

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml koncentrat til infusionsopløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml koncentrat indeholder 1 mg arsentrioxid

Hvert 10 ml hætteglas indeholder 10 mg arsentrioxid

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat)

Steril, gennemsigtig, farveløs, vandig opløsning med en pH på 7,5 til 8,5.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Arsenic trioxide Mylan er indiceret til induktion af remission og konsolidering hos voksne patienter med:

- Nydiagnosticeret lav til intermediær risiko akut promyelocyt-leukæmi (APL) (antal hvide blodlegemer $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) i kombination med all-*trans*-retinoinsyre (ATRA)
- Recidiverende/refraktær akut promyelocyt-leukæmi (APL) (den tidligere behandling skal have omfattet et retinoid samt kemoterapi)

kendetegnet ved tilstedeværelse af t(15;17) translokationen og/eller tilstedeværelse af genet promyelocyt-leukæmi/retinoinsyrereceptor-alfa (PML/RAR-alfa)

Responsraten af andre undertyper af akut myelogen leukæmi på arsentrioxid er ikke undersøgt.

4.2 Dosering og administration

Arsenic trioxide Mylan skal indgives under vejledning af en læge, som har erfaring i behandling af akut leukæmi, og de særlige monitoreringsprocedurer, der er beskrevet i pkt. 4.4, skal følges.

Dosering

Samme dosis anbefales til voksne og ældre.

Nydiagnosticeret lav til intermediær risiko akut promyelocyt-leukæmi (APL)

Induktionsbehandling

Arsenic trioxide Mylan skal indgives intravenøst dagligt i en dosis på 0,15 mg/kg/dag, indtil der opnås komplet remission. Hvis der ikke er opnået komplet remission på dag 60, skal behandlingen seponeres.

Konsolidering

Arsenic trioxide Mylan skal indgives intravenøst 5 dage om ugen i en dosis på 0,15 mg/kg/dag. Behandlingen skal fortsættes i 4 uger med behandling og 4 uger uden, i alt 4 cyklusser.

Recidiverende/refraktær akut promyelocyt-leukæmi (APL)

Induktionsbehandling

Arsenic trioxide Mylan skal indgives intravenøst dagligt i en fast dosis på 0,15 mg/kg/dag, indtil komplet remission er opnået (mindre end 5 % blastceller i cellulær knoglemarv og ingen evidens på leukæmiceller). Hvis der ikke er opnået komplet remission på dag 50, skal behandlingen seponeres.

Konsolidering

Konsolideringsbehandling skal begyndes 3 til 4 uger efter afslutning af induktionsbehandlingen. Arsenic trioxide Mylan skal indgives intravenøst 5 dage om ugen i en dosis på 0,15 mg/kg/dag, efterfulgt af 2 dages pause, gentaget for 5 uger, i alt 25 doser.

Dosisudsættelse, -justering og -genoptagelse

Arsenic trioxide Mylan-terapi skal afbrydes midlertidigt, før behandlingens planlagte afslutning, når der observeres en toksicitetsgrad på 3 eller derover iht. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, hvis dette vurderes at have relation til Arsenic trioxide Mylan-behandlingen. Hos patienter, der oplever sådanne reaktioner, vurderet som relateret til arsentrioxid, må behandlingen først genoptages, når den toksiske hændelse er forsvundet, eller den anomali, der forårsagede afbrydelsen, er vendt tilbage til baseline-status. I sådanne tilfælde skal behandlingen genoptages med 50 % af den forudgående daglige dosis. Hvis den toksiske hændelse ikke genopstår inden for 7 dage efter genoptagelse af behandlingen med den reducerede dosis, kan den daglige dosis øges til 100 % af den oprindelige dosis. Patienter, der oplever en gentagelse af toksiciteten, skal tages ud af behandlingen. Se pkt. 4.4 for ekg, elektrolytafvigelse samt hepatotoksicitet.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Da der ikke foreligger data for alle grupper med nedsat leverfunktion, og da hepatotoksiske virkninger kan forekomme under behandlingen med Arsenic trioxide Mylan, tilrådes forsigtighed ved brug af Arsenic trioxide Mylan hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 4.8).

Nedsat nyrefunktion

Da der ikke foreligger data for alle grupper med nedsat nyrefunktion, tilrådes forsigtighed ved brug af Arsenic trioxide Mylan hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Pædiatrisk population

Arsenic trioxide Mylans sikkerhed og virkning hos børn i alderen op til 17 år er ikke klarlagt. De foreliggende data for børn i alderen 5 til 16 år er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering. Der foreligger ingen data for børn under 5 år.

Administrationsmetode

Arsenic trioxide Mylan skal indgives intravenøst over 1–2 timer. Infusionsvarigheden kan øges op til 4 timer, hvis der observeres vasomotoriske reaktioner. Et centralt venekateter er ikke påkrævet. Patienterne skal indlægges i behandlingens begyndelse på grund af sygdomssymptomer og for at sikre tilstrækkelig monitorering.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Klinisk ustabile patienter med akut promyelocyt-leukæmi (APL) er specielt udsatte og vil kræve hyppigere monitorering af elektrolyt- og glykæmiske niveauer samt hyppigere hæmatologiske, hepatiske, renale og koagulationsparameteranalyser.

Leukocyt-aktiveringssyndrom (APL-differentieringssyndrom)

27 % af patienter med recidiverende/refraktær APL, behandlet med arsenetrioxid, har oplevet symptomer svarende til et syndrom, der kaldes retinoinsyre-APL (RA-APL) eller APL-differentieringssyndrom, kendetegnet ved feber, dyspnø, øget vægt, lungeinfiltrater og pleura- eller perikardie-effusioner, med eller uden leukocytose. Dette syndrom kan være dødeligt. Hos nydiagnosticerede APL-patienter i behandling med arsenetrioxid og *all-trans*-retinoinsyre (ATRA) blev RA-APL-syndromet observeret hos 19 %, herunder 5 alvorlige tilfælde. Ved de første tegn, der kan tyde på syndromet (uforklarlig feber, dyspnø og/eller øget vægt, abnorme stetoskopifund på brystet eller røntgenabnormiteter), skal behandlingen med arsenetrioxid afbrydes midlertidigt og behandling med højdosis-steroid (dexamethason 10 mg intravenøst to gange om dagen) straks påbegyndes, uden hensyntagen til leukocytælling, og fortsættes i mindst 3 dage eller længere, indtil symptomerne er ophørt. Hvis det er klinisk berettiget/påkrævet, anbefales også samtidig behandling med diuretika. Hos de fleste patienter vil det ikke være nødvendigt at seponere arsenetrioxid permanent under behandling af APL-differentieringssyndrom. Så snart symptomerne er aftaget, kan behandlingen med arsenetrioxid genoptages med 50 % af den tidligere dosis i de første 7 dage. Derefter kan arsenetrioxid genoptages ved den fulde dosering, hvis den tidligere toksicitet ikke forværres. Hvis symptomerne genopstår, skal arsenetrioxid reduceres til den tidligere dosis. For at forhindre udvikling af APL-differentieringssyndrom under induktionsbehandlingen kan prednison (0,5 mg/kg kropsvægt dagligt i hele induktionsperioden) indgives fra dag 1 af arsenetrioxid-behandlingen til slutningen af induktionsbehandlingen hos APL-patienter. Det anbefales, at der ikke føjes kemoterapi til behandling med steroider, da der ikke er nogen erfaring med indgivelser af både steroider og kemoterapi under behandling af leukocytaktiveringssyndromet som følge af arsenetrioxid. Erfaringer efter frigørelse på markedet tyder på, at et tilsvarende syndrom kan forekomme hos patienter med andre former for maligniteter. Monitorering og styring i forbindelse med disse patienter skal ske som beskrevet ovenfor.

Elektrokardiogram (ekg)-anomalier

Arsenetrioxid kan forårsage forlænget QT-interval og komplet atrieventrikulær blokering. QT-forlængelse kan føre til en ventrikulær arytmi af torsades de pointes-typen, som kan være letal. Tidligere behandling med antracykliner kan øge risikoen for QT-forlængelse. Risikoen for torsades de pointes er relateret til omfanget af QT-forlængelsen, samtidig indgivelse af QT-forlængende lægemidler (såsom klasse Ia og III antiarytmika (f.eks. kinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid), antipsykotika (f.eks. thioridazin), antidepressiva (f.eks. amitriptylin), visse makrolider (f.eks. erythromycin), visse antihistaminer (f.eks. terfinadin og astemizol), visse quinolon-antibiotika (f.eks. sparfloxacin), og andre lægemidler, der er kendt for at forlænge QT-intervallet (f.eks. cisaprid), torsades de pointes i anamnesen, tidligere forlængelse af QT-intervallet, hjertestop, indgivelse af kaliumsænkende diuretika, amphotericin B, eller andre tilstande, som medfører hypokalæmi eller hypomagnesiæmi. I kliniske studier hos patienter med recidiverende/refraktær APL oplevede 40 % af de patienter, som blev behandlet med arsenetrioxid, mindst én forlængelse af QT-korrigeret (QTc) på mere end 500 msek. QTc-forlængelse blev observeret mellem 1 og 5 uger efter arsenetrioxid-infusionen og vendte derefter tilbage til baseline efter 8 uger efter arsenetrioxid-infusionen. En patient med recidiverende APL (som fik flere lægemidler samtidig, inklusive amphotericin B) fik et asymptomatisk udbrud af torsades de pointes under induktionsterapi med arsenetrioxid. 15,6 % af nydiagnosticerede APL-patienter udviste QTc-forlængelse med arsenetrioxid i kombination med ATRA (se pkt. 4.8). Induktionsbehandlingen blev seponeret på dag 3 hos en nydiagnosticeret patient på grund af alvorlig forlængelse af QTc-intervallet samt elektrolytanomalier.

Anbefalinger for ekg og elektrolyt-monitorering

Inden behandling med arsenetrioxid indledes, skal der tages et EKG med 12 afledninger, og serumelektrolytter (kalium, kalcium og magnesium) samt kreatinin skal bedømmes; tidligere elektrolyt-anomalier skal korrigeres, og om muligt skal behandling med lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet, seponeres. Patienter med risikofaktorer for QTc-forlængelse eller

risikofaktorer for torsades de pointes bør observeres med kontinuerlig hjertemonitorering (ekg). Ved QTc på mere end 500 msek. skal der gennemføres korrigerende foranstaltninger, og QTc skal revurderes med serielle ekg'er, og der skal søges specialistrådgivning, hvis det er muligt, inden behandling med arsenitrioxid overvejes. Under behandling med arsenitrioxid skal kaliumkoncentrationerne holdes på over 4 mEq/l, og magnesium koncentrationerne skal holdes over 1,8 mg/dl. Patienter, der når et absolut QT-interval > 500 msek., skal revurderes, og der skal træffes omgående forholdsregler for at korrigere eventuelle samtidigt forekommende risikofaktorer, og man skal vurdere forholdet mellem risiko og fordele ved at fortsætte kontra seponering af behandlingen med arsenitrioxid. Hvis der optræder symptomer i form af synkoper, hurtig eller uregelmæssig hjerteslag, skal patienten indlægges og observeres konstant, serumelektrolytter skal bestemmes, og arsenitrioxid-terapi bør afbrydes midlertidigt, indtil QTc-intervallet vender tilbage til under 460 msek., elektrolytanomaliene skal korrigeres, og synkoper og uregelmæssige hjerteslag skal ophører. Efter symptomerne er bedret, skal behandlingen genoptages med 50 % af den tidligere daglige dosis. Hvis QTc-forlængelsen ikke vender tilbage inden for 7 dage efter, behandlingen er genstartet med den reducerede dosis, kan behandlingen med arsenitrioxid genoptages med 0,11 mg/kg dagligt i endnu en uge. Den daglige dosis kan igen optrappes til 100 % af den oprindelige dosis, hvis der ikke opstår nogen forlængelse. Der foreligger ingen data om virkningerne af arsenitrioxid på QTc under infusionen. Der skal tages elektrokardiogram to gange ugentlig, og endnu hyppigere for klinisk ustabile patienter, under induktion og konsolidering.

Hepatotoksicitet (grad 3 eller derover)

Hos nydiagnosticerede patienter med lav til intermediær risiko-APL udviklede 63,2 % grad 3 eller 4 levertoksiske virkninger i løbet af induktions- eller konsolideringsbehandlingen med arsenitrioxid i kombination med ATRA (se pkt. 4.8). De toksiske virkninger bedredes imidlertid med en midlertidig afbrydelse af enten arsenitrioxid, ATRA eller begge. Behandling med arsenitrioxid skal altid afbrydes før behandlingens planlagte afslutning, hvis der observeres hepatotoksicitet af grad 3 eller derover iht. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria. Så snart bilirubin og/eller ASAT og/eller basisk fosfatase er faldet til under 4 gange den øvre normalgrænse, skal behandlingen med arsenitrioxid genoptages med 50 % af den tidligere dosis i de første 7 dage. Hvis den tidligere toksicitet ikke forværres, skal arsenitrioxid-behandlingen herefter genoptages med den fulde dosis. Hvis hepatotoksicitet genopstår, skal arsenitrioxid seponeres permanent.

Dosisudsættelse og -justering

Arsenitrioxid-terapi skal afbrydes midlertidigt, før behandlingens planlagte afslutning, når end der observeres en toksicitetsgrad på 3 eller derover iht. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, hvis dette vurderes at have relation til arsenitrioxid-behandlingen. (Se punkt 4.2)

Laboratorieanalyser

Patientens elektrolyt- og glykæmiske niveauer samt hæmatologiske, hepatiske, renale og koagulationsparameteranalyser skal kontrolleres mindst to gange om ugen og oftere for klinisk ustabile patienter under induktionsfasen og mindst ugentligt under konsolideringsfasen.

Nedsat nyrefunktion

Da der ikke foreligger data for alle grupper med nedsat nyrefunktion, tilrådes forsigtighed ved brug af arsenitrioxid hos patienter med nedsat nyrefunktion. Erfaringerne fra patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion er utilstrækkelige til at vurdere, om dosisjustering er nødvendig. Anvendelse af arsenitrioxid hos patienter i dialyse er ikke undersøgt.

Nedsat leverfunktion

Da der ikke foreligger data for alle grupper med nedsat leverfunktion, og da hepatotoksiske virkninger kan forekomme under behandlingen med arsenitrioxid, tilrådes forsigtighed ved brug af arsenitrioxid hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 om hepatotoksicitet og pkt. 4.8). Erfaringerne fra patienter med alvorligt nedsat leverfunktion er utilstrækkelige til at vurdere, om dosisjustering er nødvendig.

Ældre

Der foreligger begrænsede kliniske data vedrørende anvendelsen af arsenetrioxid i den ældre population. Forsigtighed er påkrævet hos disse patienter.

Hyperleukocytose

Behandling med arsenetrioxid er blevet sammenkædet med udvikling af hyperleukocytose ($\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) hos nogle patienter med recidiverende/refraktær APL. Der syntes ikke at være nogen forbindelse mellem baseline-antallet af hvide blodlegemer (WBC) og udviklingen af hyperleukocytose, ligesom der ikke syntes at være en korrelation imellem baseline WBC-tal og top-WBC-tal. Hyperleukocytose blev aldrig behandlet med yderligere kemoterapi og bedredes ved fortsættelse af arsenetrioxid. WBC-tal under konsolidering var ikke så høje som under induktionsbehandling og var $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$, med undtagelse af én patient, som havde et WBC-tal på $22 \times 10^3/\mu\text{l}$ under konsolidering. Tyve patienter med recidiverende/refraktære APL (50 %) oplevede leukocytose, men hos alle disse patienter var WBC-tallet faldende eller havde normaliseret sig på tidspunktet for knoglemarvsremission, og cytotoksisk kemoterapi eller leukoferese var ikke påkrævet. Hos nydiagnosticerede patienter med lav til intermediær risiko-APL udviklede 35 ud af 74 patienter (47 %) leukocytose under induktionsbehandlingen (se pkt. 4.8). Alle tilfældene blev imidlertid håndteret på vellykket vis med hydroxyurea.

Nydiagnosticerede og recidiverende/refraktære APL-patienter, som udvikler vedvarende leukocytose efter påbegyndt behandling, skal indgives hydroxyurea. Behandlingen med hydroxyurea skal fortsættes i et givet dosisniveau for at holde antallet af hvide blodlegemer $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$, og derefter skal dosis nedtrappes.

Tabel 1 Anbefaling for påbegyndelse af hydroxyurea

WBC	Hydroxyurea
$10 - 50 \times 10^3/\mu\text{l}$	500 mg fire gange dagligt
$> 50 \times 10^3/\mu\text{l}$	1.000 mg fire gange dagligt

Udvikling af anden primær malignitet

Det aktive stof i Arsenic trioxide Mylan, arsenetrioxid, er karcinogent hos mennesker. Monitorér patienterne for udvikling af anden primær malignitet.

Encefalopati

Der blev indberettet tilfælde af encefalopati under behandling med arsenetrioxid. Der blev indberettet Wernickes encefalopati efter behandling med arsenetrioxid hos patienter med B₁-vitaminmangel. Patienter med risiko B₁-mangel bør overvåges nøje for tegn og symptomer på encefalopati efter arsenetrioxid påbegyndes. Nogle tilfælde gik væk med B₁-vitamintilskud.

Hjælpstof, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke gennemført nogen formel vurdering af farmakokinetiske interaktioner mellem arsenetrioxid og andre terapeutiske lægemidler.

Lægemidler, der vides at forårsage forlængelse af QT/QTc-intervallet, hypokalæmi eller hypomagnesiæmi

QT/QTc-forlængelse må forventes under behandling med arsenetrioxid, og torsades de pointes og komplet hjerteblok er rapporteret. Patienter, som får eller som har fået lægemidler, som vides at bevirke hypokalæmi eller hypomagnesiæmi, såsom diuretika eller amphotericin B, kan være udsat for en højere risiko for torsades de pointes. Forsigtighed tilrådes, når Arsenic trioxide Mylan indgives sammen med andre lægemidler, som vides at forårsage QT/QTc-intervalforlængelse såsom makrolid-antibiotika, det antipsykotiske stof thioridazin, eller lægemidler som er kendt for at forårsage

hypokalæmi eller hypomagnesiæmi. Yderligere information om QT-forlængende lægemidler kan ses i pkt. 4.4.

Lægemidler, der vides at forårsage hepatotoksiske virkninger

Der kan forekomme hepatotoksiske virkninger under behandlingen med arsenitrioxid. Der tilrådes forsigtighed, når Arsenic trioxide Mylan administreres sammen med andre lægemidler, der vides at forårsage hepatotoksiske virkninger (se pkt. 4.4 og 4.8).

Andre lægemidler mod leukæmi

Arsenic trioxide Mylans indvirkning på andre lægemidler mod leukæmi er ukendt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kontraception til mænd og kvinder

Som følge af den genotoksiske risiko ved stoffer indeholdende arsenik (se pkt. 5.3) skal kvinder i den fertile alder tage sikre kontraceptionsforanstaltninger under behandling med Arsenic trioxide Mylan og i 6 måneder efter behandlingen er gennemført.

Mænd skal tage sikre kontraceptionsforanstaltninger og rådes til ikke at undfange et barn, mens de får Arsenic trioxide Mylan og i 3 måneder efter behandlingen er gennemført.

Graviditet

Arsenitrioxid har vist sig embryotoksisk og teratogent i dyrestudier (se pkt. 5.3). Der er ikke udført studier hos gravide kvinder, der anvender Arsenic trioxide Mylan.

Hvis dette lægemiddel anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid, mens hun tager lægemidlet, bør patienten informeres om den mulige skade på fostret.

Amning

Arsen udskilles i human mælk. På grund af muligheden for alvorlige bivirkninger af Arsenic trioxide Mylan hos ammede børn, skal amningen ophøre forud for og under behandlingen og i to uger efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der er ikke udført kliniske eller prækliniske fertilitetsstudier med Arsenic trioxide Mylan.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Arsenic trioxide Mylan påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

I kliniske studier forekom der lægemiddelrelaterede bivirkninger af CTC grad 3 og 4 hos 37 % af patienterne med recidiverende/refraktær APL. De hyppigst rapporterede reaktioner var hyperglykæmi, hypokaliæmi, neutropeni og forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT). Leukocytose optrådte hos 50 % af patienter med recidiverende/refraktær APL vurderet ud fra en hæmatologisk bedømmelse.

Alvorlige bivirkninger var almindeligt forekommende (1–10 %) og ikke uventede i den recidiverende/refraktære patientgruppe. De alvorlige bivirkninger, der kunne henføres til arsenitrioxid, inkluderede APL-differentieringssyndrom (3), leukocytose (3), forlænget QT-interval (4, 1 med torsades de pointes), atrieflimmer/atrieflagren (1), hyperglykæmi (2) og en række forskellige alvorlige bivirkninger i relation til blødninger, infektioner, smerte, diarré, kvalme.

Der var generelt en tendens til, at behandlingskrævende bivirkninger aftog med tiden hos patienter med recidiverende/refraktær APL, måske på grund af en forbedring af den tilgrundliggende

sygdomsproces. Patienter udviste tendens til at tolerere konsolidering og vedligeholdelse med mindre toksicitet end i induktionen. Dette skyldes sandsynligvis en sammenblanding af bivirkninger med den ukontrollerede sygdomsproces tidligt i behandlingsforløbet og de myriader af samtidige lægemidler, som er påkrævet for at kontrollere symptomer og morbiditet.

I et non-inferioritets fase 3-multicenterstudie, der sammenlignede all-*trans*-retinoinsyre (ATRA) plus kemoterapi med ATRA plus arsentrioxid hos nydiagnosticerede patienter med lav til intermediær risiko-APL (studie APL0406; se også pkt. 5.1), blev der observeret alvorlige bivirkninger, herunder hepatotoksicitet, trombocytopeni, neutropeni og QTc-forlængelse hos patienter, der blev behandlet med arsentrioxid.

Liste over bivirkninger

Følgende bivirkninger er rapporteret i APL0406-studiet hos nydiagnosticerede patienter og i kliniske studier og/eller efter markedsføring hos reciderende/refraktære APL-patienter. Bivirkningerne, der er listet i Tabel 2 nedenfor i henhold til anbefalede termer efter MedDRA-systemorganklasse og -hyppighed, blev observeret i kliniske studier af arsentrioxid hos 52 patienter med behandlingsresistent/reciderende APL. Bivirkningsfrekvenserne defineres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 2

	Alle grader	Grad ≥ 3
Infektioner og infestationer		
Herpes zoster	Almindelig	Ikke kendt
Sepsis	Ikke kendt	Ikke kendt
Lungebetændelse	Ikke kendt	Ikke kendt
Lidelser i blod og lymfe		
Febril neutropeni	Almindelig	Almindelig
Leukocytose	Almindelig	Almindelig
Neutropeni	Almindelig	Almindelig
Pancytopeni	Almindelig	Almindelig
Trombocytopeni	Almindelig	Almindelig
Anæmi	Almindelig	Ikke kendt
Leukopeni	Ikke kendt	Ikke kendt
Lymfopeni	Ikke kendt	Ikke kendt
Metaboliske og ernæringsmæssige lidelser		
Hyperglykæmi	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypokaliæmi	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypomagnesiæmi	Meget almindelig	Almindelig
Hypernatriæmi	Almindelig	Almindelig
Ketoacidose	Almindelig	Almindelig
Hypomagnesiæmi	Almindelig	Ikke kendt
Dehydrering (væskeunderskud)	Ikke kendt	Ikke kendt
Væskeophobning	Ikke kendt	Ikke kendt
Psykiatriske lidelser		
Forvirring	Ikke kendt	Ikke kendt

	Alle grader	Grad ≥ 3
Lidelser i det centrale og perifere nervesystem		
Paræstesi	Meget almindelig	Almindelig
Svimmelhed	Meget almindelig	Ikke kendt
Hovedpine	Meget almindelig	Ikke kendt
Krampe	Almindelig	Ikke kendt
Encefalopati, Wernicke encefalopati	Ikke kendt	Ikke kendt
Lidelser i øjne		
Sløret syn	Almindelig	Ikke kendt
Lidelser i myo-, endo-, perikardium og klapper		
Takykardi	Meget almindelig	Almindelig
Perikardieffusion	Almindelig	Almindelig
Ventrikulære ekstrasystoler	Almindelig	Ikke kendt
Hjertesvigt	Ikke kendt	Ikke kendt
Ventrikulær takykardi	Ikke kendt	Ikke kendt
Vaskulære (ekstrakardielle) lidelser		
Vaskulitis	Almindelig	Almindelig
Hypotension	Almindelig	Ikke kendt
Respiratoriske lidelser, lidelser i thorax og mediastinum		
Differentieringssyndrom	Meget almindelig	Meget almindelig
Dyspnø	Meget almindelig	Almindelig
Hypoxi	Almindelig	Almindelig
Pleural effusion	Almindelig	Almindelig
Pleuritisk smerte	Almindelig	Almindelig
Pulmonær alveolær blødning	Almindelig	Almindelig
Pneumonitis	Ikke kendt	Ikke kendt
Gastrointestinale lidelser		
Diarré	Meget almindelig	Almindelig
Opkastning	Meget almindelig	Ikke kendt
Kvalme	Meget almindelig	Ikke kendt
Mavesmerter	Almindelig	Almindelig
Dermatologiske lidelser		
Pruritus	Meget almindelig	Ikke kendt
Udslæt	Meget almindelig	Ikke kendt
Erytem	Almindelig	Almindelig
Ansigtsoedem	Almindelig	Ikke kendt
Muskuloskeletale-, bindevævs-og knoglelidelser		
Myalgi	Meget almindelig	Almindelig
Ledsmerter	Almindelig	Almindelig
Knoglesmerte	Almindelig	Almindelig
Lidelser i nyrer og urinveje		
Nyresvigt	Almindelig	Ikke kendt
Generelle symptomer og forstyrrelser ved applikationssted		
Feber	Meget almindelig	Almindelig
Smerte	Meget almindelig	Almindelig
Udmattelse	Meget almindelig	Ikke kendt
Ødem	Meget almindelig	Ikke kendt
Smerter i brystet	Almindelig	Almindelig
Kuldegysninger	Almindelig	Ikke kendt

	Alle grader	Grad ≥ 3
Undersøgelser		
Forhøjet alanin-aminotransferase	Meget almindelig	Almindelig
Forhøjet aspartat-aminotransferase	Meget almindelig	Almindelig
Elektrokardiogram QT forlænget	Meget almindelig	Almindelig
Hyperbilirubinæmi	Almindelig	Almindelig
Forhøjet blod-kreatinin	Almindelig	Ikke kendt
Øget vægt	Almindelig	Ikke kendt
Forhøjet gammaglutamyltransferase*	Ikke kendt*	Ikke kendt*

**I CALGB-studiet C9710 blev der rapporteret 2 tilfælde af CGT-forhøjelse, grad ≥ 3 blandt de 200 patienter, som fik arsentrioxid konsolideringscyklusser (cyklus 1 og cyklus 2), versus ingen i kontrolgruppen.*

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Differentieringssyndrom

Under arsentrioxid-behandling i APL-studierne havde 14 af de 52 patienter med recidiverende APL et eller flere symptomer på APL-differentieringssyndrom karakteriseret ved feber, dyspnø, vægtstigning, lungeinfiltrater og pleurale eller perikardiale effusioner med eller uden leukocytose (se pkt. 4.4). 27 patienter havde leukocytose ($WBC \geq 10 \times 10^3/\mu l$) under induktion, hvoraf 4 havde værdier over 100.000/ μl . Baseline-antal af hvide blodlegemer (WBC) korrelerede ikke med udvikling af leukocytose under studiet, og WBC-tal under konsolideringsterapien var ikke så høje som under induktionen. I disse studier blev leukocytose ikke behandlet med kemoterapeutiske lægemidler. Lægemidler, der anvendes til at sænke antallet af hvide blodlegemer, forværrer ofte toksiciteten i forbindelse med leukocytose, og ingen standardbehandling har vist sig effektiv. En patient behandlet under et "compassionate use program" døde af cerebral infarkt på grund af leukocytose efter behandling med kemoterapeutiske lægemidler for at sænke WBC-tallet. Observation er den anbefalede forholdsregel, kun med intervention i særlige tilfælde.

I de pivotale studier med recidiverende APL var mortaliteten i forbindelse med dissemineret intravaskulær koagulation (DIC) associeret blødning meget almindelig ($> 10\%$), hvilket stemmer overens med den tidlige mortalitet, der er rapporteret i litteraturen.

Hos nydiagnosticerede patienter med lav til intermediær risiko-APL blev der observeret differentieringssyndrom hos 19 %, herunder 5 svære tilfælde.

Efter markedsføringen af arsentrioxid er der også blevet rapporteret et differentieringssyndrom, såsom retinoinfektionssyndrom, i forbindelse med behandling af andre maligniteter end APL.

Forlængelse af QT-interval

Arsentrioxid kan forårsage QT-intervalforlængelse (se pkt. 4.4). QT-forlængelse kan føre til en ventrikulær arytmi af torsades de pointes-typen, som kan være letal. Risikoen for torsades de pointes er relateret til sværhedsgraden af QT-forlængelsen, samtidig indgift af QT-forlængende lægemidler, torsades de pointes i anamnesen, allerede eksisterende QT-intervalforlængelse, kongestiv hjertestop, indgift af kaliumsænkende diuretika, eller andre konditioner, som resulterer i hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi. En patient med recidiverende APL (som fik flere lægemidler samtidig, inklusive amphotericin B) fik et asymptomatisk udbrud af torsades de pointes under induktionsterapi med arsentrioxid. Hun fortsatte med konsolidering uden yderligere tegn på QT-forlængelse.

Hos nydiagnosticerede patienter med lav til intermediær risiko-APL blev der observeret QTc-forlængelse hos 15,6 %. Hos en patient blev induktionsbehandlingen seponeret på dag 3 på grund af en svær forlængelse af QTc-intervallet samt elektrolytanomalier.

Perifer neuropati

Perifer neuropati, karakteriseret ved paræstesi/dysæstesi, er en almindelig og velkendt miljøeffekt af arsen. Kun 2 patienter med recidiverende/refraktær APL ophørte med behandling på et tidligt

tidspunkt på grund af denne bivirkning, og én fortsatte med at få yderligere arsenetrioxid i henhold til en efterfølgende protokol. 44 % af reciderende/refraktære APL-patienterne oplevede symptomer, der kunne forbindes med neuropati; de fleste var lette til moderate og reversible efter seponering af arsenetrioxid.

Hepatotoksicitet (grad 3-4)

Hos nydiagnosticerede patienter med lav til intermediær risiko APL udviklede 63,2 % grad 3 eller 4 levertoksicitet under induktions- eller konsolideringsbehandlingen med arsenetrioxid i kombination med ATRA. De toksiske virkninger ophørte imidlertid med en midlertidig afbrydelse af enten arsenetrioxid, ATRA eller begge (se pkt. 4.4).

Hæmatologisk gastrointestinal toksicitet

Hos nydiagnosticerede patienter med lav til intermediær risiko APL opstod der gastrointestinal toksicitet, grad 3 neutropeni og grad 3 eller 4 trombocytopeni. Disse hændelser var imidlertid 2,2 gange mindre hyppige hos patienter, der fik arsenetrioxid i kombination med ATRA, sammenlignet med patienter, der fik ATRA + kemoterapi.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Hvis der opstår symptomer, der tyder på alvorlig akut arsen-toksicitet (f.eks. kramper, muskelsvækkelse og konfusion), skal Arsenic trioxide Mylan øjeblikkeligt seponeres, og kelatterapi med penicillamin i en daglig dosis på ≤ 1 g kan overvejes. Varigheden af behandlingen med penicillamin skal evalueres under hensyntagen til laboratorieværdien for arsen i urinen. For patienter, der ikke kan tage oral medicin, kan dimercaprol indgivet i en dosis på 3 mg/kg intramuskulært hver 4. time overvejes, indtil den umiddelbare livstruende toksicitet er aftaget. Derefter kan der gives penicillamin i en dosis ≤ 1 g pr. dag. I tilfælde af koagulopati anbefales oral indgivelse af det kelerende middel succimer eller dimercaptosuccinsyre (DCI) 10 mg/kg eller 350 mg hver 8. time i 5 dage og derefter hver 12. time i to uger. For patienter med alvorlig, akut arsenoverdosis skal man overveje dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre neoplastiske midler, ATC-kode: L01XX27

Virkningsmekanisme

Arsenic trioxide Mylans virkningsmekanisme er ikke helt klarlagt. Arsenetrioxid fremkalder morfologiske ændringer og deoxyribonukleinsyre (DNA)-fragmenteringsegenskaber, som er karakteristisk for apoptose ved NB4-humane promyelocyt-leukæmi-celler *in vitro*. Arsenetrioxid skader og nedbryder også fusionsproteinet Promyelocyt-leukæmi/retinoinisyreceptor-alfa (PML/RAR-alfa).

Klinisk virkning og sikkerhed

Nydiagnosticerede APL-patienter, der ikke er i højrisikogruppe

Arsenetrioxid er blevet undersøgt hos 77 nydiagnosticerede patienter med lav til intermediær risiko APL i et kontrolleret, randomiseret klinisk fase 3-non-inferioritetsstudie, der sammenlignede virkningen og sikkerheden af arsenetrioxid i kombination med all-*trans*-retinoinsyre (ATRA) versus ATRA+kemoterapi (f.eks. idarubicin og mitoxantron) (studie APL0406). Patienter med nydiagnosticeret APL, bekræftet ved tilstedeværelse af t(15; 17) eller PML-RAR α ved RT-PCR, eller

med hypergranulære leukæmiceller blev inkluderet. Der foreligger ingen data for patienter med andre translokationer, såsom t(11;17) (PLZF/RARα). Patienter med signifikant arytm, ekg-anomali (medfødt langt QT-syndrom, tidligere eller aktuel signifikant ventrikulær eller atrial takyarytm, klinisk signifikant bradykardi i hvile (< 50 slag/minut), QTc > 450 msek. på screenings-ekg, højre grenblok plus venstresidigt anteriort hemiblok, bifascikulært blok) eller neuropati blev ekskluderet fra studiet. Patienter i ATRA + arsentrioxid-gruppen fik ATRA 45 mg/m² oralt dagligt arsentrioxid og 0,15 mg/kg i.v. dagligt indtil komplet remission (CR). Under konsolidering blev ATRA givet i den samme dosis i perioder på 2 uger med behandling og 2 uger uden, til i alt 7 behandlingsforløb, og arsentrioxid blev givet i den samme dosis 5 dage om ugen, 4 uger med behandling og 4 uger uden, til i alt 4 behandlingsforløb. Patienter i ATRA + kemoterapi-gruppen fik idarubicin 12 mg/m² iv på dag 2, 4, 6 og 8 og ATRA 45 mg/m² oralt dagligt indtil CR. Under konsolidering fik patienterne idarubicin 5 mg/m² på dag 1 til 4 og ATRA 45 mg/m² dagligt i 15 dage, og dernæst mitoxantron 10 mg/m² iv på dag 1 til 5 og igen ATRA 45 mg/m² dagligt i 15 dage, og endelig en enkeltdosis idarubicin på 12 mg/m² og ATRA 45 mg/m² dagligt i 15 dage. Hvert konsolideringsforløb blev påbegyndt ved hæmatologisk restitution efter det tidligere behandlingsforløb, defineret som absolut neutrofiltal > 1,5 × 10⁹/ og trombocytter > 100 × 10⁹/ Patienterne i ATRA+kemoterapi-gruppen fik også vedligeholdelsesbehandling i op til 2 år, bestående af 6-mercaptopurin 50 mg/m² oralt dagligt, methotrexat 15 mg/m² intramuskulært ugentligt og ATRA 45 mg/m² dagligt i 15 dage hver 3. måned.

De vigtigste effektresultater er opsummeret i Tabel 3 nedenfor:

Tabel 3

Effektmål	ATRA + Arsentrioxid (n = 77) [%]	ATRA + kemoterapi (n = 79) [%]	Konfidens-interval (CI)	P-værdi
2-års hændelsesfri overlevelse (EFS)	97	86	95 % CI for forskellen, 2 – 22 procentpoints	p < 0,001 for non-inferioritet p = 0,02 for superioritet af ATRA + arsentrioxid
Komplet hæmatologisk remission (HCR)	100	95		p = 0,12
2-års samlet overlevelse (OS)	99	91		p = 0,02
2-års sygdomsfri overlevelse (DFS)	97	90		p = 0,11
2-års kumulativ forekomst af recidiv (CIR)	1	6		p = 0,24

APL = akut promyelocyt-leukæmi, ATRA = all-*trans*-retinoinsyre

Recidiverende/refraktær APL

Arsentrioxid er blevet undersøgt hos 52 APL-patienter, som tidligere er blevet behandlet med anthracyclin og retinoid i to åbne enkeltarmede ikke-komparative studier. Det ene var et klinisk studie, som kun involverede én investigator (n = 12), og det andet var et multicenterstudie med 9 institutioner (n = 40). Patienter i det første studie fik en gennemsnitlig dosis arsentrioxid på 0,16 mg/kg/dag (interval 0,06 til 0,20 mg/kg/dag), og patienter i multicenterstudiet fik en fast dosis på 0,15 mg/kg/dag. Arsentrioxid blev indgivet intravenøst over 1 til 2 timer, indtil knoglemarven var fri for leukæmiceller, op til maksimalt 60 dage. Patienter med komplet remission fik konsolideringsterapi med arsentrioxid i yderligere 25 doser over en 5-ugers periode. Konsolideringsterapien påbegyndtes 6 uger (interval 3-8) efter induktion i enkeltinstitutionsstudiet og 4 uger (interval 3-6) i multicenterstudiet. Komplet

remission (CR) blev defineret som fravær af synlige leukæmiceller i knoglemarven og perifer restituering af blodplader og hvide blodlegemer.

Patienter i enkeltcenterstudiet havde recidiv efter 1–6 forudgående terapiregimer, og 2 patienter havde recidiv efter stamcelletransplantation. Patienter i multicenterstudiet havde recidiv efter 1–4 forudgående terapiregimer, og 5 patienter havde recidiv efter stamcelletransplantation.

Gennemsnitsalderen i enkeltcenterstudiet var 33 år (aldersinterval 9 til 75). Gennemsnitsalderen i multicenterstudiet var 40 år (aldersinterval 5 til 73).

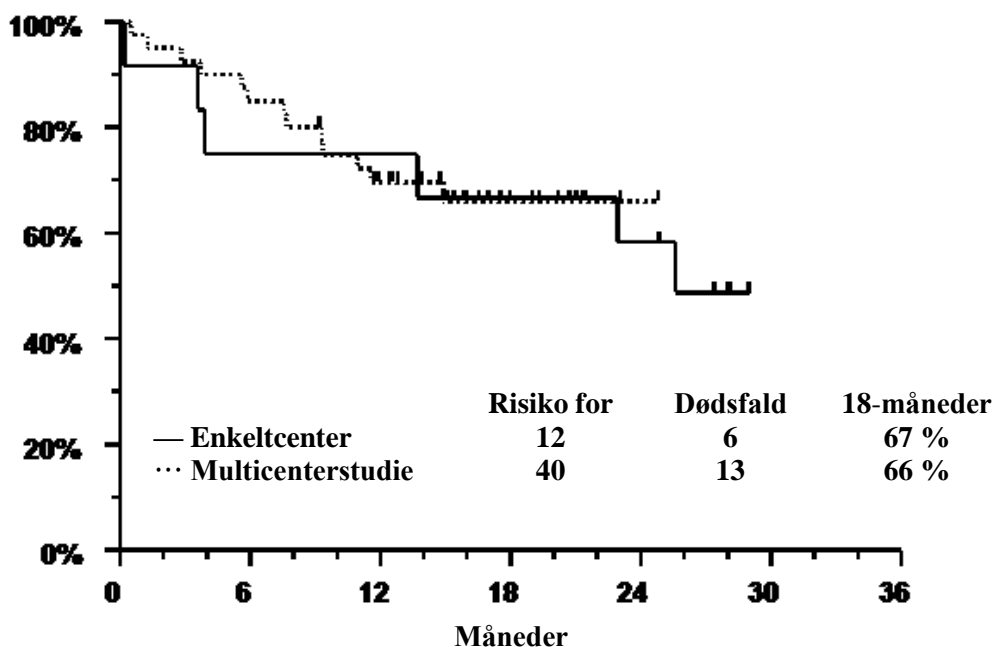
Resultaterne er opsummeret i Tabel 4 nedenfor.

Tabel 4

	Enkeltcenterstudie N = 12	Multicenterstudie N = 40
Arsentrioxid dosis, mg/kg/dag (median, interval)	0,16 (0,06–0,20)	0,15
Komplet remission	11 (92 %)	34 (85 %)
Tid til knoglemarvs- remission (median)	32 dage	35 dage
Tid til CR (median)	54 dage	59 dage
18 måneders overlevelse	67 %	66 %

Enkeltinstitutionsstudiet inkluderede 2 pædiatriske patienter (< 18 år gamle), som begge opnåede CR. Multicenterstudiet inkluderede 5 pædiatriske patienter (< 18 år gamle), hvoraf 3 opnåede CR. Ingen børn under 5 år blev behandlet.

I en opfølgende behandling efter konsolidering fik 7 patienter i enkeltinstitutionsstudiet og 18 patienter i multicenterstudiet yderligere vedligeholdelsesterapi med arsentrioxid. Tre patienter fra enkeltinstitutionsstudiet og 15 patienter fra multicenterstudiet fik stamcelletransplantationer efter afslutning af arsentrioxid. Kaplan-Meier medianvarigheden af CR for enkeltinstitutionsstudiet var 14 måneder og blev ikke nået for multicenterstudiet. Ved sidste opfølgning var 6 af 12 patienter i enkeltinstitutionsstudiet i live med en medianopfølgningstid på 28 måneder (område 25 til 29). I multicenterstudiet var 27 af 40 patienter i live med en middelopfølgningstid på 16 måneder (område 9 til 25). Kaplan-Meier skøn for 18-måneders overlevelse for begge forsøg er vist nedenfor.



Cytogenetisk bekræftelse af konversion til en normal genotype og påvisning ved revers transkriptase – polymerasekædereaktion (RT-PCR) af PML/RAR α konversion til normal er vist i Tabel 5 nedenfor.

Cytogenetik efter arsenetrioxidterapi

Tabel 5

	Enkeltcenter-pilotstudie N med CR = 11	Multicenterstudie N med CR = 34
Konventionel cytogenetik [t(15;17)]		
Fraværende	8 (73 %)	31 (91 %)
Tilstede	1 (9 %)	0 %
Kan ikke evalueres	2 (18 %)	3 (9 %)
RT-PCR for PML/- RAR α		
Negativ	8 (73 %)	27 (79 %)
Positiv	3 (27 %)	4 (12 %)
Kan ikke evalueres	0	3 (9 %)

Der sås respons hen over alle testede aldersgrupper, varierende fra 6 til 75 år. Responshyppigheden var ens for de to køn. Der er ingen erfaring med effekten af arsenetrioxid på varianten APL indeholdende t(11;17) og t(5;17) kromosomtranslokationer.

Pædiatrisk population

Der er begrænset erfaring hos børn. 5 ud af 7 patienter under 18 år (i alderen 5 til 16 år) behandlet med arsenetrioxid i den anbefalede dosis på 0,15 mg/kg/dag opnåede komplet respons (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Den uorganiske, frysetørrede form af arsenetrioxid danner efter opløsning straks hydrolyseproduktet arsensyring (As^{III}). As^{III} er den farmakologisk aktive form af arsenetrioxid.

Fordeling

Fordelingsvolumen (V_d) for As^{III} er stort (> 400 l), hvilket tyder på en betydelig fordeling ind i vævene med en ubetydelig proteinbinding. V_d er også vægtafhængig og stiger med stigende kropsvægt. Totalt arsen akkumuleres hovedsageligt i lever, nyre og hjerte og i mindre grad i lunge, hår og negle.

Biotransformation

Metaboliseringen af arsenetrioxid omfatter oxidering af arsensyring (As^{III}), den aktive form af arsenetrioxid, til arsensyre (As^V), såvel som oxidativ metylering til monometylarsonsyre (MMA^V) og dimetylarsonsyre (DMA^V) via metyltransferaser, primært i leveren. De pentavalente metabolitter, MMA^V og DMA^V optræder langsomt i plasma (cirka 10–24 timer efter første administration af arsenetrioxid), men på grund af deres længere halveringstid, akkumuleres de mere ved gentagen dosering end As^{III}. Akkumuleringsgraden af disse metabolitter afhænger af doseringsregimet. Omtrentlig akkumulering var fra 1,4 til 8 gange så stor ved gentagen administration sammenlignet med enkelt dosis. As^V findes kun i relativt lave koncentrationer i plasma.

In vitro enzymatiske forsøg med humane levermikrosomer viste, at arsenetrioxid ikke har nogen hæmmende virkning på substrater for de centrale cytochrom P450-enzymers såsom 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Stoffer, der er substrater for disse P450-enzymers, forventes ikke at interagere med Arsenic trioxide Mylan.

Elimination

Cirka 15 % af den indgivne Arsenic trioxide Mylan-dosis udskilles i urinen som As^{III}. De metylerede metabolitter af As^{III} (MMA^V, DMA^V) bliver primært udskilt i urinen. Plasmakoncentrationen af As^{III} falder fra maksimal plasmakoncentration på en bifasisk måde med en gennemsnitlig terminal

eliminationshalveringstid på 10–14 timer. Den totale clearance for As^{III} i enkeltdosisintervallet 7–32 mg (administreret som 0,15 mg/kg) er 49/time, og den renale clearance er 9 l/time. Clearance er ikke afhængig af personens vægt eller den indgivne dosis i det undersøgte dosisinterval. Den gennemsnitlige estimerede terminale eliminationshalveringstid for metabolitterne MMA^V og DMA^V er henholdsvis 32 timer og 70 timer.

Nedsat nyrefunktion

Plasmaclearance for As^{III} var ikke ændret hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 50–80 ml/min) eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30–49 ml/min). Plasmaclearance for As^{III} hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance mindre end 30 ml/min) var 40 % lavere sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Systemisk eksponering for MMA^V og DMA^V synes at være større hos patienter med nedsat nyrefunktion. Den kliniske konsekvens af dette er ukendt, men der sås ikke øget toksicitet.

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetiske data fra patienter med hepatocellulært karcinom og let til moderat nedsat leverfunktion indikerer, at As^{III} eller As^V ikke akkumulerer efter infusion to gange ugentligt. Der blev ikke set nogen klar tendens til øget systemisk eksponering for As^{III}, As^V, MMA^V eller DMA^V ved faldende leverfunktionsniveau vurderet ved dosisnormaliseret (pr. mg dosis) AUC.

Linearitet/non-linearitet

Den systemiske eksponering (AUC) synes at være lineær i hele dosisintervallet efter enkeltdosis fra 7 til 32 mg (indgivet som 0,15 mg/kg). Faldet fra maksimal plasmakoncentration af As^{III} sker bifasisk og er karakteriseret ved en initial hurtig distributionsfase efterfulgt af en langsommere terminal eliminationsfase. Efter indgivelse af 0,15 mg/kg dagligt (n = 6) eller to gange ugentligt (n = 3) sås en cirka dobbelt så høj akkumulering af As^{III} sammenlignet med en enkelt infusion. Denne akkumulering var en smule højere end forventet ud fra enkeltdosisresultater.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Begrænsede reproduktionstoksiske studier af arsentrioxid i dyr indikerer embryotoksicitet og teratogenicitet (neuralrørsdefekter, anoftalmia og mikroftalmia) ved indgivelse 1–10 gange den anbefalede kliniske dosis (mg/m²). Der er ikke gennemført fertilitetsstudier med Arsenic trioxide Mylan. Arsensammensætninger påfører kromosomafvigelse og morfologiske ændringer af pattedyrsceller *in vitro* og *in vivo*. Der er ikke gennemført nogen formelle karcinogenitetsstudier af arsentrioxid ved intravenøs indgift. Dog er arsentrioxid og andre uorganiske arsensammensætninger kendt som karcinogene for mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumhydroxid
Saltsyre (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas

4 år.

Efter første åbning

Produktet skal bruges med det samme.

Efter fortynding

Der påvist kemisk og fysisk stabilitet i 30 dage ved 15–25°C og 30 dage ved 2°C – 8°C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes umiddelbart. Hvis det ikke anvendes umiddelbart, vil anvendesholdbarheden og -forholdene være at betragte som brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2°C – 8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke fryses.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlerne, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type I gennemsigtigt glashætteglas lukket med bromobutyl-propper og aluminiumslåg indeholdende 10 ml koncentrat. Hver pakning indeholder 1 eller 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Klargøring af Arsenic trioxide Mylan

Aseptisk teknik skal nøje overholdes under hele håndteringen af Arsenic trioxide Mylan, da det ikke indeholder konserveringsmiddel.

Arsenic trioxide Mylan skal fortyndes med 100 til 250 ml 50 mg/ml (5 %) glukose injektionsvæske, opløsning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske, opløsning umiddelbart efter udtrækning fra hætteglasset.

Arsenic trioxide Mylan må ikke blandes med eller indgives i samme intravenøse slange samtidigt med andre lægemidler.

Den fortyndede infusionsvæske skal være klar og farveløs. Alle parenterale opløsninger skal nøje efterses for partikler og misfarvning forud for indgivelsen. Infusionsvæsken må ikke anvendes, hvis den indeholder fremmede partikler.

Procedure for korrekt bortskaffelse

Arsenic trioxide Mylan er kun til engangsbrug, og alle ubrugte portioner fra hvert hætteglas skal bortskaffes forsvarligt. Gem ikke de ikke-anvendte portioner til senere indgift.

Ikke anvendt lægemiddel, eventuelle genstande, der kommer i kontakt hermed, samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 1 april 2020
Dato for seneste fornyelse: 14. november 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml koncentrat til infusionsopløsning
arsentrioxid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En ml indeholder 1 mg arsentrioxid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: natriumhydroxid, saltsyre (til pH-justering) og vand til injektioner.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

1 hætteglas

10 hætteglas

10 mg/10 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse efter fortynding
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk: skal håndteres med forsigtighed.

8. UDLØBSDATO

EXP

Læs indlægssedlen vedrørende det fortyndede produkts holdbarhed.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke fryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml sterilt koncentrat
arsentrioxid
i.v. anvendelse efter fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

10 mg/10 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml koncentrat til infusionsopløsning arsentrioxid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse af Arsenic trioxide Mylan
2. Det skal du vide, før du begynder at få Arsenic trioxide Mylan
3. Sådan skal du bruge Arsenic trioxide Mylan
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse af Arsenic trioxide Mylan

Arsenic trioxide Mylan anvendes til voksne patienter med nydiagnosticeret lav til intermediaær risiko akut promyelocyt-leukæmi (APL), og til voksne patienter, hvis sygdom ikke har reageret på andre behandlinger. APL er en speciel type myeloid leukæmi, en sygdom, hvor der forekommer unormale hvide blodlegemer og unormal blødning og blå mærker.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Arsenic trioxide Mylan

Arsenic trioxide Mylan skal indgives under tilsyn af en læge, der har erfaring med behandlingen af akut leukæmi.

Du må ikke få Arsenic trioxide Mylan

Hvis du er allergisk over for arsentrioxid eller et af de øvrige indholdsstoffer i arsentrioxid (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Du skal kontakte lægen eller sundhedspersonalet, før du får Arsenic trioxide Mylan, hvis

- du har nedsat nyrefunktion,
- du har leverproblemer.

Din læge vil tage følgende forsigtighedsregler:

- Der vil blive taget prøver for at kontrollere mængden af kalium, magnesium, calcium og kreatinin i blodet, inden du får din første dosis Arsenic trioxide Mylan.
- Du skal have taget et elektrokardiogram (ekg) inden din første dosis.
- Blodprøver (for kalium, magnesium, calcium, og til kontrol af leverfunktionen) bør gentages under behandlingen med Arsenic trioxide Mylan.
- Derudover vil du få taget et elektrokardiogram to gange ugentlig.
- Hvis der er risiko for, at du har en bestemt type unormal hjerterytme (f.eks. torsades de pointes eller QT-forlængelse), vil dit hjerte blive kontrolleret løbende.

- Din læge vil overvåge dit helbred under og efter behandlingen, da arsentrioxid, det aktive stof i Arsenic trioxide Mylan, kan forårsage andre kræftformer. Du skal fortælle om alle nye og usædvanlige symptomer og omstændigheder, når du ser lægen.
- Opfølgning af dine kognitive funktioner og din mobilitet, hvis du har risiko for B₁-vitaminmangel.

Børn og unge

Arsenic trioxide Mylan anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Arsenic trioxide Mylan

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Fortæl det især altid til lægen

- hvis du bruger forskellige typer medicin, som kan forårsage en ændring i din hjerterytme. Disse kan bl.a. være:
 - visse typer antiarytmika (medicin, som bruges til at korrigere uregelmæssig hjerterytme, f.eks. kinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid)
 - medicin til behandling af psykose (manglende realitetsopfattelse, f.eks. thioridazin)
 - medicin til behandling af depression (f.eks. amitriptylin)
 - visse typer medicin til behandling af bakterieinfektioner (f.eks. erythromycin og sparfloxacin)
 - visse typer medicin til behandling af allergier, f.eks. høfeber (antihistaminer, f.eks. terfenadin og astemizol)
 - medicin, som medfører nedsat indhold af magnesium eller kalium i dit blod (f.eks. amphotericin B)
 - cisaprid (medicin som bruges til at lindre visse maveproblemer)
 Disse lægemidlers virkning på din hjerterytme kan forværres af Arsenic trioxide Mylan. Du skal sørge for at fortælle din læge om al den medicin, du tager.
- hvis du tager eller for nyligt har taget medicin, der kan påvirke leveren. Vis beholderen eller pakningen til lægen, hvis du er i tvivl.

Brug af Arsenic trioxide Mylan sammen med mad og drikke

Der er ingen begrænsninger med hensyn til mad og drikke, mens du får Arsenic trioxide Mylan.

Graviditet

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen former for medicin.

Du må ikke få Arsenic trioxide Mylan, hvis du er gravid, da det kan skade fosteret.

Hvis du er i den fødedygtige alder, skal du bruge sikker prævention under behandlingen med Arsenic trioxide Mylan og i 6 måneder efter behandlingen er gennemført.

Hvis du er gravid, eller du bliver gravid under behandlingen med Arsenic trioxide Mylan, skal du spørge din læge til råds.

Mænd skal også bruge sikker prævention og rådes til ikke at undfange et barn, mens de får Arsenic trioxide Mylan og i 3 måneder efter behandlingen er gennemført.

Amning

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen former for medicin.

Arsentrioxiden i Arsenic trioxide Mylan udskilles i mælken.

Da Arsenic trioxide Mylan kan skade ammende spædbørn, må du ikke amme, mens du får Arsenic trioxide Mylan og indtil to uger efter den sidste dosis.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Arsenic trioxide Mylan forventes ikke at påvirke eller påvirker kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Hvis du mærker ubehag eller føler dig utilpas efter en Arsenic trioxide Mylan-infusion, skal du vente, indtil symptomerne forsvinder, før du fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

Arsenic trioxide Mylan indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

3. Sådan skal du bruge Arsenic trioxide Mylan

Behandlingens varighed, og hvor tit du skal have Arsenic trioxide Mylan

Patienter med nydiagnosticeret akut promyelocyt-leukæmi

Lægen vil give dig Arsenic trioxide Mylan én gang om dagen som en infusion. I den første behandlingscyklus vil du blive behandlet hver dag i op til højst 60 dage, eller indtil lægen bestemmer, at din sygdom er i bedring. Hvis din sygdom reagerer positivt på Arsenic trioxide Mylan, vil du få yderligere 4 behandlingscykluser. Hver cyklus består af 20 doser. Du vil få en dosis 5 dage om ugen (efterfulgt af en pause på 2 dage) i 4 uger efterfulgt af 4 ugers pause. Lægen vil beslutte nøjagtigt, hvor længe du skal fortsætte behandlingen med Arsenic trioxide Mylan.

Patienter med akut promyelocyt-leukæmi, hvor sygdommen ikke har reageret på andre behandlinger

Lægen vil give dig Arsenic trioxide Mylan én gang om dagen som en infusion. I den første behandlingscyklus vil du blive behandlet hver dag i op til højst 50 dage, eller indtil lægen bestemmer, at din sygdom er i bedring. Hvis din sygdom reagerer positivt på Arsenic trioxide Mylan, vil du få yderligere en behandlingscyklus med 25 doser. Du vil få en dosis 5 dage om ugen (efterfulgt af en pause på 2 dage) i 5 uger. Lægen vil beslutte nøjagtigt, hvor længe du skal fortsætte behandlingen med Arsenic trioxide Mylan.

Anvendelsesmåde og administrationsvej

Arsenic trioxide Mylan skal fortyndes med en injektionsvæske, der indeholder enten glucose eller natriumchlorid.

Arsenic trioxide Mylan gives normalt af en læge eller en sygeplejerske. Den gives som et drop (infusion) i en vene i løbet af 1–2 timer, men infusionen kan vare længere, hvis der optræder bivirkninger som blussen og svimmelhed.

Arsenic trioxide Mylan må ikke blandes med andre lægemidler eller gives som infusion gennem samme slange som anden medicin.

Hvis din læge eller sundhedspersonalet giver dig for meget Arsenic trioxide Mylan

Du kan opleve kramper, muskelsvaghed og forvirring. Hvis dette sker, skal behandlingen med Arsenic trioxide Mylan omgående stoppes, og din læge vil behandle arsen-overdoseringen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du skal straks fortælle det til lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever følgende bivirkninger, da disse kan være tegn på en alvorlig tilstand kaldet ”differentieringssyndrom”, som kan være dødelig:

- vejrtrækningsbesvær
- hoste
- smerter i brystet
- feber

Du skal straks fortælle det til lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever følgende bivirkninger, da disse kan være tegn på en allergisk reaktion:

- vejrtrækningsbesvær
- feber
- pludselig vægtstigning
- væskeophobning
- besvimelse
- kraftig hjertebanken.

Mens du er i behandling med Arsenic trioxide Mylan, kan du opleve nogle af følgende reaktioner:

Meget almindelig (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer):

- træthed (mathed), smerter, feber, hovedpine
- kvalme, opkastning, diarré,
- svimmelhed, muskelsmerter, følelsesløshed eller snurrende fornemmelser i huden,
- udslæt eller kløe, øget blodsukker, ødemer (hævelse som følge af væskeophobning),
- kortåndethed, hurtig hjerterytme (puls), unormalt hjertediagram (ekg),
- nedsat indhold af kalium eller magnesium i blodet, unormale prøver for leverfunktion inklusive forhøjet indhold af bilirubin eller gammaglutamyltransferase i blodet.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- nedsat antal blodceller (blodplader, røde og/eller hvide blodlegemer), øget antal hvide blodlegemer,
- kulderystelser, vægtstigning,
- feber på grund af infektion og lavt antal hvide blodlegemer, herpes zoster-infektion,
- smerter i brystet, blødning i lungerne, hypoksi (lavt iltniveau), væskeansamling omkring hjertet eller lungerne, lavt blodtryk, unormal hjerterytme (hjerteslag),
- krampeanfald, led- eller knoglesmerter, årebetændelse,
- forhøjet natrium eller magnesium, ketoner i blod og urin (ketoacidose), unormale prøver for nyrefunktion, nyresvigt,
- mavesmerter,
- hudrødme, opsvulmet ansigt, sløret syn

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- lungebetændelse, blodforgiftning
- inflammation (betændelsesagtig tilstand) i lungerne som medfører smerter i brystet og åndenød, hjertesvigt
- væskemangel (dehydrering), forvirring
- cerebral sygdom (encefalopati, Wernickes encefalopati) med forskellige manifestationer, herunder problemer med at bruge arme og ben, talebesvær og forvirring

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen [via det nationale rapporteringssystem anført i \[Appendiks V\]\(#\)](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglasetiketten og æsken.

Må ikke fryses.

Efter fortynding: Hvis præparatet ikke bruges umiddelbart efter fortynding, er opbevaringstider og betingelser din læges ansvar, og det vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 til 8°C, medmindre fortyndingen har fundet sted i et sterilt miljø.

Brug ikke lægemidlet, hvis der er fremmede partikler i infusionsvæsken, eller hvis den er misfarvet.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller toilettet eller skraldespanden. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Disse tiltag hjælper med at beskytte miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Hvad Arsenic trioxide Mylan indeholder

- Aktivt stof: arsenitrioxid. Hver ml koncentrat indeholder 1 mg arsenitrioxid. Hvert hætteglas med 10 ml indeholder 10 mg arsenitrioxid.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumhydroxid, saltsyre og vand til injektionsvæsker. Se punkt 2 ”Arsenic trioxide Mylan indeholder natrium”.

Udseende og pakningsstørrelser

Arsenic trioxide Mylan er et koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat). Det leveres i hætteglas som en koncentreret, klar, farveløs, vandig opløsning. Hver æske indeholder 1 eller 10 hætteglas til engangsbrug.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Viatri ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: + 49-800 0700 800

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Viatri Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Malta

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

Nederland

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

Norge

Viatri AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

ASEPTISK TEKNIK SKAL NØJE OVERHOLDES UNDER HELE HÅNDTERINGEN AF Arsenic trioxide Mylan, DA DET IKKE INDEHOLDER KONSERVERINGSMIDDEL.

Fortyngning af Arsenic trioxide Mylan

Arsenic trioxide Mylan skal fortyndes, før det indgives.

Personalet skal uddannes i håndtering og fortynding af arsentrioxid og skal bruge passende beskyttelsesbeklædning.

Fortynding: Før forsigtigt kanylen på en injektionssprøjte ind i hætteglasset og træk alt indholdet op. Arsenic trioxide Mylan skal derefter straks fortyndes med 100 til 250 ml 50 mg/ml (5 %) glucose injektionsvæske, opløsning, eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid injektionsvæske, opløsning.

Arsenic trioxide Mylan er kun til engangsbrug. Ubrugte portioner fra hvert hætteglas skal bortskaffes forsvarligt. Gem ikke de ikke-anvendte portioner til senere indgift.

Brug af Arsenic trioxide Mylan

Arsenic trioxide Mylan må ikke blandes med eller indgives i samme intravenøse slange samtidigt med andre lægemidler.

Arsenic trioxide Mylan skal indgives intravenøst over 1–2 timer. Infusionsvarigheden kan øges op til 4 timer, hvis der observeres vasomotoriske reaktioner. Et centralt venekateter er ikke påkrævet.

Den fortyndede infusionsvæske skal være klar og farveløs. Alle parenterale opløsninger skal nøje efterses for partikler og misfarvning forud for indgivelsen. Infusionsvæsken må ikke anvendes, hvis den indeholder fremmede partikler.

Efter fortynding i intravenøse opløsninger er Arsenic trioxide Mylan kemisk og fysisk stabilt i 30 dage ved 15–25 °C og i 30 dage i køleskab ved 2–8 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes umiddelbart. Hvis det ikke anvendes umiddelbart, er opbevaringstider og betingelser før anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2–8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og aseptiske forhold.

Procedure for korrekt bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel, eventuelle genstande, der kommer i kontakt hermed samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.