagnozowana ostra białaczka promielocytowa (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Schemat leczenia indukującego remisję

Arsenic trioxide Mylan należy podawać dożylnie w dawce 0,15 mg/kg mc. na dobę do uzyskania całkowitej remisji. Jeśli nie uzyskano całkowitej remisji do 60. dnia leczenia, należy przerwać podawanie.

Schemat leczenia konsolidującego

Arsenic trioxide Mylan należy podawać dożylnie w dawce 0,15 mg/kg mc. na dobę przez 5 dni w tygodniu. Leczenie należy kontynuować przez 4 tygodnie, a następnie należy je przerwać na 4 tygodnie. Łącznie należy podać 4 cykle.

Nawracająca/oporna na leczenie ostra białaczka promielocytowa (APL)

Schemat leczenia indukującego remisję

Arsenic trioxide Mylan należy podawać dożylnie w stałej dawce 0,15 mg/kg mc./dobę codziennie aż do osiągnięcia całkowitej remisji (poniżej 5% blastów obecnych w komórkowym szpiku kostnym bez śladów obecności komórek białaczkowych). Jeśli nie uzyskano całkowitej remisji do 50 dnia leczenia, należy przerwać podawanie.

Schemat leczenia konsolidującego

Leczenie konsolidujące należy rozpocząć od 3 do 4 tygodni po zakończeniu leczenia indukującego. Arsenic trioxide Mylan należy podawać dożylnie w dawce 0,15 mg/kg mc./dobę, 25 dawek przez 5 dni w tygodniu z dwudniową przerwą, powtarzanych przez 5 tygodni.

Opóźnienie podania, dostosowanie dawki i wznowienie podawania

Leczenie produktem Arsenic trioxide Mylan należy tymczasowo przerwać przed planowanym zakończeniem leczenia w momencie, gdy odnotuje się stopień toksyczności 3 lub większy wg ogólnych kryteriów toksyczności (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) uważany za prawdopodobnie związany z leczeniem produktem Arsenic trioxide Mylan. Pacjenci, u których wystąpiły reakcje uważane za związane ze stosowaniem trójtlenku arsenu mogą podjąć ponownie leczenie dopiero po ustąpieniu objawów toksyczności lub powrotu do stanu początkowego nieprawidłowości, która spowodowała przerwę. W takich przypadkach leczenie należy wznowić stosując 50% wcześniejszej dawki dobowej. Jeżeli toksyczność nie występuje ponownie w ciągu 7 dni od wznowienia leczenia przy zmniejszonej dawce, można ponownie zwiększyć dobową dawkę do 100% dawki początkowej. Pacjenci, u których ponownie wystąpiła toksyczność, muszą być wykluczeni z leczenia.

Nieprawidłowości w zapisie elektrokardiogramów (EKG), zaburzenia stężenia elektrolitów i hepatotoksyczność, patrz punkt 4.4.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania we wszystkich grupach pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i na możliwość toksycznego działania na wątrobę podczas leczenia produktem leczniczym Arsenic trioxide Mylan, należy go stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania we wszystkich grupach pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, Arsenic trioxide Mylan należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Arsenic trioxide Mylan u dzieci w wieku do 17 lat. Aktualne dane dotyczące dzieci w wieku od 5 do 16 lat przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania. Dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 5 lat nie są dostępne.

Sposób podawania

Arsenic trioxide Mylan podawać dożylnie przez 1-2 godziny. W przypadku zaobserwowania reakcji naczynioruchowych czas trwania infuzji można wydłużyć do 4 godzin. Nie jest konieczne zakładanie

cewnika do żyły centralnej. Pacjenci muszą być hospitalizowani podczas rozpoczęcia leczenia w związku z objawami choroby oraz w celu zapewnienia odpowiedniego monitorowania.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z APL z niestabilnymi objawami klinicznymi są szczególnie zagrożeni i konieczne jest u nich częstsze monitorowanie stężeń elektrolitów i glikemii oraz częstsze wykonywanie badań laboratoryjnych czynności układu krwiotwórczego, wątroby, nerek i krzepnięcia.

Zespół aktywacji leukocytów (zespół różnicowania APL)

U 27% pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL leczonych trójtlenkiem arsenu występowały objawy podobne do zespołu zwanego kwas retynowy - ostra białaczka promielocytowa (RA-APL) lub zespół różnicowania APL, charakteryzujący się gorączką, dusznością, przyrostem masy ciała, naciekami płucnymi z obecnością płynu wysiękowego w opłucnej lub osierdziu wraz z leukocytozą lub bez leukocytozy. Zespół ten może prowadzić do śmierci. U nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL leczonych trójtlenkiem arsenu i kwasem all--*trans*-retynowym (ATRA) zespół różnicowania APL obserwowano u 19% pacjentów, w tym 5 ciężkich przypadków. Przy pojawieniu się pierwszych objawów sugerujących występowanie zespołu (niewyjaśniona gorączka, duszność i(lub) przyrost masy ciała, nieprawidłowe szmery w badaniu osłuchowym klatki piersiowej lub nieprawidłowości wykryte w badaniu radiologicznym), należy tymczasowo przerwać leczenie trójtlenkiem arsenu i natychmiast rozpocząć podawanie dużej dawki steroidów (10 mg deksametazonu dożylnie dwa razy na dobę) niezależnie od liczby leukocytów i kontynuować przez przynajmniej 3 dni lub dłużej aż do zmniejszenia nasilenia objawów podmiotowych i przedmiotowych. Zaleca się jednoczesne stosowanie diuretyków, jeśli jest to klinicznie uzasadnione i (lub) konieczne. U większości pacjentów nie jest konieczne trwałe zakończenie leczenia trójtlenkiem arsenu podczas leczenia zespołu różnicowania APL. Po ustąpieniu objawów podmiotowych i przedmiotowych można ponownie rozpocząć leczenie trójtlenkiem arsenu, stosując przez pierwsze 7 dni 50% wcześniej podawanej dawki. Następnie, jeśli nie doszło do pogorszenia uprzednio obserwowanej toksyczności, można rozpocząć stosowanie trójtlenku arsenu w pełnej dawce. W przypadku nawrotu objawów, dawkę trójtlenku arsenu należy zmniejszyć do uprzednio stosowanej. Aby zapobiec wystąpieniu zespołu różnicowania APL podczas leczenia indukującego, od 1. dnia stosowania trójtlenku arsenu do zakończenia leczenia indukującego pacjentom z APL można podawać prednizon (0,5 mg/kg mc. na dobę podczas leczenia indukującego). Zaleca się, aby nie dodawać chemioterapii do leczenia steroidami, ponieważ nie ma doświadczeń w jednoczesnym podawaniu steroidów i chemioterapii trójtlenkiem arsenu podczas leczenia zespołu aktywacji leukocytów.

Doświadczenia uzyskane po wprowadzeniu do obrotu sugerują, że podobny zespół może wystąpić u pacjentów z innymi rodzajami nowotworów. Pacjentów tych należy monitorować oraz prowadzić jak opisano powyżej.

Nieprawidłowości w zapisie elektrokardiogramów (EKG)

Trójtlenek arsenu może powodować wydłużenie odstępu QT i całkowity blok przedsionkowo-komorowy. Wydłużenie QT może prowadzić do arytmii komorowej typu *torsade de pointes*, która może zakończyć się śmiercią. Wcześniejsze leczenie antracyklinami może zwiększać ryzyko wydłużenia QT. Ryzyko wystąpienia *torsade de pointes* wiąże się z zakresem wydłużenia odstępu QT, jednoczesnym podawaniem produktów leczniczych wydłużających odstęp QT (takich, jak leki przeciwarytmiczne klasy Ia i III (np. chinidyna, amiodaron, sotalol, dofetylid), leków antypsychotycznych (np. tiorydazyna), leków przeciwdepresyjnych (np. amitriptylina), niektórych makrolidów (np. erytromycyna), niektórych leków przeciwhistaminowych (np. terfenadyna i astemizol), niektórych antybiotyków chinolonowych (np. sparfloksacyna) i innych poszczególnych produktów leczniczych, o których wiadomo, że zwiększają odstęp QT (np. cyzapryd), *torsade de*

pointes w wywiadzie, istniejącym wcześniej wydłużonym odstępem QT, zastoinową niewydolnością serca, podawaniem diuretyków nie oszczędzających potasu, amfoterycyny B lub innymi stanami powodującymi wystąpienie hipokalemii lub hipomagnezemii. Podczas badań klinicznych w sytuacji nawrotu/oporności na leczenie, u 40% pacjentów leczonych trójtlenkiem arsenu wystąpił co najmniej jeden wydłużony skorygowany odstęp QT (QTc) powyżej 500 ms. Wydłużenie QTc obserwowano pomiędzy 1. a 5. tygodniem po infuzji trójtlenku arsenu, a powrót do wartości wyjściowej obserwowano pod koniec 8. tygodnia po infuzji trójtlenku arsenu. U jednego pacjenta (otrzymującego kilka produktów leczniczych jednocześnie, w tym amfoterycynę B) podczas leczenia indukującego nawrotu APL trójtlenkiem arsenu wystąpił bezobjawowy przypadek *torsade de pointes*. U 15,6% nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL leczonych trójtlenkiem arsenu jednocześnie z ATRA wystąpiło wydłużenie QTc (patrz punkt 4.8). U jednego nowo zdiagnozowanego pacjenta zakończono leczenie indukujące 3. dnia, ze względu na znaczne wydłużenie odstępu QTc i nieprawidłowe stężenia elektrolitów.

Zalecenia EKG i monitorowania elektrolitów

Przed rozpoczęciem leczenia trójtlenkiem arsenu należy wykonać EKG z 12 odprowadzeniami, badanie stężenia elektrolitów (potas, wapń i magnez) i kreatyniny w surowicy, skorygować istniejące wcześniej nieprawidłowe stężenia elektrolitów oraz - jeśli jest to możliwe - przerwać podawanie produktów leczniczych wydłużających odstęp QT. Pacjenci z czynnikami ryzyka wydłużenia QTc lub czynnikami ryzyka *torsade de pointes* powinni być monitorowani w sposób ciągły (EKG). W przypadku, gdy QTc jest większe niż 500 ms przed rozważeniem zastosowania trójtlenku arsenu, należy podjąć działania korygujące i za pomocą serii badań EKG ponownie ocenić QTc, i jeśli jest taka możliwość, skonsultować się ze specjalistą. Podczas leczenia trójtlenkiem arsenu należy utrzymywać stężenie potasu powyżej 4 mEq/l, a stężenie magnezu powyżej 1,8 mg/dl. Należy ponownie ocenić pacjentów, u których bezwzględna wartość odstępu QT >500 ms i podjąć natychmiastowe działanie w celu skorygowania jednocześnie występujących czynników ryzyka, oceniając korzyści oraz ryzyko związane z kontynuacją lub przerwaniem leczenia trójtlenkiem arsenu. Jeśli wystąpi omdlenie, pojawi się szybkie lub nieregularne bicie serca, pacjent musi być hospitalizowany i monitorowany w sposób ciągły. Należy ocenić stężenie elektrolitów w surowicy i tymczasowo - aż do spadku odstępu QTc poniżej 460 ms, skorygowania nieprawidłowych poziomów elektrolitów, niewystępowania omdleń i nieregularnego rytmu serca - przerwać leczenie trójtlenkiem arsenu. Po ustąpieniu powyższych nieprawidłowości należy ponownie rozpocząć leczenie, stosując 50% uprzednio stosowanej dawki dobowej. Jeśli w ciągu 7 dni od wznowienia leczenia, stosując zmniejszoną dawkę, nie dojdzie do ponownego wydłużenia QTc, można rozpocząć leczenie trójtlenkiem arsenu w dawce 0,11 mg/kg mc. na dobę przez drugi tydzień. Jeśli nie dojdzie do wydłużenia QTc, dawkę dobową można zwiększyć do 100% dawki początkowej. Nie ma danych dotyczących wpływu trójtlenku arsenu na odstęp QTc podczas infuzji. Podczas leczenia indukującego i konsolidującego, elektrokardiogramy należy wykonywać dwa razy w tygodniu, a w przypadku pacjentów niestabilnych klinicznie - częściej.

Hepatotoksyczność (3. stopnia lub większa)

Podczas leczenia indukującego lub konsolidującego trójtlenkiem arsenu w skojarzeniu z ATRA, u 63,2% nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL z grupy niskiego lub pośredniego ryzyka obserwowano toksyczne działanie na wątrobę 3. lub 4. stopnia (patrz punkt 4.8). Działanie toksyczne ustępowało jednak po tymczasowym odstawieniu trójtlenku arsenu lub ATRA, lub obu. Stosowanie trójtlenku arsenu należy przerwać przed planowanym zakończeniem leczenia w momencie, gdy odnotuje się 3. lub większy stopień hepatotoksyczności wg ogólnych kryteriów toksyczności Krajowego Instytutu ds. Chorób Nowotworowych (ang. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria). Jak tylko stężenie bilirubiny i (lub) aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) fosfatazy alkalicznej zmniejszy się do wartości 4-krotnie poniżej górnej granicy normy, należy ponownie rozpocząć leczenie trójtlenkiem arsenu, stosując przez pierwsze 7 dni 50% poprzedniej dawki dobowej. Następnie, w przypadku braku pogorszenia wcześniej obserwowanej toksyczności, należy stosować Trójtlenek arsenu w pełnej dawce. Jeśli hepatotoksyczność wystąpi ponownie, konieczne jest trwałe przerwanie stosowania trójtlenku arsenu.

Opóźnienie podania i modyfikowanie dawki

Stosowanie trójtlenku arsenu należy tymczasowo przerwać przed planowanym zakończeniem leczenia w momencie, gdy odnotuje się stopień toksyczności 3 lub większy wg ogólnych kryteriów toksyczności (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) uważany za prawdopodobnie związany z leczeniem trójtlenkiem arsenu (patrz punkt 4.2).

Badania laboratoryjne

Podczas fazy leczenia indukującego stężenia elektrolitów i glukozy we krwi, parametry hematologiczne, czynności wątroby, nerek i krzepnięcia należy badać u pacjentów przynajmniej dwa razy w tygodniu, a w przypadku pacjentów niestabilnych klinicznie częściej. Podczas fazy konsolidacyjnej leczenia badania takie należy wykonywać przynajmniej raz w tygodniu.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania u wszystkich grup pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, Trójtlenek arsenu należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek nie jest wystarczające do określenia czy konieczne jest dostosowanie dawkowania. Nie badano stosowania trójtlenku arsenu u pacjentów dializowanych.

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania u wszystkich grup pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i na możliwość wystąpienia toksycznego działania na wątrobę podczas leczenia trójtlenkiem arsenu, produkt leczniczy Trójtlenek arsenu należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 dotyczący hepatotoksyczności i punkt 4.8). Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie jest wystarczające do określenia czy konieczne jest dostosowanie dawkowania.

Osoby w podeszłym wieku

Istnieją ograniczone kliniczne dane dotyczące stosowania trójtlenku arsenu u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u tych pacjentów.

Hiperleukocytoza

U niektórych pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL w czasie leczenia trójtlenkiem arsenu występuje hiperleukocytoza ($\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$). Wydaje się, że nie istnieje związek pomiędzy wyjściową liczbą białych krwinek (WBC) a wystąpieniem hiperleukocytozy, jak również nie istnieje korelacja pomiędzy wyjściową liczbą WBC a maksymalnymi wartościami WBC. Hiperleukocytozy nigdy nie leczono za pomocą dodatkowej chemioterapii. Hiperleukocytoza zanikała podczas dalszego podawania trójtlenku arsenu. Wartości WBC podczas leczenia konsolidującego nie były tak duże, jak podczas leczenia indukującego i wynosiły $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$, z wyjątkiem jednego pacjenta, u którego wartość WBC podczas leczenia konsolidującego wynosiła $22 \times 10^3/\mu\text{l}$. Leukocytoza wystąpiła u dwudziestu pacjentów (50%) z nawracającą/oporną na leczenie APL, jednak u wszystkich tych pacjentów liczba WBC malała lub ulegała normalizacji do czasu remisji w obrazie szpiku i nie było konieczne stosowanie cytotoksycznej chemioterapii lub leukoferezy. U nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL z grupy niskiego lub pośredniego ryzyka, leukocytoza wystąpiła podczas leczenia indukującego u 35 z 74 (47%) pacjentów (patrz punkt 4.8). We wszystkich przypadkach zastosowano leczenie hydroksymocznikiem z dobrym rezultatem.

Pacjentom z nowo zdiagnozowaną lub nawracającą/oporną na leczenie APL, u których wystąpiła leukocytoza po rozpoczęciu leczenia, należy podać hydroksymocznik. Leczenie hydroksymocznikiem należy kontynuować, stosując ustaloną dawkę umożliwiającą utrzymanie liczby białych krwinek na poziomie $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$. Następnie należy stopniowo zmniejszać dawkę.

Tabela 1 Zalecenia dotyczące rozpoczęcia stosowania hydroksymocznika

WBC	Hydroksymocznik
10–50 x 10 ³ /μl	500 mg cztery razy na dobę
> 50 x 10 ³ /μl	1000 mg cztery razy na dobę

Rozwój drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego

Substancja czynna produktu Arsenic trioxide Mylan, czyli trójtlenek arsenu, jest rakotwórcza dla człowieka. Pacjentów należy monitorować pod kątem rozwoju drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego.

Encefalopatia

Podczas leczenia trójtlenkiem arsenu zgłaszano przypadki encefalopatii. U pacjentów z niedoborem witaminy B1 po leczeniu trójtlenkiem arsenu zgłaszano przypadki encefalopatii Wernickego. Po rozpoczęciu stosowania trójtlenku arsenu, pacjentów narażonych na ryzyko niedoboru witaminy B1 należy uważnie obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych encefalopatii. W niektórych przypadkach encefalopatia ustąpiła po zastosowaniu suplementacji witaminy B.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnej oceny interakcji farmakokinetycznych pomiędzy trójtlenkiem arsenu a innymi produktami leczniczymi.

Produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT/QTc, hipokalemię lub hipomagnezemię

Podczas leczenia trójtlenkiem arsenu można spodziewać się wydłużenia odstępu QT/QTc. Donoszono też o przypadkach *torsade de pointes* i całkowitego bloku serca. U pacjentów, którzy przyjmują lub wiadomo, że wcześniej przyjmowali produkty lecznicze powodujące hipokalemię lub hipomagnezemię, takie jak diuretyki lub amfoterycynę B, może być większe ryzyko *torsade de pointes*. Zaleca się ostrożność podczas podawania produktu Arsenic trioxide Mylan jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, które powodują wydłużenie odstępu QT/QTc, takimi jak antybiotyki makrolidowe, antypsychotyczna tiorydazyna lub produkty lecznicze powodujące wystąpienie hipokalemii lub hipomagnezemia. Dodatkowe informacje o preparatach wydłużających QT podano w punkcie 4.4.

Produkty lecznicze o potwierdzonym toksycznym działaniu na wątrobę

Podczas leczenia trójtlenkiem arsenu może wystąpić toksyczne działanie na wątrobę, należy go stosować ostrożnie jednocześnie z innymi produktami leczniczymi o potwierdzonym działaniu hepatotoksycznym (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Inne przeciwbiałaczkowe produkty lecznicze

Wpływ produktu Arsenic trioxide Mylan na skuteczność innych przeciwbiałaczkowych produktów leczniczych nie jest znany.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Ze względu na ryzyko genotoksyczności związane ze związkami arsenu (patrz punkt 5.3), kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Arsenic trioxide Mylan i przez 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Mężczyźni powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji i należy im zalecić, aby nie podejmowali prób poczęcia dziecka w trakcie otrzymywania produktu Arsenic trioxide Mylan i przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

Ciąża

W badaniach na zwierzętach wykazano, że trójtlenek arsenu ma działanie embriotoksyczne i teratogenne (patrz punkt 5.3). Nie prowadzono badań z udziałem kobiet w okresie ciąży leczonych produktem Arsenic trioxide Mylan.

Jeśli produkt jest stosowany w okresie ciąży, lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania leku, musi być poinformowana o potencjalnym szkodliwym działaniu na płód.

Karmienie piersią

Arsen przenika do mleka ludzkiego. W związku z możliwością wystąpienia poważnych działań niepożądanych u niemowląt i dzieci karmionych piersią przez pacjentki przyjmujące Arsenic trioxide Mylan, przed rozpoczęciem oraz w trakcie terapii, a także przez dwa tygodnie od otrzymania ostatniej dawki produktu Arsenic trioxide Mylan należy zaprzestać karmienia piersią.

Płodność

Nie prowadzono klinicznych i nieklinicznych badań płodności z produktem Arsenic trioxide Mylan.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Arsenic trioxide Mylan nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych związane z leczeniem działania niepożądane 3. i 4. stopnia wg skali CTC wystąpiły u 37% pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL. Do najczęściej zgłaszanych działań należy hiperglikemia, hipokaliemia, neutropenia oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT). Leukocytoza wystąpiła u 50% pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL i była odnotowana w ocenie hematologicznej.

Przypadki ciężkich działań niepożądanych były częste (1-10%) i spodziewano się ich w populacji z nawracającą/oporną na leczenie APL. Takie przypadki ciężkich działań niepożądanych, związanych z trójtlenkiem arsenu obejmowały zespół różnicowania APL (3), leukocytozę (3), wydłużenie odstępu QT (4, 1 przypadek z *torsade de pointes*), migotanie/trzepotanie przedsionków (1), hiperglikemię (2) oraz różne przypadki ciężkich działań niepożądanych związanych z krwotokiem, zakażeniami, bólem, biegunką i nudnościami.

Zwykle, pojawiające się w związku z leczeniem działania niepożądane miały tendencję do zanikania wraz z upływem czasu u pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL, co prawdopodobnie można tłumaczyć łagodzeniem choroby podstawowej. Pacjenci wykazywali tendencję do lepszego tolerowania leczenia konsolidującego i podtrzymującego, niż leczenia indukującego. Prawdopodobnie wynika to z mylenia działań niepożądanych z niekontrolowanym rozwojem choroby na początku leczenia i jednoczesnym podawaniem wielu produktów leczniczych koniecznych dla opanowania objawów i choroby.

W wielośrodkowym badaniu równoważności (ang. non-inferiority) III fazy porównującym stosowanie kwasu all-*trans*-retynowego (ATRA) jednocześnie z chemioterapią do ATRA jednocześnie z trójtlenkiem arsenu u nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL z grupy niskiego lub pośredniego ryzyka (badanie APL0406; patrz punkt 5.1) u pacjentów leczonych trójtlenkiem arsenu obserwowano ciężkie działania niepożądane, w tym hepatotoksyczność, małopłytkowość, neutropenię i wydłużenie odstępu QTc.

Tabularyczny wykaz działań niepożądanych

Zaobserwowano następujące działania niepożądane w badaniu APL0406 u nowo zdiagnozowanych pacjentów w badaniach klinicznych i (lub) po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL. Wymienione w tabeli 2 poniżej działania niepożądane podane są wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania w badaniach klinicznych trójtlenku arsenu u 52 pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL. Częstość działań niepożądanych podano jako: (bardzo często $\geq 1/10$), (często $\geq 1/100$ do $< 1/10$), (niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2

	Wszystkie stopnie	Stopień ≥ 3
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Półpasiec (<i>Herpes zoster</i>)	Często	Nieznana
Posocznica	Nieznana	Nieznana
Zapalenie płuc	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Neutropenia z gorączką	Często	Często
Leukocytoza	Często	Często
Neutropenia	Często	Często
Pancytopenia	Często	Często
Trombocytopenia	Często	Często
Niedokrwistość	Często	Nieznana
Leukopenia	Nieznana	Nieznana
Limfopenia	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Hiperglikemia	Bardzo często	Bardzo często
Hipokaliemia	Bardzo często	Bardzo często
Hipomagnezemia	Bardzo często	Często
Hipernatremia	Często	Często
Kwasica ketonowa	Często	Często
Hipermagnezemia	Często	Nieznana
Odwodnienie	Nieznana	Nieznana
Zatrzymanie płynów	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia psychiczne		
Stan splątania	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego		
Parestezje	Bardzo często	Często
Zawroty głowy	Bardzo często	Nieznana
Ból głowy	Bardzo często	Nieznana
Drgawki	Często	Nieznana
Encefalopatia, encefalopatia Wernickego	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia oka		
Nieostre widzenie	Często	Nieznana
Zaburzenia serca		
Tachykardia	Bardzo często	Często
Wysiłek osierdziowy	Często	Często
Ekstrasystolia komorowa	Często	Nieznana
Niewydolność serca	Nieznana	Nieznana
Tachykardia komorowa	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe		
Zapalenie naczyń	Często	Często
Niedociśnienie	Często	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Zespół różnicowania	Bardzo często	Bardzo często
Duszność	Bardzo często	Często
Niedotlenienie tkanek	Często	Często
Wysiłek opłucnowy	Często	Często
Ból związany z zapaleniem opłucnej	Często	Często
Krwawienia płucne	Często	Często
Nietypowe zapalenia płuc	Nieznana	Nieznana

Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka	Bardzo często	Często
Wymioty	Bardzo często	Nieznana
Nudności	Bardzo często	Nieznana
Ból brzucha	Często	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Świąd	Bardzo często	Nieznana
Wysypka	Bardzo często	Nieznana
Rumień	Często	Często
Obrzęk twarzy	Często	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Ból mięśni	Bardzo często	Często
Ból stawów	Często	Często
Ból kości	Często	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Niewydolność nerek	Często	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Gorączka	Bardzo często	Często
Ból	Bardzo często	Często
Zmęczenie Obrzęk	Bardzo często	Nieznana
Ból w klatce piersiowej	Bardzo często	Nieznana
Dreszcze	Często	Często
	Często	Nieznana
Badania diagnostyczne		
Zwiększenie aktywności ALAT	Bardzo często	Często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej -AspAT	Bardzo często	Często
Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG	Bardzo często	Często
Hiperbilirubinemia	Często	Często
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Często	Nieznana*
Zwiększenie masy ciała		Nieznana
Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy*		Nieznana*

*W badaniu CALGB C9710 zgłoszono 2 przypadki zwiększenia aktywności GGT stopnia ≥ 3 na 200 pacjentów otrzymujących cykle konsolidacyjne trójtlenku arsenu (cykl 1 i cykl 2), natomiast w grupie kontrolnej nie zgłoszono żadnego przypadku.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół różnicowania

Podczas leczenia trójtlenkiem arsenu u 14 z 52 pacjentów biorących udział w badaniach APL w sytuacji nawrotu wystąpił co najmniej jeden objaw zespołu różnicowania APL, charakteryzującego się gorączką, dusznością, zwiększeniem masy ciała, naciekami płucnymi i obecnością płynu wysiękowego w opłucnej lub osierdziu, z leukocytozą lub bez leukocytozy (patrz punkt 4.4). Podczas leczenia indukującego u dwudziestu siedmiu pacjentów wystąpiła leukocytoza ($WBC \geq 10 \times 10^3/\mu l$), u 4 z nich wartości przekraczały $100\,000/\mu l$. Pomiar wyjściowy liczby białych krwinek (WBC) nie korelowały z rozwojem leukocytozy podczas badania, a wartości WBC podczas leczenia konsolidującego nie były tak wysokie, jak podczas leczenia indukującego. Podczas tych badań leukocytozy nie leczono chemioterapią. Produkty lecznicze stosowane do zmniejszenia liczby białych krwinek często nasilają toksyczność związaną z leukocytozą i żadne standardowe podejście nie było skuteczne. Jeden pacjent leczony w ramach programu zezwalającego na użycie produktu leczniczego przed jego zarejestrowaniem (tzw. compassionate use) zmarł z powodu udaru niedokrwiennego mózgu. Miało to związek z leukocytozą, która wystąpiła po leczeniu chemoterapeutycznymi produktami leczniczymi zastosowanymi w celu zmniejszenia liczby WBC. Zalecanym podejściem jest obserwacja, a interwencję stosuje się jedynie w wybranych przypadkach.

Wskaźnik śmiertelności w sytuacji nawrotu w badaniach zasadniczych w związku z krwotokiem, któremu towarzyszy rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC) był bardzo częsty (>10%). Było to zgodne z wcześniejszymi doniesieniami o śmiertelności w piśmiennictwie.

Zespół różnicowania obserwowano u 19% pacjentów, w tym 5 ciężkich przypadków, z nowo zdiagnozowaną APL z niskim lub pośrednim ryzykiem.

W doniesieniach porejestacyjnych, zespół różnicowania, podobnie jak zespół kwasu retynowego, występował również w leczeniu trójtlenkiem arsenu nowotworów złośliwych innych niż ostra białaczka promielocytowa.

Wydłużenie odstępu QT

Trójtlenek arsenu może powodować wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4). Wydłużenie QT może prowadzić do arytmii komorowej typu *torsade de pointes*, która może zakończyć się śmiercią. Ryzyko *torsade de pointes* wiąże się z zakresem wydłużenia odstępu QT, jednoczesnym podawaniem produktów leczniczych wydłużających odstępek QT, *torsade de pointes* w wywiadzie, istniejącym wcześniej wydłużeniem odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, podawaniem diuretyków nie oszczędzających potasu lub innymi stanami powodującymi wystąpienie hipokaliemii lub hipomagnezemu. U jednej pacjentki (otrzymującej kilka produktów leczniczych jednocześnie, w tym amfoterycynę B) wystąpił bezobjawowy przypadek *torsade de pointes* podczas leczenia indukującego nawrotu APL trójtlenkiem arsenu. Pacjentka przeszła do fazy leczenia konsolidującego bez dalszych objawów wydłużenia odstępu QT.

Wydłużenie QTc obserwowano u 15,6% pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL z niskim lub pośrednim ryzykiem. U jednego nowo zdiagnozowanego pacjenta zakończono leczenie indukujące 3. dnia ze względu na znaczne wydłużenie odstępu QTc i nieprawidłowe stężenia elektrolitów.

Neuropatia obwodowa

Neuropatia obwodowa charakteryzująca się parestezją/zaburzeniem czucia jest częstym i dobrze poznany wynikiem działania arsenu obecnego w otoczeniu. Jedynie dwóch pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL wcześniej przerwało leczenie w związku z tym działaniem niepożądanym, a jednemu z nich w kolejnym protokole podano trójtlenek arsenu. U 44% pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL wystąpiły objawy, które mogły się wiązać z neuropatią. W większości objawy miały charakter łagodny do umiarkowanego i były odwracalne po przerwaniu leczenia trójtlenkiem arsenu.

Hepatotoksyczność (3.-4. stopnia)

Podczas leczenia indukującego lub konsolidującego trójtlenkiem arsenu w skojarzeniu z ATRA, u 63,2% nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL z grupy niskiego lub pośredniego ryzyka obserwowano toksyczne działanie na wątrobę 3. lub 4. stopnia. Działanie toksyczne ustępowało jednak po tymczasowym odstawieniu trójtlenku arsenu, lub obu (patrz punkt 4.4).

Toksyczność hematologiczna i działanie toksyczne na układ pokarmowy

U nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL z grupy niskiego lub pośredniego ryzyka obserwowano przypadki toksycznego działania na układ pokarmowy, neutropenii 3. lub 4. stopnia i małopłytkowości 3. lub 4. stopnia, ale występowały one 2,2 razy rzadziej u pacjentów leczonych trójtlenkiem arsenu w skojarzeniu z ATRA niż u pacjentów leczonych ATRA i chemioterapią.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Jeśli objawy sugerują wystąpienie ostrej toksyczności arsenu (np. konwulsje, osłabienie mięśni i splątanie) należy natychmiast przerwać podawanie trójtlenku arsenu i można rozważyć włączenie terapii chelatującej penicylaminą w dawce ≤ 1 g na dobę. Czas leczenia penicylaminą należy oszacować, biorąc pod uwagę wartości związków arsenu w moczu w badaniach diagnostycznych. W przypadku pacjentów, którzy nie mogą przyjmować produktów leczniczych doustnie, można rozważyć podawanie domięśniowe dimerkaprołu w dawce 3 mg/kg mc. co 4 godziny, aż do ustąpienia toksyczności bezpośrednio zagrażającej życiu. Następnie można podać doustnie penicylaminę w dawce ≤ 1 g na dobę. W przypadku koagulopatii zaleca się doustne podawanie jako środka chelatującego kwasu dimerkaptobursztynowego (DMSA, inaczej: succimer) 10 mg/kg mc. lub 350 mg/m² pc. co 8 godzin przez 5 dni, a następnie co 12 godzin przez 2 tygodnie. W przypadku pacjentów z ciężkim, ostrym przedawkowaniem arsenu należy rozważyć zastosowanie dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX27

Mechanizm działania

Mechanizm działania trójtlenku arsenu nie został jeszcze całkowicie poznany. Trójtlenek arsenu powoduje zmiany morfologiczne i fragmentację kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) charakterystyczne dla apoptozy w ludzkich komórkach białaczki promielocytowej NB4 *in vitro*. Ponadto trójtlenek arsenu powoduje uszkodzenie lub degradację białka syntezy białaczki promielocytowej/receptora alfa kwasu retynowego (PML/RAR-alfa).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nowo zdiagnozowani pacjenci z APL z grupy ryzyka innego niż wysokie

Stosowanie trójtlenku arsenu badano u 77 nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL z grupy niskiego lub pośredniego ryzyka w kontrolowanym, randomizowanym badaniu klinicznym równoważności (ang. non-inferiority) III fazy porównującym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trójtlenku arsenu jednocześnie z kwasem all-*trans*-retynowym (ATRA) oraz ATRA jednocześnie z chemioterapią (np. idarubicyna i mitoksantron) (badanie APL0406). Do badania włączono pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL potwierdzoną obecnością t(15; 17) lub PML-RAR α na podstawie RT-PCR lub drobnoziarnistego rozmieszczenia ciałek jądrowych PML w komórkach białaczkowych. Nie są dostępne dane dotyczące pacjentów z wariantami translokacji jak t(11;17) (PLZF/RAR α). Z badania wykluczono pacjentów z istotnymi zaburzeniami rytmu serca, nieprawidłowościami w zapisie EKG (wrodzony zespół wydłużonego QT, istotna tachykardia komorowa lub przedsionkowa występująca obecnie lub w wywiadzie, istotna klinicznie bradykardia spoczynkowa (<50 uderzeń na minutę), QTc >450 ms w badaniu przesiewowym EKG, blok prawej odnogi pęczka Hisa z blokiem przedniej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa, blok dwugałęziowy) lub neuropatią. Pacjenci w grupie leczenia ATRA z trójtlenkiem arsenu otrzymywali ATRA doustnie w dawce 45 mg/m²pc. na dobę i trójtlenek arsenu dożylnie w dawce 0,15 mg/kg mc. na dobę do uzyskania całkowitej remisji (CR). W okresie konsolidacji, ATRA podawano w takiej samej dawce przez 2 tygodnie, po których następowały 2 tygodnie przerwy. Łącznie podawano 7 cykli. Trójtlenek arsenu podawano w takiej samej dawce, 5 dni w tygodniu przez 4 tygodnie, po których następowały 4 tygodnie przerwy. Łącznie podawano 4 cykle. Pacjenci w grupie leczenia ATRA jednocześnie z chemioterapią otrzymywali idarubicynę dożylnie w dawce 12 mg/m²pc. dnia 2, 4, 6 i 8 oraz ATRA doustnie w dawce 45 mg/m²pc. na dobę do uzyskania CR. W okresie konsolidacji, pacjenci otrzymywali idarubicynę w dawce 5 mg/m²pc. od 1. do 4. dnia i ATRA w dawce 45 mg/m²pc. na dobę przez 15 dni, następnie podawano mitoksantron dożylnie w dawce 10 mg/m²pc. od 1. do 5. dnia i ponownie ATRA w dawce 45 mg/m²pc. na dobę przez 15 dni oraz na koniec pojedynczą dawkę idarubicyny 12 mg/m²pc. i ATRA w dawce 45 mg/m²pc. na dobę przez 15 dni. Każdy cykl konsolidacji rozpoczynano w

momencie przywrócenia prawidłowych wartości hematologicznych po poprzednim cyklu, co zdefiniowano jako bezwzględną liczbę neutrofilii $>1,5 \times 10^9/l$ i płytek krwi $>100 \times 10^9/l$. Pacjenci w grupie leczenia ATRA jednocześnie z chemoterapią otrzymywali również leczenie podtrzymujące przez maksymalnie 2 lata, w tym 6-merkaptopurynę doustnie w dawce 50 mg/m²pc. na dobę, metotreksat domięśniowo w dawce 15 mg/m²pc. na tydzień i ATRA w dawce 45 mg/m²pc. na dobę przez 15 dni co 3 miesiące.

Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w tabeli 3 poniżej:

Tabela 3

Punkt końcowy	ATRA + trójtlenek arsenu (n = 77) [%]	ATRA + chemoterapia (n = 79) [%]	Przedział ufności (CI)	P-wartość
2-letni okres bez zdarzeń (ang event-free survival, EFS)	97	86	95% CI dla różnicy, 2-22 punkty procentowe	p<0,001 dla równoważności p = 0,02 dla przewagi ATRA + trójtlenek arsenu
Całkowita remisja hematologiczna (ang. hematologic complete remission, HCR)	100	95		p = 0,12
2-letni czas przeżycia(ang. overall survival, OS)	99	91		p = 0,02
2-letni czas przeżycia wolnego od choroby (ang. disease-free survival, DFS)	97	90		p = 0,11
Skumulowany odsetek nawrotów w ciągu 2 lat (ang. cumulative incidence of relapse, CIR)	1	6		p = 0,24

APL = ostra białaczka promielocytowa; ATRA = kwas all-*trans*-retynowy

Nawracająca/oporna na leczenie APL

Stosowanie trójtlenku arsenu badano na 52 pacjentach z APL, leczonych wcześniej antracykliną i retynoidami w dwóch badaniach otwartych, jednoramiennych, bez grupy kontrolnej. Jedno badanie było badaniem klinicznym prowadzonym przez pojedynczego badacza (n=12), natomiast drugie było badaniem wieloośrodkowym prowadzonym w 9 ośrodkach (n=40). Podczas pierwszego badania pacjenci otrzymywali medianę dawki wynoszącą 0,16 mg/kg/dobę trójtlenku arsenu (zakres od 0,06 do 0,20 mg/kg mc./dobę), natomiast pacjenci w badaniu wieloośrodkowym otrzymywali stałą dawkę 0,15 mg/kg mc./dobę. trójtlenku arsenu podawano dożylnie przez 1 do 2 godzin, do osiągnięcia braku obecności komórek białaczkowych w szpiku kostnym, maksymalnie przez 60 dni. Leczenie konsolidujące kontynuowano u pacjentów z całkowitą remisją, podając dodatkowe 25 dawek trójtlenku arsenu w ciągu 5 tygodni. Leczenie konsolidujące rozpoczęto 6 tygodni (zakres 3-8) po leczeniu indukującym w badaniu jednoośrodkowym i 4 tygodnie (zakres 3-6) po leczeniu

indukującym w badaniu wieloośrodkowym. Określono, że całkowita remisja (CR) jest wtedy, gdy nie ma widocznych komórek białaczkowych w szpiku kostnym oraz wystąpiła poprawa płytek i białych krwinek we krwi obwodowej.

U pacjentów uczestniczących w badaniu jednoośrodkowym nawroty występowały po 1-6 wcześniejszych terapiach, a u 2 pacjentów wystąpił nawrót po transplantacji komórek macierzystych. U pacjentów uczestniczących w badaniu wieloośrodkowym nawroty występowały po 1-4 wcześniejszych terapiach, a u 5 pacjentów wystąpił nawrót po transplantacji komórek macierzystych. Mediana wieku w badaniu jednoośrodkowym wynosiła 33 lata (zakres od 9 do 75 lat). Mediana wieku w badaniu wieloośrodkowym wynosiła 40 lata (zakres od 5 do 73 lat).

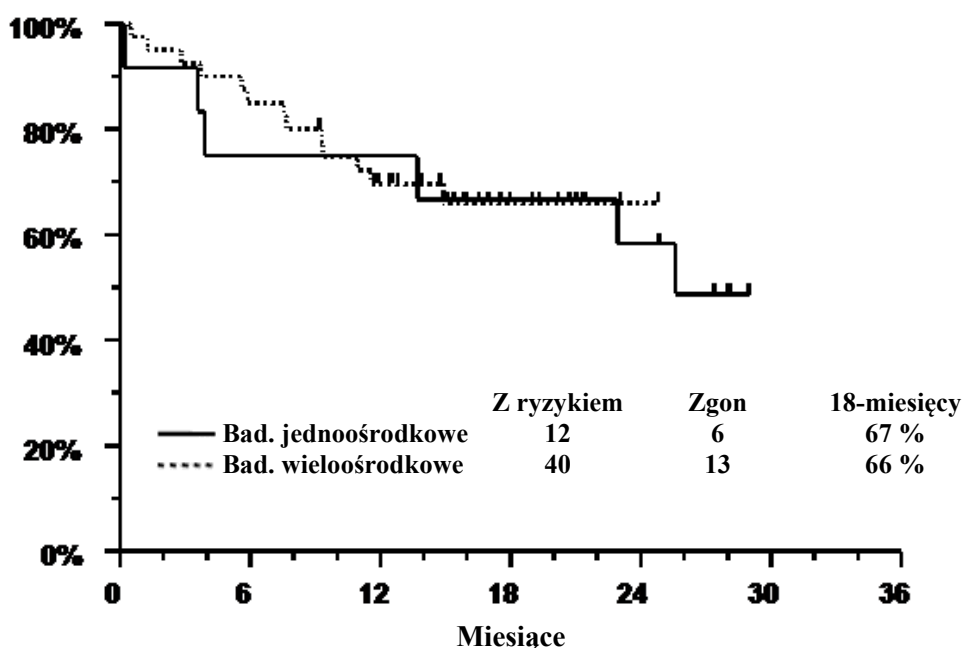
Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4

	Badanie jednoośrodkowe N=12	Badanie wieloośrodkowe N=40
Dawka trójtlenku arsenu, mg/kg mc. na dobę (mediana, zakres)	0,16 (0,06 - 0,20)	0,15
Całkowita remisja (CR)	11 (92%)	34 (85%)
Czas do remisji szpiku kostnego (mediana)	32 dni	35 dni
Czas do CR remisji (mediana)	54 dni	59 dni
18-miesięczny okres przeżycia	67%	66%

W badaniu jednoośrodkowym uczestniczyło dwoje dzieci (<18 lat), u obu uzyskano całkowitą remisję (CR). W badaniu wieloośrodkowym uczestniczyło pięcioro dzieci (<18 lat), u 3 z nich uzyskano całkowitą remisję CR. Nie leczono dzieci poniżej 5 lat.

Podczas kontynuacji leczenia po leczeniu konsolidującym 7 pacjentów z badania jednoośrodkowego oraz 18 pacjentów z badania wieloośrodkowego otrzymało leczenie podtrzymujące trójtlenkiem arsenu. Po zakończeniu leczenia trójtlenkiem arsenu trzem pacjentom z badania jednoośrodkowego oraz 15 pacjentom z badania wieloośrodkowego przeszczepiono komórki macierzyste. Średni czas całkowitej remisji (CR) wg. Kaplana-Meiera w badaniu jednoośrodkowym wyniósł 14 miesięcy i nie został osiągnięty w badaniu wieloośrodkowym. Podczas ostatniej kontroli 6 z 12 pacjentów w badaniu jednoośrodkowym pozostawało przy życiu, przy obserwacji wynoszącej średnio 28 miesięcy (zakres od 25 do 29). W badaniu wieloośrodkowym 27 z 40 pacjentów pozostawało przy życiu przy obserwacji wynoszącej średnio 16 miesięcy (zakres od 9 do 25). Oceny przeżycia 18 miesięcy wg Kaplan-Meiera dla każdego badania przedstawiono poniżej.



Cytogenetyczne potwierdzenie konwersji do normalnego genotypu i stwierdzenie konwersji PML/RAR α odwrotnej transkryptazy - reakcji łańcuchowej polimerazy (RT-PCR) do normalnej przedstawiono w poniższej tabeli 5.

Odpowiedź cytogenetyczna po przeprowadzeniu leczenia produktem Arsenic trioxide Mylan

Tabela 5

	Badanie pilotażowe jednośrodkowe N z CR = 11	Badanie wielośrodkowe N z CR = 34
Standardowe badania cytogenetyczne [t(15;17)]		
Brak	8 (73%)	31 (91%)
Obecne	1 (9%)	0%
Brak oceny	2 (18%)	3 (9%)
RT-PCR dla PML/RAR α		
Ujemne	8 (73%)	27 (79%)
Dodatnie	3 (27%)	4 (12%)
Brak oceny	0	3 (9%)

Odpowiedź obserwowano we wszystkich badanych grupach wiekowych, w zakresie od 6 do 75 lat. Odsetek odpowiedzi był podobny dla obu płci. Nie ma doświadczeń dotyczących działania trójtlenku arsenu na wariant APL z translokacjami chromosomowymi t (11;17) i t (5;17).

Dzieci i młodzież

Dane kliniczne dotyczące stosowania trójtlenku arsenu u dzieci są ograniczone. Spośród 7 pacjentów w wieku poniżej 18 lat (zakres od 5 do 16 lat) trójtlenkiem arsenu w zalecanej dawce 0,15 mg/kg mc./dobę, pełną odpowiedź osiągnięto u 5 pacjentów (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nieorganiczna, liofilizowana postać trójtlenku arsenu po umieszczeniu w roztworze natychmiast hydrolizuje do kwasu arsenawego (As^{III}). As^{III} jest aktywną farmakologicznie formą trójtlenku arsenu.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji (V_d) dla trójwartościowego arsenu jest duża (>400 l) wskazując na znaczną dystrybucję do tkanek z nieistotnym stopniem wiązania białka. Objętość dystrybucji zależy również od masy ciała i zwiększa się wraz ze zwiększeniem ciężaru ciała. Arsen jest magazynowany głównie w wątrobie, nerkach, sercu, i w mniejszej ilości w płucach, włosach i paznokciach.

Metabolizm

Metabolizm trójtlenku arsenu obejmuje utlenianie kwasu arsenawego (As^{III}), składnika aktywnego trójtlenku arsenu, do kwasu arsenowego (As^V), jak również metylację przez metylotransferazę do kwasu monometyloarsenowego (MMA^V) i kwasu dimetyloarsenowego (DMA^V), głównie w wątrobie. Te pięciowartościowe metabolity MMA^V i DMA^V pojawiają się w osoczu powoli (w przybliżeniu 10- 24 godzin po pierwszym podaniu trójtlenku arsenu), ale w wyniku ich dłuższego okresu półtrwania, kumulują się bardziej po wielokrotnych dawkach niż arsen trójwartościowy. Wielkość kumulacji tych metabolitów zależy od sposobu dawkowania. W przybliżeniu, kumulacja jest od 1,4- do 8-krotna po podaniu dawki wielokrotnej w porównaniu do dawki pojedynczej. As^V jest obecny w osoczu tylko w stosunkowo małych ilościach.

Badania enzymatyczne *in vitro* na mikrosomach z ludzkich komórek wątrobowych wykazały, że trójtlenek arsenu nie działa hamująco na substraty głównych enzymów cytochromu P450, takich jak 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Nie przewiduje się, aby substancje będące substratami dla tych enzymów cytochromu P450 powodowały interakcje z produktem Arsenic trioxide Mylan.

Eliminacja

Około 15% z podanej dawki produktu Arsenic trioxide Mylan jest wydalane z moczem w postaci niezmiennego As^{III} . Metylowane metabolity As^{III} (MMA^V , DMA^V) są głównie wydalane z moczem. Stężenie As^{III} z maksymalnego stężenia w osoczu zmniejsza się dwufazowo ze średnim okresem półtrwania końcowego wydalania 10 do 14 godzin. Klirens całkowity As^{III} po podaniu dawki pojedynczej w zakresie 7-32 mg (0,15 mg/kg mc.) wynosi 49 l/godz. a klirens nerkowy 9 l/godz. Klirens nie zależy ani od masy ciała pacjenta ani od większego zakresu dawki badanej. Szacowana średnia okresu półtrwania całkowitego wydalania metabolitów MMA^V i DMA^V wynosi odpowiednio 32 godziny i 70 godzin.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Klirens osoczowy As^{III} nie zmieniał się u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30- 49 ml/min). Klirens osoczowy As^{III} u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) był 40% mniejszy w porównaniu do pacjentów z prawidłową funkcją nerek (patrz punkt 4.4).

Ekspozycja ogólnoustrojowa na MMA^V i DMA^V zwiększa się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek; kliniczne konsekwencje tej tendencji nie są znane, ale nie stwierdzono zwiększonej toksyczności.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dane farmakokinetyczne uzyskane od pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby wskazują, że As^{III} lub As^V nie kumulują się po infuzjach dwa razy w ciągu tygodnia. Nie obserwowano żadnej wyraźnej tendencji zwiększania się ekspozycji organizmu na As^{III} , As^V , MMA^V lub DMA^V wraz ze zwiększaniem upośledzenia czynności wątroby, jak oszacowano przez ocenę pola powierzchni pod krzywą AUC normalizowanego dawką (na mg dawki)

Liniowość lub nieliniowość

W całkowitym zakresie dawki pojedynczej 7 mg do 32 mg (podawanej 0,15 mg/kg mc.), ekspozycja organizmu (AUC, obszar pod krzywą) jest liniowa. Spadek maksymalnego stężenia trójwartościowego arsenu w osoczu następuje dwufazowo i charakteryzuje się początkową szybką fazą dystrybucji, po której następuje wolniejsza faza końcowego wydalania. Po podaniu w dawce 0,15 mg/kg mc. na dobę (n=6) lub dwa razy w tygodniu (n=3), obserwowano w przybliżeniu dwukrotną kumulację As^{III} w

porównaniu do pojedynczej infuzji. Kumulacja ta była nieco większa niż spodziewana oparta na wynikach zastosowania pojedynczej dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ograniczone badania wpływu toksyczności trójtlenku arsenu na układ rozrodczy u zwierząt wskazują na działanie embriotoksyczne i teratogenne (uszkodzenia cewy nerwowej, wrodzony brak oczu i mikroftalmia) po podawaniu 1-10 krotnej zalecanej dawki klinicznej (mg/m^2 pc.). Nie prowadzono badań płodności z udziałem produktu Arsenic trioxide Mylan. Związki arsenu wywołują zaburzenia chromosomów i transformacje morfologiczne komórek ssaków w badaniach *in vitro* i *in vivo*. Nie przeprowadzono żadnych oficjalnych badań działania rakotwórczego trójtlenku arsenu. Niemniej jednak trójtlenek arsenu i inne nieorganiczne związki arsenu uważa się za rakotwórcze dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek
Kwas solny (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiołka

3 lata

Po pierwszym otwarciu

Produkt należy zużyć natychmiast

Po rozcieńczeniu

Produkt Arsenic trioxide Mylan jest stabilny chemicznie i fizycznie przez 30 dni w temperaturze 15°C - 25°C oraz przez 30 dni w temperaturze 2°C - 8°C . Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie jest zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres oraz warunki przechowywania leku przed zastosowaniem. Zwykle nie powinien być przechowywany dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C , jeśli rozcieńczenie nie zostało wykonane w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiołka z przezroczystego szkła typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym wieczkiem typu "flip-off", zawierająca 10 ml koncentratu. Opakowanie zawiera od 1 do 10 fiołek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie produktu Arsenic trioxide Mylan

Należy ściśle przestrzegać zasad postępowania aseptycznego podczas przygotowania produktu Arsenic trioxide Mylan, ponieważ nie zawiera on środków konserwujących.

Niezwłocznie po pobraniu z fiolki, produkt Arsenic trioxide Mylan należy rozcieńczyć w 100 ml do 250 ml roztworu glukozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5%) lub roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%).

Produktu Arsenic trioxide Mylan nie wolno mieszać, ani podawać jednocześnie w tym samym zestawie do infuzji dożylniej z innymi produktami leczniczymi.

Rozcieńczony roztwór musi być klarowny i bezbarwny. Przed podaniem wszystkie roztwory podawane parenteralnie należy obejrzeć pod kątem obecności cząstek stałych i odbarwień. Nie stosować leku, jeżeli obecne są cząstki stałe.

Procedura prawidłowego usuwania

Produkt Arsenic trioxide Mylan jest przeznaczony do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki każdej fiolki należy odpowiednio usunąć. Nie należy zachowywać niezużytych resztek produktu w celu późniejszego podania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego, przedmioty, które miały kontakt z produktem, lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 kwietnia 2020
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
Pfaffenrieder Straße 5
82515 Wolfratshausen
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
trójtlenek arsenu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml koncentratu zawiera 1 mg trójtlenku arsenu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu wodorotlenek, kwas solny (do dostosowania pH), woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiołka
10 fiołek

10 mg/10 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylne po rozcieńczeniu
Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny: zachować ostrożność.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):
Zapoznać się z treścią ulotki dotyczącą okresu przechowywania rozcieńczonego produktu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1427/001 1 fiołka
EU/1/20/1427/002 10 fiołek

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml, koncentrat jałowy

trójtlenek arsenu

Podanie iv. po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

10 mg/10 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji trójtlenek arsenu

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Arsenic trioxide Mylan i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Arsenic trioxide Mylan
3. Jak podaje się lek Arsenic trioxide Mylan
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Arsenic trioxide Mylan
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Arsenic trioxide Mylan i w jakim celu się go stosuje

Lek Arsenic trioxide Mylan stosuje się u pacjentów dorosłych z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem oraz u pacjentów dorosłych w przypadku braku odpowiedzi na inne terapie. APL jest unikalnym typem białaczki szpikowej, w której występują nieprawidłowe białe krwinki oraz nieprawidłowe krwawienie i pojawianie się siniaków.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Arsenic trioxide Mylan

Lek Arsenic trioxide Mylan należy podawać pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu ostrych białaczek.

Kiedy nie podawać leku Arsenic trioxide Mylan

Jeśli pacjent ma uczulenie na trójtlenek arsenu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed otrzymaniem leku Arsenic trioxide Mylan należy koniecznie omówić to z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli:

- u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek,
- pacjent ma jakiegokolwiek problemy z wątrobą.

Lekarz zastosuje następujące środki ostrożności:

- Przed podaniem pierwszej dawki leku Arsenic trioxide Mylan przeprowadzone zostanie badanie stężenia potasu, magnezu, wapnia i kreatyniny we krwi.
- Przed podaniem pierwszej dawki należy wykonać elektryczny zapis czynności serca (elektrokardiogram, EKG).
- Podczas leczenia lekiem Arsenic trioxide Mylan pacjent powinien mieć powtarzane badania krwi (potas, magnez, wapń, czynność wątroby).
- Ponadto dwa razy w tygodniu pacjent powinien mieć robione elektrokardiogramy.

- U pacjenta z ryzykiem wystąpienia określonego typu zaburzeń rytmu serca (np. *torsade de pointes* lub wydłużenie QTc) akcja serca będzie monitorowana w trybie ciągłym.
- Lekarz może monitorować stan zdrowia pacjenta w trakcie i po zakończeniu leczenia, ponieważ substancja czynna leku Arsenic trioxide Mylan, czyli trójtlenek arsenu, może powodować powstanie innych nowotworów. Podczas każdej wizyty lekarskiej należy zgłaszać wszelkie nowe lub nietypowe objawy lub okoliczności.
- Kontrola czynności poznawczych i sprawności ruchowej, jeśli pacjent jest narażony na ryzyko niedoboru witaminy B1.

Dzieci i młodzież

Lek Arsenic trioxide Mylan nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Arsenic trioxide Mylan a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

W szczególności należy poinformować lekarza

- o wszystkich przyjmowanych lekach, które mogą spowodować zmianę rytmu pracy serca. Leki te obejmują:
 - niektóre rodzaje leków przeciwaritmicznych (stosowanych w leczeniu nieregularnego bicia serca, np. chinidyna, amiodaron, sotalol lub dofetylid)
 - leki stosowane w leczeniu psychozy (utrata kontaktu z rzeczywistością np. tiorydazyna)
 - leki stosowane w leczeniu depresji (np. amitryptylina)
 - niektóre rodzaje leków stosowanych w leczeniu zakażeń bakteryjnych (np. erytromycyna i sparfloksacyna)
 - niektóre leki stosowane w leczeniu alergii, takich jak katar sienny, nazywane lekami przeciwhistaminowymi (np. terfenadyna i astemizol)
 - jakiegokolwiek leki powodujące zmniejszenie stężenia magnezu lub potasu we krwi (np. amfoterycyna B)
 - cyzapryd (lek stosowany do łagodzenia niektórych dolegliwości żołądkowych). Działanie tych leków na pracę serca może się pogorszyć w związku ze stosowaniem leku Arsenic trioxide Mylan. Należy pamiętać o poinformowaniu lekarza o wszystkich przyjmowanych lekach.
- jeśli pacjent aktualnie przyjmuje lub ostatnio przyjmował leki, które mogą wpływać na czynność wątroby. W przypadku wątpliwości należy pokazać butelkę lub opakowanie lekarzowi.

Stosowanie leku Arsenic trioxide Mylan z jedzeniem i pićm

Nie ma żadnych ograniczeń dotyczących jedzenia i picia podczas przyjmowania leku Arsenic trioxide Mylan.

Ciąża

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Lek Arsenic trioxide Mylan przyjmowany przez kobiety w ciąży może być szkodliwy dla płodu.

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, podczas leczenia lekiem Arsenic trioxide Mylan i przez 6 miesięcy po jego zakończeniu musi stosować skuteczną antykoncepcję.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub zaszła w ciążę podczas leczenia lekiem Arsenic trioxide Mylan należy poradzić się lekarza.

Mężczyźni również powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji i należy im zalecić, aby nie podejmowali prób poczęcia dziecka w trakcie otrzymywania leku Arsenic trioxide Mylan i przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

Karmienie piersią

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Arsen zawarty w leku Arsenic trioxide Mylan przenika do mleka matki karmiącej. Ponieważ lek Arsenic trioxide Mylan może wyrządzić szkodę karmionym niemowlętom, nie należy karmić piersią podczas przyjmowania i przez dwa tygodnie od otrzymania ostatniej dawki leku Arsenic trioxide Mylan.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Przewiduje się, że lek Arsenic trioxide Mylan nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jeśli po wstrzyknięciu leku Arsenic trioxide Mylan pacjent odczuwa dyskomfort lub pogorszyło się jego samopoczucie, należy odczekać do ustąpienia objawów przed prowadzeniem pojazdu lub obsługiwaniem maszyn.

Lek Arsenic trioxide Mylan zawiera sól

Arsenic trioxide Mylan zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę. Oznacza to, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak podaje się lek Arsenic trioxide Mylan

Czas trwania leczenia i częstość podawania leku

Pacjenci z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową

Lekarz będzie podawać lek Arsenic trioxide Mylan codziennie, w infuzji. Podczas pierwszego cyklu leczenie może być prowadzone codziennie maksymalnie przez 60 dni lub do czasu, gdy lekarz stwierdzi, że nastąpiła poprawa. Jeśli nastąpi odpowiedź na leczenie lekiem Arsenic trioxide Mylan pacjent otrzyma 4 dodatkowe cykle leczenia. Każdy cykl składa się z 20 dawek, podawanych przez 5 dni w tygodniu (po których nastąpią 2 dni przerwy) przez 4 tygodnie, po których nastąpią 4 tygodnie przerwy. Lekarz zdecyduje jak długo ma trwać leczenie lekiem Arsenic trioxide Mylan.

Pacjenci z ostrą białaczką promielocytową, u których nie nastąpiła odpowiedź na inne leczenie

Lekarz będzie podawać lek Arsenic trioxide Mylan codziennie, w infuzji. Podczas pierwszego cyklu, leczenie może być prowadzone codziennie maksymalnie przez 50 dni lub do czasu, gdy lekarz stwierdzi, że nastąpiła poprawa. Jeśli nastąpi odpowiedź na leczenie lekiem Arsenic trioxide Mylan, pacjent otrzyma drugi cykl leczenia obejmujący 25 dawek, podawanych przez 5 dni w tygodniu (po których nastąpią 2 dni przerwy) przez 5 tygodni. Lekarz zdecyduje, jak długo ma trwać leczenie lekiem Arsenic trioxide Mylan.

Metoda i droga podawania

Lek Arsenic trioxide Mylan musi być rozcieńczony w roztworze zawierającym glukozę lub roztworze zawierającym chlorek sodu.

Lek Arsenic trioxide Mylan zazwyczaj jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę w postaci kroplówki (infuzji) do żyły przez 1-2 godziny. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, takich jak uderzenia gorąca lub zawroty głowy, infuzja może trwać dłużej.

Nie mieszać leku Arsenic trioxide Mylan z innymi lekami, ani podawać przez ten sam zestaw do infuzji.

Podanie większej niż zalecana dawki leku Arsenic trioxide Mylan przez lekarza lub pielęgniarkę

U pacjenta mogą wystąpić konwulsje, osłabienie mięśni i splątanie. W takim przypadku należy natychmiast przerwać podawanie leku Arsenic trioxide Mylan. Lekarz zastosuje odpowiednie leczenie, jak w przypadku przedawkowania arsenu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpią następujące działania niepożądane, mogą one bowiem być objawem ciężkiego stanu zwanego „zespołem różnicowania”, który może być śmiertelny:

- skrócenie oddechu
- kaszel
- ból w klatce piersiowej
- gorączka

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpi jedno lub więcej z następujących działań niepożądanych, które mogą one być objawem reakcji alergicznej:

- skrócenie oddechu
- gorączka
- nagłe zwiększenie masy ciała
- zatrzymanie wody w organizmie
- omdlenia
- kołatanie serca (silne uderzenia serca wyczuwalne w klatce piersiowej)

Podczas leczenia lekiem Arsenic trioxide Mylan mogą wystąpić niektóre z następujących działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- zmęczenie (osłabienie), ból, gorączka, ból głowy
- nudności, wymioty, biegunka
- zawroty głowy, ból mięśni, drętwienie lub mrowienie
- wysypka lub świąd, zwiększone stężenie cukru we krwi, obrzęk (spowodowany nadmiarem płynów w organizmie)
- skrócenie oddechu, przyspieszone bicie serca, nieprawidłowy zapis EKG pracy serca
- zmniejszone stężenie potasu lub magnezu we krwi, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, w tym obecność nadmiaru bilirubiny lub gammaglutamylotransferazy we krwi

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- zmniejszenie liczby komórek krwi (płytek krwi, czerwonych i (lub) białych komórek krwi) zwiększona liczba białych krwinek
- dreszcze, zwiększenie masy ciała
- gorączka w wyniku zakażenia i małej liczby białych krwinek, półpasiec
- ból w klatce piersiowej, krwawienia w płucach, niedotlenienie tkanek (niskie stężenie tlenu) zbieranie się płynów wokół serca lub płuc, niedociśnienie, nieprawidłowy rytm bicia serca
- ból mięśni, stawów lub kości, zapalenie naczyń krwionośnych
- zwiększone stężenie sodu lub magnezu, substancje ketonowe we krwi i moczu (kwasica ketonowa), nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek, niewydolność nerek
- ból brzucha
- rumień, obrzęk twarzy, nieostre widzenie

Częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zapalenie płuc, zakażenie krwi
- zapalenie płuc powodujące ból w klatce piersiowej i duszność, niewydolność serca
- odwodnienie, splątanie
- choroba mózgu (encefalopatia, encefalopatia Wernickego) z różnymi objawami, w tym trudności z poruszaniem rękami i nogami, zaburzenia mowy i splątanie

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane

można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Arsenic trioxide Mylan

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i pudełka tekturowym.

Nie zamrażać.

Jeśli lek nie jest wykorzystany natychmiast po rozcieńczeniu, lekarz ponosi odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania, które zwykle nie powinny przekraczać 24 godzin w temp. 2°C - 8°C, jeśli rozcieńczenie nie zostało wykonane w sterylnych warunkach.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się obecność cząstek stałych lub jeżeli zabarwienie roztworu zmieni się.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Arsenic trioxide Mylan

- Substancją czynną leku jest trójtlenek arsenu. Każdy ml koncentratu zawiera 1 mg trójtlenku arsenu. Każda 10 ml fiolka zawiera 10 mg trójtlenku arsenu.
- Pozostałe składniki to: sodu wodorotlenek, kwas solny i woda do wstrzykiwań. Patrz punkt 2 „Lek Arsenic trioxide Mylan zawiera sól”.

Jak wygląda lek Arsenic trioxide Mylan i co zawiera opakowanie

- Lek Arsenic trioxide Mylan jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy). Jest on dostępny w szklanych fiolkach jako stężony, klarowny, bezbarwny roztwór wodny. Tekturowe pudełko zawiera 1 lub 10 jednorazowych szklanych fiolek.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

A Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
Pfaffenrieder Straße 5
82515 Wolfratshausen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix 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

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

France

Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatrix 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

Viatrix 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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Sverige
Viatris 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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/ EEA na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego

NALEŻY ŚCIŚLE PRZESTRZEGAĆ ZASAD ASEPTYCZNEGO POSTĘPOWANIA PODCZAS PRZYGOTOWANIA PRODUKTU ARSENIC TRIOXIDE MYLAN, PONIEWAŻ NIE ZAWIERA ON ŚRODKÓW KONSERWUJĄCYCH.

Rozcieńczanie leku Arsenic trioxide Mylan

Lek Arsenic trioxide Mylan musi być rozcieńczony przed podaniem.

Personel powinien zostać przeszkolony w zakresie postępowania i rozcieńczania trójtlenku arsenu oraz powinien nosić odpowiednią odzież ochronną.

Rozcieńczanie: Ostrożnie włożyć igłę strzykawki do fiolki i pobrać całą zawartość fiolki. Lek Arsenic trioxide Mylan musi być następnie natychmiast rozcieńczony w 100 ml do 250 ml roztworu glukozy 50 mg/ml (5%) do wstrzykiwań lub roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

Lek Arsenic trioxide Mylan jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Niewykorzystane resztki każdej fiolki należy usunąć zgodnie z przepisami. Nie pozostawiać niewykorzystanych resztek do późniejszego podania.

Stosowanie leku Arsenic trioxide Mylan

Leku Arsenic trioxide Mylan nie wolno mieszać ani podawać jednocześnie w tym samym zestawie do infuzji dożylnych z innymi produktami leczniczymi.

Lek Arsenic trioxide Mylan należy podawać dożylnie przez 1-2 godziny. W przypadku zauważenia reakcji naczynioruchowych czas trwania infuzji można wydłużyć do 4 godzin. Nie jest konieczne zakładanie cewnika do żyły centralnej.

Rozcieńczony roztwór musi być klarowny i bezbarwny. Przed podaniem wszystkie roztwory podawane parenteralnie należy obejrzeć pod kątem obecności cząstek stałych i odbarwień. Nie stosować leku, jeżeli obecne są cząstki stałe.

Po rozcieńczeniu w roztworach dożylnych lek Arsenic trioxide Mylan jest stabilny chemicznie i fizycznie przez 30 dni w temperaturze 15-25°C oraz przez 30 dni, jeżeli jest przechowywany w lodówce (2-8°C). Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli lek nie jest zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres oraz warunki przechowywania leku przed zastosowaniem; zwykle nie powinien być przechowywany dłużej niż

24 godziny w temperaturze 2-8°C, jeśli rozcieńczenie nie zostało wykonane w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Procedura prawidłowego usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki leku, przedmioty, które miały kontakt z lekiem, oraz odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.