

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Arseentrioxide Mylan 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

1 ml concentraat bevat 1 mg arseentrioxide.

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 10 mg arseentrioxide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat)

Steriele, heldere, kleurloze, waterige oplossing met een pH van 7,5 tot 8,5.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Arseentrioxide Mylan is geïndiceerd voor het induceren van remissie en consolidatie bij volwassen patiënten met:

- nieuw gediagnosticeerde acute promyelocytair leukemie (APL) met laag tot middelmatig risico (aantal witte bloedcellen  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) in combinatie met all-*trans*-retinoïnezuur (ATRA),
- recidiverende/refractaire acute promyelocytair leukemie (APL) (tijdens een eerdere behandeling moet een retinoïde stof zijn toegediend en chemotherapie hebben plaatsgehad) gekenmerkt door de aanwezigheid van de translocatie t(15;17) en/of de aanwezigheid van het gen promyelocytair-leukemie-/retinoïnezuurreceptor-alfa (PML/RAR-alfa).

Het percentage respons van andere subtypen van acute myelogene leukemie op arseentrioxide is niet onderzocht.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Arseentrioxide Mylan mag slechts worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van acute leukemie; de speciale bewakingsprocedures, die in rubriek 4.4 besproken worden, moeten gevolgd worden.

#### Dosering

Voor volwassenen en ouderen wordt dezelfde dosis aanbevolen.

*Nieuw gediagnosticeerde acute promyelocytair leukemie (APL) met laag tot middelmatig risico*

#### *Schema voor inductiebehandeling*

Arseentrioxide Mylan moet intraveneus worden toegediend in een dosis van 0,15 mg/kg/dag, dagelijks gegeven totdat complete remissie is bereikt. Als complete remissie op dag 60 niet is bereikt, moet de dosering worden gestaakt.

### *Consolidatieschema*

Arseentrioxide Mylan moet intraveneus worden toegediend in een dosis van 0,15 mg/kg/dag, 5 dagen per week. De behandeling moet worden voortgezet gedurende 4 weken met behandeling en 4 weken zonder behandelingen, gedurende in totaal 4 cycli.

### Recidiverende/refractaire acute promyelocyttaire leukemie (APL)

#### *Schema voor inductiebehandeling*

Arseentrioxide Mylan moet dagelijks intraveneus worden toegediend in een vaste dosis van 0,15 mg/kg/dag totdat complete remissie is bereikt (de aanwezigheid van minder dan 5% blasten onder de beenmergcellen en geen teken van leukemiecellen). Als complete remissie op dag 50 niet is bereikt, moet de dosering worden gestaakt.

### *Consolidatieschema*

De consolidatiebehandeling moet 3 tot 4 weken na beëindiging van de inductiebehandeling worden gestart. Arseentrioxide Mylan moet intraveneus worden toegediend in 25 doses van 0,15 mg/kg/dag 5 dagen per week, gevolgd door een onderbreking van 2 dagen en herhaald gedurende 5 weken.

### Dosiswijziging, aanpassing en herinitiatie

De behandeling met Arseentrioxide Mylan moet tijdelijk onderbroken worden vóór het eind van behandelingschema op het moment dat een toxiciteitsgraad 3 of meer (conform de Common Toxicity Criteria van het National Cancer Institute) wordt geconstateerd en beoordeeld wordt als een mogelijk gerelateerd aan de behandeling met Arseentrioxide Mylan. Patiënten die dergelijke, naar wordt aangenomen, met arseentrioxide verband houdende reacties ondervinden, kunnen de behandeling pas hervatten nadat het toxiciteitsvoorval is opgelost of nadat de afwijking die voor de onderbreking verantwoordelijk was, weer naar een nullijnwaarde is teruggekeerd. In dergelijke gevallen moet de behandeling worden hervat met de helft (50%) van de eerder gebruikte dagelijkse dosis. Als het toxiciteitsvoorval zich binnen 7 dagen na hervatting van de behandeling met de halve dosis niet herhaalt, kan de dagelijkse dosis weer worden verhoogd naar de oorspronkelijke dosis (100%). Bij patiënten die herhaalde toxiciteit ondervinden, moet de behandeling worden gestaakt. Voor afwijkingen in ECG, elektrolyten en hepatotoxiciteit, zie rubriek 4.4.

### Speciale populaties

#### Leverfunctiestoornissen

Aangezien geen gegevens beschikbaar zijn over alle leverfunctiestoornisgroepen en hepatotoxische effecten kunnen optreden tijdens behandeling met Arseentrioxide Mylan, dient Arseentrioxide Mylan met voorzichtigheid gebruikt te worden in patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

#### Nierfunctiestoornissen

Aangezien geen gegevens beschikbaar zijn over alle nierfunctiestoornisgroepen, dient Arseentrioxide Mylan met voorzichtigheid gebruikt te worden in patiënten met nierfunctiestoornissen.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Arseentrioxide Mylan bij kinderen in de leeftijd tot 17 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens voor kinderen in de leeftijd van 5 tot 16 jaar worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 5 jaar.

## Wijze van toediening

Arsentrioxide Mylan moet intraveneus over een periode van 1-2 uur worden toegediend. De infusietijd kan worden verlengd tot maximaal 4 uur als vasomotorische reacties worden waargenomen. Er hoeft geen centraal veneuze katheter te worden gebruikt. Patiënten moeten aan het begin van de behandeling in een ziekenhuis worden opgenomen vanwege ziektesymptomen en om adequate bewaking te garanderen.

Voor instructies over bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Patiënten met klinisch instabiele APL dragen met name een verhoogd risico en vereisen frequentere bewaking van de elektrolyten en glykemie, en tevens frequentere bloed-, lever-, nier- en stollingsbepalingen.

#### Leukocytactivatiesyndroom (APL-differentiatiesyndroom)

27% van de patiënten met APL, in een recidiverende/refractaire situatie, die behandeld worden met arsentrioxide, hebben symptomen ervaren die lijken op het zogenaamde retinoïnezuur-APL (RA-APL) of APL-differentiatiesyndroom, gekenmerkt door koorts, dyspneu, gewichtstoename, longinfiltraten en pleurale of pericardiale effusie, met of zonder leukocytose. Dit syndroom kan fataal zijn. Bij nieuw gediagnosticeerde APL-patiënten behandeld met arsentrioxide en all-*trans*-retinoïnezuur (ATRA) werd APL-differentiatiesyndroom waargenomen bij 19%, waaronder 5 ernstige gevallen. Bij de eerste tekenen die wijzen op het syndroom (onverklaarde koorts, dyspneu en/of gewichtstoename, abnormale auscultatoire bevindingen in de borst of radiografische abnormaaliteiten), moet behandeling met arsentrioxide tijdelijk worden stopgezet en moet onmiddellijk worden begonnen met een hogedosisbehandeling met steroïden (10 mg dexamethason b.i.d.), onafhankelijk van het aantal leukocyten, en deze moet ten minste 3 dagen worden voortgezet totdat de tekenen en symptomen zijn geweken. Indien klinisch gerechtvaardigd/noodzakelijk, wordt ook gelijktijdige therapie met diuretica aanbevolen. De behandeling met arsentrioxide hoeft bij de meerderheid van de patiënten niet definitief te worden stopgezet tijdens de behandeling van het APL-differentiatiesyndroom. Zodra tekenen en symptomen zijn afgenomen, kan behandeling met arsentrioxide worden hervat bij 50% van de vorige dosis tijdens de eerste 7 dagen. Daarna, wanneer de vorige toxiciteit niet verergert, kan arsentrioxide worden hervat met de volledige dosering. Ingeval de symptomen opnieuw optreden, moet arsentrioxide tot de vorige dosering worden verlaagd. Om te voorkomen dat APL-differentiatiesyndroom ontstaat tijdens inductiebehandeling, kan bij APL-patiënten prednison (0,5 mg/kg lichaamsgewicht per dag gedurende de gehele inductiebehandeling) worden toegediend vanaf dag 1 van toediening van arsentrioxide tot het einde van de inductiebehandeling. Het verdient aanbeveling de steroïdbehandeling niet te combineren met chemotherapie, aangezien er geen ervaring is met gelijktijdige toediening van steroïden en chemotherapeutica tijdens de behandeling van leukocytactivatiesyndroom als gevolg van arsentrioxide. Post-marketing ervaring duidt erop dat zich een vergelijkbaar syndroom kan voordoen bij patiënten met andere maligniteiten. De bewaking en behandeling van deze patiënten dient te gebeuren zoals hierboven beschreven is.

#### Afwijkingen in het elektrocardiogram (ECG)

Het is bekend dat arsentrioxide verlenging van het QT-interval en een volledige atrioventriculaire blokkering kan veroorzaken. QT-verlenging kan leiden tot een op ‘torsade de pointes’ lijkende ventriculaire aritmie, die fataal kan zijn. Een eerdere behandeling met anthracyclines kan leiden tot een grotere kans op verlenging van het QT-interval. Het risico van ‘torsade de pointes’ is gecorreleerd aan de mate van QT-verlenging, gelijktijdige toediening van QT-verlengende geneesmiddelen (zoals antiarrhythmica van de categorieën Ia en III (bijv. kinidine, amiodaron, sotalol, dofetilide), antipsychotica (bijv. thioridazine), antidepressiva (bijv. amitriptyline), bepaalde macrolides (bijv.

erytromycine), bepaalde antihistamines (bijv. terfinadine en astemizol), bepaalde chinolon-bevattende antibiotica (bijv. sparfloxacin) en andere individuele geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bijv. cisapride)), ‘torsade de pointes’ in de anamnese, bestaande verlenging van het QT-interval, congestieve hartinsufficiëntie, de toediening van kaliumafdrijvende diuretica, amfotericine B of andere aandoeningen die leiden tot hypokaliëmie of hypomagnesiëmie. In klinische onderzoeken, in een recidiverende/refractaire situatie, ondervonden 40% van de patiënten die met arseentrioxide werden behandeld ten minste één verlenging van het gecorrigeerde QT-interval (QTc) langer dan 500 msec. Verlenging van het QTc-interval is waargenomen tussen 1 en 5 weken na arseentrioxide-infusie en is aan het einde van een periode van 8 weken na de arseentrioxide-infusie naar het uitgangsniveau teruggekeerd. Eén patiënt die gelijktijdig meerdere geneesmiddelen kreeg toegediend, waaronder amfotericine B, had asymptomatische ‘torsade de pointes’ tijdens de inductiebehandeling met arseentrioxide voor recidiverende APL. Bij nieuw gediagnosticeerde APL-patiënten vertoonde 15,6% QTc-verlenging met arseentrioxide in combinatie met ATRA (zie rubriek 4.8). Bij één nieuw gediagnosticeerde patiënt werd inductiebehandeling beëindigd vanwege ernstige verlenging van het QTc-interval en abnormaliteiten van elektrolyten op dag 3 van de inductiebehandeling.

#### Aanbevelingen voor ECG en elektrolytbewaking

Vóór de behandeling met arseentrioxide wordt begonnen, moet een electrocardiogram met 12 elektroden worden gemaakt en moeten de serumelektrolyten (kalium, calcium en magnesium) en creatinine worden gemeten. Pre-existente abnormaliteiten van de elektrolyten moeten verholpen worden en het toedienen van geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QT-interval verlengen moet, indien mogelijk, worden stopgezet. Patiënten waarbij om bepaalde redenen kans bestaat op verlenging van het QTc-interval of op ‘torsade de pointes’, dienen te worden bewaakt met continue hartbewaking (ECG). Voor een QTc van meer dan 500 msec. moeten correctieve maatregelen worden uitgevoerd en de QTc met opeenvolgende ECG's worden beoordeeld en, indien beschikbaar, kan een specialist worden geraadpleegd alvorens arseentrioxide te overwegen. Tijdens de behandeling met arseentrioxide moet ervoor worden gezorgd dat de kaliumconcentraties te allen tijde boven 4 mEq/l en de magnesiumconcentraties te allen tijde boven 1,8 mg/dl blijven. Patiënten die een absoluut QT-interval > 500 msec. bereiken, moeten opnieuw worden geëvalueerd, en er moeten onmiddellijk maatregelen worden genomen om eventueel concomiterende risicofactoren te verhelpen, terwijl de risico's/voordelen van het voortzetten versus het stopzetten van de behandeling met arseentrioxide worden afgewogen. Als er zich syncope of een snelle of onregelmatige hartslag voordoet, moet de patiënt in een ziekenhuis worden opgenomen en continu worden bewaakt, moeten de serumelektrolyten worden gemeten en moet de behandeling met arseentrioxide tijdelijk worden stopgezet totdat het QT-interval terugvalt tot beneden 460 msec., de elektrolytafwijkingen zijn gecorrigeerd en de syncope en onregelmatige hartslag verdwijnen. Na herstel moet behandeling worden hervat met 50% van de voorafgaande dagelijkse dosis. Als QTc-verlenging niet opnieuw optreedt binnen 7 dagen na het hervatten van de behandeling met de verlaagde dosis, kan behandeling met arseentrioxide worden hervat met 0,11 mg/kg lichaamsgewicht per dag gedurende een tweede week. De dagelijkse dosis kan opnieuw tot 100% van de oorspronkelijke dosis worden verhoogd als zich geen verlenging voordoet. Er zijn geen gegevens bekend over het effect van arseentrioxide op het QTc-interval tijdens de infusie. Tijdens de inductie en consolidatie moet tweemaal per week, en vaker bij klinisch onstabiele patiënten, een ECG worden gemaakt.

#### Hepatotoxiciteit (graad 3 of meer)

Bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met APL met laag tot middelmatig risico ontwikkelde 63,2% hepatotoxische effecten van graad 3 of 4 tijdens inductie- of consolidatiebehandeling met arseentrioxide in combinatie met ATRA (zie rubriek 4.8). Toxische effecten verdwenen echter met tijdelijke stopzetting van arseentrioxide, ATRA of beide. Behandeling met arseentrioxide moet worden gestaakt vóór het geplande einde van de therapie op het moment dat een hepatotoxiciteit van graad 3 of hoger volgens de ‘Common Toxicity Criteria’ van het National Cancer Institute wordt waargenomen. Zodra bilirubine en/of SGOT en/of alkalische fosfatase zijn afgenomen tot minder dan 4 keer het hoogste normale niveau, dient behandeling met arseentrioxide te worden hervat met 50% van de vorige dosis tijdens de eerste 7 dagen. Daarna, wanneer de vorige toxiciteit niet verergert, dient arseentrioxide te worden hervat met de volledige dosering. Ingeval hepatotoxiciteit opnieuw optreedt, moet arseentrioxide definitief worden stopgezet.

### Dosisuitlet en -aanpassing

Als er op enig moment een toxiciteitsgraad van 3 of hoger volgens de 'Common Toxicity Criteria' van het National Cancer Institute wordt waargenomen, waarvan wordt geoordeeld dat die mogelijk verband houdt met de behandeling met arseentrioxide, moet de behandeling met arseentrioxide tijdelijk worden onderbroken (zie rubriek 4.2).

### Laboratoriumbepalingen

De elektrolyt-, glykemische, bloed-, lever-, nier- en stollingsbepalingen moeten ten minste twee keer per week, en bij klinisch onstabiele patiënten tijdens de inductiefase vaker, worden uitgevoerd, en tijdens de consolidatiefase ten minste eenmaal per week.

### Nierfunctiestoornissen

Aangezien geen gegevens beschikbaar zijn over alle nierfunctiestoornissen groepen, dient arseentrioxide met voorzichtigheid gebruikt te worden in patiënten met nierfunctiestoornissen. De ervaring in patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen is onvoldoende om te bepalen of dosisaanpassingen noodzakelijk zijn.

Het gebruik van arseentrioxide in patiënten die dialyse ondergaan is niet onderzocht.

### Leverfunctiestoornissen

Aangezien geen gegevens beschikbaar zijn over alle leverfunctiestoornisengroepen en hepatotoxische effecten kunnen optreden tijdens behandeling met arseentrioxide, dient arseentrioxide met voorzichtigheid gebruikt te worden in patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.4 over hepatotoxiciteit en rubriek 4.8). De ervaring in patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen is onvoldoende om te bepalen of dosisaanpassingen noodzakelijk zijn.

### Ouderen

Er is een beperkte hoeveelheid klinische gegevens over het gebruik van arseentrioxide bij ouderen. Voorzorgsmaatregelen dienen genomen te worden bij dergelijke patiënten.

### Hyperleukocytose

De behandeling met arseentrioxide wordt in verband gebracht met het ontstaan van hyperleukocytose ( $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) bij sommige patiënten met recidiverende/refractaire APL. Er bleek geen verband te bestaan tussen het beginaantal witte bloedcellen (WBC) en het ontstaan van hyperleukocytose; er bleek evenmin een correlatie te bestaan tussen het beginaantal van de WBC en de piekwaarde van de WBC. Hyperleukocytose werd nooit behandeld met bijkomende chemotherapie en verdween bij voortzetting van de behandeling met arseentrioxide. Tijdens de consolidatie was het aantal witte bloedcellen niet zo hoog als tijdens de inductiebehandeling. Ze bedroegen  $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$  behalve bij één patiënt die tijdens de consolidatie een WBC-aantal van  $22 \times 10^3/\mu\text{l}$  had. Twintig patiënten met recidiverende/refractaire APL (50%) ondervonden leukocytose; bij al deze patiënten was ten tijde van de beenmergremissie het aantal WBC's echter dalende of had zich genormaliseerd, en cytotoxische chemotherapie of leukoferese was niet vereist. Bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met APL met laag tot middelmatig risico ontwikkelde zich bij 35 van de 74 (47%) patiënten leukocytose tijdens inductietherapie (zie rubriek 4.8). Alle gevallen werden echter met succes behandeld met hydroxyureumtherapie.

Bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met APL en patiënten met recidiverende/refractaire APL die aanhoudende leukocytose ontwikkelen na het instellen van de therapie, moet hydroxyureum worden toegediend. Hydroxyureum moet worden voortgezet in een bepaalde dosis om het aantal witte bloedcellen op  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$  te houden en moet daarna worden afgebouwd.

Tabel 1 Aanbeveling voor het instellen van hydroxyureum

WBC	Hydroxyureum
$10-50 \times 10^3/\mu\text{l}$	500 mg vier keer per dag
$> 50 \times 10^3/\mu\text{l}$	1.000 mg vier keer per dag

#### Ontwikkeling van tweede primaire maligniteiten

De werkzame stof van Arseentrioxide Mylan, arseentrioxide, is bij mensen carcinogeen. Patiënten moeten worden gemonitord voor de ontwikkeling van tweede primaire maligniteiten.

#### Encefalopathie

Er zijn gevallen van encefalopathie gemeld bij behandeling met arseentrioxide.

Wernicke-encefalopathie na behandeling met arseentrioxide werd gemeld bij patiënten met vitamine B<sub>1</sub>-deficiëntie. Patiënten met een verhoogde kans op vitamine B<sub>1</sub>-deficiëntie dienen na het instellen van arseentrioxide nauwgezet gemonitord te worden ter controle op tekenen en symptomen van encefalopathie. In sommige gevallen herstelden patiënten met vitamine B<sub>1</sub>-suppletie.

#### Hulpstof met bekend effect

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen formele beoordelingen van de farmacokinetische interacties tussen arseentrioxide en andere therapeutische geneesmiddelen verricht.

#### Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze verlenging van het QT/QTc-interval, hypokaliëmie of hypomagnesiëmie veroorzaken

QT/QTc-verlenging is tijdens de behandeling met arseentrioxide te verwachten, en er werden gevallen gemeld van 'torsade de pointes' en volledig hartblok. Patiënten die geneesmiddelen krijgen of kregen toegediend waarvan bekend is dat zij hypokaliëmie of hypomagnesiëmie veroorzaken, zoals diuretica of amfotericine B, kunnen een verhoogde kans op 'torsade de pointes' lopen. Voorzichtigheid is geboden wanneer Arseentrioxide Mylan wordt toegediend samen met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij een verlenging van het QT/QTc-interval veroorzaken, zoals macroliden, het antipsychoticum thioridazine, of geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij hypokaliëmie of hypomagnesiëmie veroorzaken. Aanvullende informatie over geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, is te vinden in rubriek 4.4.

#### Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze hepatotoxische effecten veroorzaken

Hepatotoxische effecten kunnen optreden tijdens de behandeling met arseentrioxide; voorzichtigheid is geboden wanneer Arseentrioxide Mylan gelijktijdig wordt toegediend met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze hepatotoxische effecten veroorzaken (zie rubriek 4.4 en 4.8).

#### Andere antileukemische geneesmiddelen

De invloed van Arseentrioxide Mylan op de werkzaamheid van andere antileukemische geneesmiddelen is niet bekend.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vanwege het genotoxische risico van arseenverbindingen (zie rubriek 5.3), moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptieve maatregelen toepassen tijdens de behandeling met Arseentrioxide Mylan en gedurende 6 maanden na beëindiging van de behandeling.

Mannen moeten effectieve anticonceptieve maatregelen toepassen en worden geadviseerd geen kind te verwekken terwijl zij Arseentrioxide Mylan krijgen en gedurende 3 maanden na beëindiging van de behandeling.

#### Zwangerschap

Uit dieronderzoek is embryotoxiciteit en teratogeniteit van arseentrioxide gebleken (zie rubriek 5.3). Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar het gebruik van Arseentrioxide Mylan bij zwangere vrouwen.

Als dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap wordt gebruikt of als de patiënte zwanger wordt terwijl zij dit product neemt, dan moet de patiënte worden ingelicht over het mogelijke gevaar voor de foetus.

#### Borstvoeding

Arsenicum wordt uitgescheiden in de moedermelk. Omdat Arseentrioxide Mylan potentieel ernstige bijwerkingen kan veroorzaken bij kinderen die borstvoeding krijgen, moet borstvoeding worden gestaakt voorafgaand aan en tijdens de toediening en gedurende 2 weken na de laatste dosis.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische of preklinische onderzoeken naar de vruchtbaarheid uitgevoerd met Arseentrioxide Mylan.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Arseentrioxide Mylan heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tijdens klinische onderzoeken hebben zich bij 37% van de patiënten met recidiverende/refractaire APL gerelateerde bijwerkingen van CTC-graad 3 en 4 voorgedaan. De meest beschreven bijwerkingen zijn hyperglykemie, hypokaliëmie, neutropenie en verhoogde alanine-aminotransferase (ALT). Leukocytose deed zich voor bij 50% van patiënten met recidiverende/refractaire APL. Dit werd vastgesteld aan de hand van hematologische evaluaties.

In de recidiverende/refractaire populatie traden ernstige bijwerkingen vaak (1-10%) op en niet onverwacht. Deze ernstige bijwerkingen toegeschreven aan arseentrioxide zijn onder meer APL-differentiatiesyndroom (3), leukocytose (3), verlenging van het QT-interval (4, 1 met ‘torsade de pointes’), atriumfibrillatie/boezemfladderen (1), hyperglykemie (2) en verscheidene ernstige bijwerkingen die verband houden met bloedingen, infecties, pijn, diarree, misselijkheid.

In het algemeen namen de tijdens de behandeling optredende bijwerkingen na verloop van tijd af, bij patiënten met recidiverende/refractaire APL, hetgeen misschien ligt aan de verbetering van het onderliggende ziekteproces. In het algemeen tolereerden de patiënten de consolidatie- en onderhoudsbehandeling met minder toxiciteit dan tijdens de inductie. Dit is waarschijnlijk toe te schrijven aan het samenvallen van bijwerkingen ten gevolge van het ziekteproces dat vroeg in de kuur nog niet onder controle is en van de talloze gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die nodig zijn om de symptomen en de morbiditeit onder controle te krijgen.

In een multicentrisch fase 3-onderzoek naar de niet-inferioriteit ter vergelijking van all-*trans*-retinoïnezuur (ATRA) plus chemotherapie met ATRA plus arseentrioxide bij nieuw gediagnosticeerde APL-patiënten met laag tot middelmatig risico (onderzoek APL0406; zie ook rubriek 5.1) werden ernstige bijwerkingen, waaronder hepatotoxiciteit, trombocytopenie, neutropenie en QTc-verlenging, waargenomen bij met arseentrioxide behandelde patiënten.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn beschreven in het APL0406-onderzoek bij nieuw gediagnosticeerde patiënten en tijdens klinische onderzoeken en/of tijdens postmarketingobservaties bij recidiverende/refractaire APL-patiënten. De bijwerkingen worden hieronder in tabel 2 vermeld met de MedDRA voorkeursterm naar systeem/orgaanklasse en frequentie die geconstateerd zijn tijdens de klinische onderzoeken met arseentrioxide bij 52 patiënten met refractaire/recidieve APL. De frequenties van de bijwerkingen met arseentrioxide tijdens klinische onderzoeken van patiënten met APL zijn: (zeer vaak  $\geq 1/10$ ), (vaak  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), (soms  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.



Tabel 2

	Alle graden	Graad $\geq 3$
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		
Herpes zoster	Vaak	Niet bekend
Sepsis	Niet bekend	Niet bekend
Pneumonie	Niet bekend	Niet bekend
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>		
Febriële neutropenie	Vaak	Vaak
Leukocytose	Vaak	Vaak
Neutropenie	Vaak	Vaak
Pancytopenie	Vaak	Vaak
Trombocytopenie	Vaak	Vaak
Anemie	Vaak	Niet bekend
Leukopenie	Niet bekend	Niet bekend
Lymfopenie	Niet bekend	Niet bekend
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		
Hyperglykemie	Zeer vaak	Zeer vaak
Hypokaliëmie	Zeer vaak	Zeer vaak
Hypomagnesiëmie	Zeer vaak	Vaak
Hypernatriëmie	Vaak	Vaak
Ketoacidose	Vaak	Vaak
Hypermagnesiëmie	Vaak	Niet bekend
Dehydratie	Niet bekend	Niet bekend
Vochtretentie	Niet bekend	Niet bekend
<b>Psychische stoornissen</b>		
Verwardheid	Niet bekend	Niet bekend
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		
Paresthesie	Zeer vaak	Vaak
Duizeligheid	Zeer vaak	Niet bekend
Hoofdpijn	Zeer vaak	Niet bekend
Convulsies	Vaak	Niet bekend
Encefalopathie, Wernicke-encefalopathie	Niet bekend	Niet bekend
<b>Oogaandoeningen</b>		
Wazig zien	Vaak	Niet bekend
<b>Hartaandoeningen</b>		
Tachycardie	Zeer vaak	Vaak
Pericardiale effusie	Vaak	Vaak
Ventriculaire extrasystoles	Vaak	Niet bekend
Hartfalen	Niet bekend	Niet bekend
Ventriculaire tachycardie	Niet bekend	Niet bekend
<b>Bloedvataandoeningen</b>		
Vasculitis	Vaak	Vaak
Hypotensie	Vaak	Niet bekend

	Alle graden	Graad $\geq 3$
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>		
Differentiatiesyndroom	Zeer vaak	Zeer vaak
Dyspneu	Zeer vaak	Vaak
Hypoxie	Vaak	Vaak
Pleuravocht	Vaak	Vaak
Pleurapijn	Vaak	Vaak
Pulmonaire alveolaire bloeding	Vaak	Vaak
Pneumonitis	Niet bekend	Niet bekend
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>		
Diarree	Zeer vaak	Vaak
Overgeven	Zeer vaak	Niet bekend
Misselijkheid	Zeer vaak	Niet bekend
Buikpijn	Vaak	Vaak
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		
Pruritus	Zeer vaak	Niet bekend
Huiduitslag	Zeer vaak	Niet bekend
Erytheem	Vaak	Vaak
Gezichtsoedeem	Vaak	Niet bekend
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>		
Myalgie	Zeer vaak	Vaak
Artralgie	Vaak	Vaak
Botpijn	Vaak	Vaak
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		
Nierfalen	Vaak	Niet bekend
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		
Pyrexie	Zeer vaak	Vaak
Pijn	Zeer vaak	Vaak
Vermoeidheid	Zeer vaak	Niet bekend
Oedeem	Zeer vaak	Niet bekend
Pijn op de borst	Vaak	Vaak
Rillingen	Vaak	Niet bekend
<b>Onderzoeken</b>		
Alanineaminotransferase verhoogd	Zeer vaak	Vaak
Aspartaataminotransferase verhoogd	Zeer vaak	Vaak
QT-interval op ECG verlengd	Zeer vaak	Vaak
Hyperbilirubinemie	Vaak	Vaak
Bloedcreatinine verhoogd	Vaak	Niet bekend
Gewichtstoename	Vaak	Niet bekend
Gamma-glutamyltransferase verhoogd*	Niet bekend*	Niet bekend*

\* In het CALGB-C9710 onderzoek zijn 2 gevallen van een verhoogde GGT graad  $\geq 3$  gemeld op 200 patiënten die een consolidatiekuur met arseentrioxide (kuur 1 en kuur 2) kregen tegenover geen enkel geval in de controlearm.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Differentiatiesyndroom*

Tijdens de behandeling met arseentrioxide vertoonden 14 van de 52 patiënten tijdens de APL-onderzoeken in een recidiverende situatie één of meer symptomen van het APL-differentiatiesyndroom, dat wordt gekenmerkt door koorts, dyspneu, gewichtstoename, longinfiltraten en pleuravocht of pericardiale effusie, met of zonder leukocytose (zie rubriek 4.4). Zevenentwintig patiënten hadden leukocytose ( $WBC \geq 10 \times 10^3/\mu l$ ) tijdens de inductie, waarvan er 4

waarden hadden boven 100.000/ $\mu$ l. Bij nader onderzoek bleek dat het beginaantal witte bloedcellen (WBC) niet correleerde met het ontstaan van leukocytose, en de WBC-tellingen tijdens de consolidatiebehandeling waren niet zo hoog als tijdens de inductie. In deze onderzoeken werd leukocytose niet behandeld met chemotherapeutica. Geneesmiddelen die worden gebruikt om het aantal witte bloedcellen te verminderen, verergeren vaak de toxiciteit die met leukocytose verband houdt, en geen enkele standaardbehandeling is doeltreffend gebleken. Eén patiënt die onder een 'compassionate use'-programma werd behandeld, is gestorven aan een herseninfarct veroorzaakt door leukocytose, na behandeling met chemotherapeutica om het aantal witte bloedcellen te verminderen. Observatie is de aanbevolen aanpak; interventie wordt uitsluitend in zorgvuldig gekozen gevallen aangeraden.

In de centrale onderzoeken in een recidiverende situatie kwam mortaliteit ten gevolge van met diffuse intravasale stolling (DIS) verband houdende bloedingen algemeen voor (> 10%), hetgeen overeenkomt met de vroege mortaliteit die in de literatuur wordt gemeld.

Bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met APL met laag tot middelmatig risico werd differentiatiesyndroom waargenomen bij 19%, waaronder 5 ernstige gevallen.

Tijdens postmarketing-observaties werd een differentiatiesyndroom, zoals retinoïdezuursyndroom, ook gemeld bij de behandeling van maligniteiten anders dan APL met arseentrioxide.

#### *Verlenging van het QT-interval*

Arsentrioxide kan verlenging van het QT-interval veroorzaken (zie rubriek 4.4). QT-verlenging kan leiden tot een op 'torsade de pointes' lijkende ventriculaire aritmie, die fataal kan zijn. De kans op 'torsade de pointes' houdt verband met de omvang van de QT-verlenging, de concomiterende toediening van QT-verlengende geneesmiddelen, een anamnese van 'torsade de pointes', pre-existente verlenging van het QT-interval, congestieve hartinsufficiëntie, de toediening van kaliumafdrijvende diuretica of andere condities die hypokaliëmie of hypomagnesiëmie veroorzaken. Eén patiënt die gelijktijdig meerdere geneesmiddelen kreeg toegediend, waaronder amfotericine B, had asymptomatische 'torsade de pointes' tijdens de inductiebehandeling met arseentrioxide voor recidiverende APL. Zij begon aan de consolidatiebehandeling zonder verdere tekenen van QT-verlenging.

Bij nieuw gediagnosticeerde patiënten, met APL met laag tot middelmatig risico, werd QTc-verlenging waargenomen bij 15,6%. Bij één patiënt werd inductiebehandeling beëindigd vanwege ernstige verlenging van het QTc-interval en abnormaliteiten van elektrolyten op dag 3.

#### *Perifere neuropathie*

Perifere neuropathie, gekenmerkt door paresthesie/dysesthesie, is een veelvoorkomend en bekend effect van in het milieu voorkomend arseen. De behandeling werd bij slechts 2 patiënten met recidiverende/refractaire APL vroegtijdig stopgezet vanwege deze bijwerking en één van deze patiënten kreeg in een later protocol bijkomende arseentrioxide toegediend. Vierenveertig procent van de patiënten met recidiverende/refractaire APL ondervond symptomen die verband konden houden met neuropathie; de meeste waren licht tot matig in ernst en omkeerbaar na beëindiging van de behandeling met arseentrioxide.

#### *Hepatotoxiciteit (graad 3-4)*

Bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met APL met laag tot middelmatig risico ontwikkelde 63,2% hepatotoxische effecten van graad 3 of 4 tijdens inductie- of consolidatiebehandeling met arseentrioxide in combinatie met ATRA. Toxische effecten verdwenen echter met tijdelijke stopzetting van arseentrioxide, ATRA of beide (zie rubriek 4.4).

#### *Hematologische en gastro-intestinale toxiciteit*

Bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met APL met laag tot middelmatig risico kwamen gastro-intestinale toxiciteit, graad 3-4 neutropenie en graad 3 of 4 trombocytopenie voor, hoewel deze 2,2 keer minder vaak voorkwamen bij patiënten behandeld met arseentrioxide in combinatie met ATRA, vergeleken met patiënten behandeld met ATRA + chemotherapie.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

#### **4.9 Overdosering**

Als er symptomen worden waargenomen die wijzen op ernstige acute arseenintoxicatie (bijvoorbeeld convulsies, spierzwakte en verwardheid), dan moet de behandeling met Arseentrioxide Mylan onmiddellijk worden stopgezet en moet chelatietherapie met een dagelijkse dosis penicillamine  $\leq 1$  g per dag worden overwogen. De duur van de behandeling met penicillamine dient geëvalueerd te worden op basis van de gemeten arseenwaarden in de urine. Voor patiënten die geen oraal geneesmiddel kunnen innemen mag dimercaprol, in een dosis van 3 mg/kg om de 4 uur intramusculair worden overwogen tot de direct levensbedreigende toxiciteit is afgenomen. Daarna mag een dosis penicillamine van  $\leq 1$  g per dag worden toegediend. Als er sprake is van coagulopathie, wordt toediening van de chelaatvormer voor oraal gebruik, succimeer of dimercaptosuccinezuur (DMSA), aanbevolen in een dosis van 10 mg/kg of 350 mg/m<sup>2</sup> om de 8 uur gedurende 5 dagen en vervolgens om de 12 uur gedurende 2 weken. Voor patiënten met een ernstige acute arsenicumoverdosering, dient dialyse overwogen te worden.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Overige antineoplastica, ATC-code: L01XX27

#### Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van Arseentrioxide Mylan is nog niet volledig bekend. Arseentrioxide veroorzaakt morfologische veranderingen en fragmentatie van desoxyribonucleïnezuur (DNA), die kenmerkend zijn voor apoptose *in vitro* in de cellijn NB4 bestaande uit promyelocytair leukemiecellen. Arseentrioxide veroorzaakt tevens beschadiging of afbraak van het fusie-eiwit promyelocytair-leukemie-/retinoïnezuurreceptor-alfa (PML/RAR-alfa).

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Nieuw gediagnosticeerde APL-patiënten zonder hoog risico*

Arsentrioxide is onderzocht bij 77 nieuw gediagnosticeerde patiënten met APL met laag tot middelmatig risico in een gecontroleerd, gerandomiseerd, klinisch fase 3-onderzoek naar de niet-inferioriteit ter vergelijking van de werkzaamheid en veiligheid van arsentrioxide in combinatie met all-*trans*-retinoïnezuur (ATRA) met die van ATRA + chemotherapie (bijv. idarubicine en mitoxantron) (onderzoek APL0406). Patiënten met nieuw gediagnosticeerde APL die werd bevestigd door de aanwezigheid van t(15; 17) of PML-RAR $\alpha$  door RT-PCR of nucleaire distributie van microgespikkelde PML in leukemiecellen werden opgenomen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met variante translocaties zoals t(11;17) (PLZF/RAR $\alpha$ ). Patiënten met significante aritmieën, afwijkende ECG's (aangeboren lang QT-syndroom, voorgeschiedenis of aanwezigheid van significante ventriculaire of atriale tachyarritmie, klinisch significante bradycardie in rusttoestand ( $< 50$  slagen per minuut), QTc  $> 450$  msec op het ECG bij de screening, rechterbundeltakblok plus linker anterieur hemiblok, bifasciculair blok) of neuropathie werden uitgesloten van het onderzoek. Patiënten in de behandelingsgroep van ATRA + arsentrioxide kregen oraal ATRA met 45 mg/m<sup>2</sup> per dag en i.v. arsentrioxide met 0,15 mg/kg per dag tot CR. Tijdens consolidatie werd ATRA gegeven in dezelfde dosis gedurende periodes van 2 weken met behandeling en 2 weken zonder behandeling voor in totaal 7 kuren, en arsentrioxide werd gegeven in dezelfde dosis gedurende 5 dagen per week, 4 weken met behandeling en 4 weken zonder behandeling, voor in totaal 4 kuren. Patiënten in de

behandelingsgroep van ATRA + chemotherapie kregen i.v. idarubicine met 12 mg/m<sup>2</sup> op dag 2, 4, 6 en 8 en oraal ATRA met 45 mg/m<sup>2</sup> per dag tot CR. Tijdens consolidatie kregen patiënten idarubicine met 5 mg/m<sup>2</sup> op dag 1 tot 4 en ATRA met 45 mg/m<sup>2</sup> per dag gedurende 15 dagen, daarna i.v. mitoxantron met 10 mg/m<sup>2</sup> op dag 1 tot 5 en ATRA nogmaals met 45 mg/m<sup>2</sup> per dag gedurende 15 dagen, en tot slot een enkele dosis idarubicine met 12 mg/m<sup>2</sup> en ATRA met 45 mg/m<sup>2</sup> per dag gedurende 15 dagen. Elke consolidatiekuur werd ingesteld bij hematologisch herstel van de vorige kuur, gedefinieerd als absolute neutrofielentelling > 1,5 × 10<sup>9</sup>/l en trombocyten > 100 × 10<sup>9</sup>/l. Patiënten in de behandelingsgroep van ATRA + chemotherapie kregen ook een onderhoudsbehandeling gedurende maximaal 2 jaar, bestaande uit oraal 6-mercaptopurine met 50 mg/m<sup>2</sup> per dag, intramusculair methotrexaat met 15 mg/m<sup>2</sup> per week en ATRA met 45 mg/m<sup>2</sup> per dag gedurende 15 dagen om de 3 maanden.

De belangrijkste werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in tabel 3 hieronder:

Tabel 3

Eindpunt	ATRA + arseentrioxide (n = 77) [%]	ATRA + chemotherapie (n = 79) [%]	Betrouwbaarheids- interval (BI)	P-waarde
Voorvalvrije overleving (EFS) na 2 jaar	97	86	95% BI voor het verschil, 2-22 percentage-punten	p < 0,001 voor niet-inferioriteit  p = 0,02 voor superioriteit van ATRA + arseentrioxide
Hematologische complete remissie (HCR)	100	95		p = 0,12
Algemene overleving (OS) na 2 jaar	99	91		p = 0,02
Ziektevrije overleving (DFS) na 2 jaar	97	90		p = 0,11
Cumulatieve incidentie van recidief (CIR) na 2 jaar	1	6		p = 0,24

APL = acute promyelocyttaire leukemie; ATRA = all-*trans*-retinoïnezuur

#### Recidiverende/refractaire APL

Arseentrioxide is onderzocht bij 52 APL-patiënten, die voordien behandeld werden met anthracycline en een retinoïdenregime, in twee open-label, niet-vergelijkende onderzoeken zonder controle- of vergelijkingsgroepen. Eén daarvan was een klinisch onderzoek met een enkele onderzoeker (n = 12) en het andere was een multicentrisch onderzoek waaraan 9 instellingen deelnamen (n = 40). Patiënten in het eerste onderzoek kregen een mediane dosis arseentrioxide van 0,16 mg/kg/dag (bereik 0,06 tot 0,20 mg/kg/dag) en patiënten in het multicentrische onderzoek kregen een vaste dosis van 0,15 mg/kg/dag. Arseentrioxide werd, gedurende maximaal 60 dagen, intraveneus toegediend over een periode van 1 tot 2 uur tot het beenmerg vrij was van leukemiecellen. Patiënten met complete remissie kregen een consolidatiebehandeling met arseentrioxide bestaande uit 25 bijkomende doses over een periode van 5 weken. In het monocentrische onderzoek begon de consolidatiebehandeling 6 weken (bereik 3-8) na de inductie en in het multicentrische onderzoek 4 weken (bereik 3-6) na de inductie. Complete remissie (CR) werd omschreven als de afwezigheid van zichtbare leukemiecellen in het beenmerg en het perifere herstel van trombocyten en witte bloedcellen.

De patiënten in het monocentrische onderzoek hadden een recidief na 1-6 eerdere behandelingsregimes en 2 patiënten hadden een recidief na stamceltransplantaties. De patiënten in het multicentrische onderzoek hadden een recidief na 1-4 eerdere behandelingsregimes en 5 patiënten hadden een recidief na stamceltransplantaties. De gemiddelde leeftijd in het monocentrische onderzoek bedroeg 33 jaar (leeftijd bereik 9 tot 75). De gemiddelde leeftijd in het multicentrische onderzoek bedroeg 40 jaar (leeftijd bereik 5 tot 73).

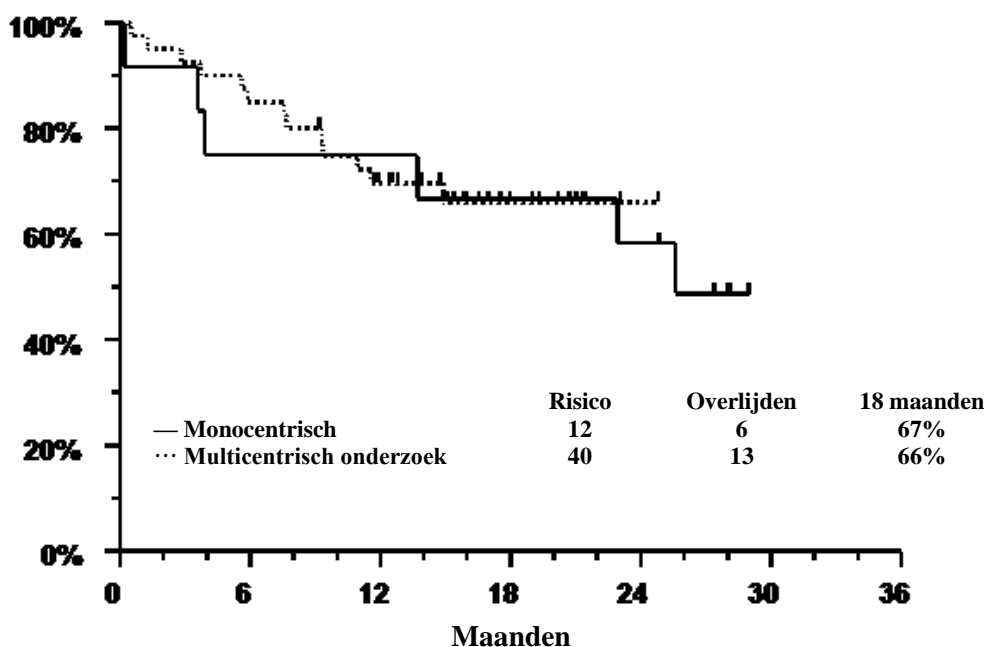
De resultaten zijn in de onderstaande tabel 4 samengevat.

Tabel 4

	<b>Monocentrisch onderzoek</b> N = 12	<b>Multicentrisch onderzoek</b> N = 40
Arseentrioxidedosis, mg/kg/dag (gemiddeld, bereik)	0,16 (0,06-0,20)	0,15
Complete remissie	11 (92%)	34 (85%)
<b>Tijd tot beenmergremissie (gemiddeld)</b>	32 dagen	35 dagen
<b>Tijd tot CR (gemiddeld)</b>	54 dagen	59 dagen
Overleving na 18 maanden	67%	66%

Aan het monocentrische onderzoek namen 2 pediatrie patiënten (< 18 jaar) deel en beide bereikten een CR. Aan het multicentrische onderzoek namen 5 pediatrie patiënten (< 18 jaar) deel, waarvan 3 een CR bereikten. Er werden geen kinderen jonger dan 5 jaar behandeld.

In een follow-upbehandeling na consolidatie kregen 7 patiënten in het monocentrische onderzoek en 18 patiënten in het multicentrische onderzoek een verdere onderhoudsbehandeling met arseentrioxide. Drie patiënten uit het monocentrische onderzoek en 15 patiënten uit het multicentrische onderzoek ondergingen stamceltransplantaties na voltooiing van de behandeling met arseentrioxide. De Kaplan-Meier gemiddelde CR-duur voor het monocentrische onderzoek bedraagt 14 maanden en werd niet bereikt voor het multicentrische onderzoek. Bij de laatste follow-up waren 6 van de 12 patiënten in het monocentrische onderzoek in leven met een gemiddelde follow-up-periode van 28 maanden (bereik 25 tot 29). In het multicentrische onderzoek waren 27 van de 40 patiënten in leven met een gemiddelde follow-up-periode van 16 maanden (bereik 9 tot 25). De Kaplan-Meier-schattingen voor overleving na 18 maanden zijn hieronder voor beide onderzoeken weergegeven.



De cytogenetische bevestiging van conversie naar een normaal genotype en de detectie van PML/RAR-alfa-conversie naar normaal door middel van de ‘reverse transcriptase’-polymerasekettingreactie (RT-PCR) zijn in onderstaande tabel 5 weergegeven.

### Cytogenetica na behandeling met arseentrioxide

Tabel 5

	<b>Monocentrisch vooronderzoek N met CR = 11</b>	<b>Multicentrisch onderzoek N met CR = 34</b>
Conventionele cytogenetica [t(15;17)]		
<b>Afwezig</b>	8 (73%)	31 (91%)
<b>Aanwezig</b>	1 (9%)	0%
<b>Niet evalueerbaar</b>	2 (18%)	3 (9%)
RT-PCR voor PML/-RAR $\alpha$		
<b>Negatief</b>	8 (73%)	27 (79%)
<b>Positief</b>	3 (27%)	4 (12%)
<b>Niet evalueerbaar</b>	0	3 (9%)

Er werden responsen waargenomen in alle geteste leeftijdsgroepen, van 6 tot 75 jaar. De respons was gelijk voor beide geslachten. Er bestaat geen ervaring met het effect van arseentrioxide op de APL-variant die de chromosomale translocaties t(11;17) en t(5;17) bevat.

#### Pediatrische patiënten

De ervaring bij kinderen is beperkt. Van de 7 patiënten onder de 18 jaar (bereik van 5 tot 16 jaar) die met de aanbevolen dosering arseentrioxide van 0,15 mg/kg/dag werden behandeld, bereikten 5 patiënten een volledige respons (zie rubriek 4.2).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De anorganische, gevriesdroogde vorm van arseentrioxide, indien opgelost in een vloeistof, vormt direct het hydrolyseproduct arseenzuur (As<sup>III</sup>). As<sup>III</sup> is het farmacologische werkzame bestanddeel van arseentrioxide.

#### Distributie

Het verdelingsvolume ( $V_d$ ) voor As<sup>III</sup> is groot (> 400 l) indicatief voor een uitgebreide verdeling in het weefsel met een verwaarloosbare eiwitbinding.  $V_d$  is tevens afhankelijk van het gewicht, het neemt toe bij toename lichaamsgewicht. Arsenicum wordt hoofdzakelijk in de lever, de nieren en het hart en in mindere mate in de longen, het haar en de nagels opgeslagen.

#### Biotransformatie

Het metabolisme van arseentrioxide bevat de oxidatie van arsenicum (As<sup>III</sup>), het werkzame bestanddeel van arseentrioxide, naar 5-waardig arsenicum As<sup>V</sup>, en tevens via oxidatieve methylering naar monomethylarsonisch zuur (MMA<sup>V</sup>) en dimethylarseenzuur (DMA<sup>V</sup>) door methyltransferase, primair in de lever. De 5-waardige metabolieten, MMA<sup>V</sup> en DMA<sup>V</sup>, komen langzaam in het bloed (ongeveer 10 tot 24 uur na de eerste toediening van arseentrioxide), maar door de langere halfwaardetijd, neemt de accumulatie meer toe dan bij As<sup>III</sup> bij meervoudige doseringen. De mate van accumulatie van deze metabolieten is afhankelijk van het doseerschema. Bij benadering varieert de accumulatie van 1,4- tot 8-voudig, na meervoudige in vergelijking met enkelvoudige dosis toediening. As<sup>V</sup> is alleen in relatief lage concentraties aanwezig in het plasma.

*In vitro* enzymatisch onderzoek met humane levermicrosomen heeft aangetoond dat arseentrioxide geen remmende werking heeft op substraten van de grote P450-enzymen zoals 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 en 4A9/11. Van middelen die een substraat zijn van deze P450-enzymen wordt niet verwacht dat ze een interactie vertonen met Arseentrioxide Mylan.

#### Eliminatie

Ongeveer 15% van de toegediende dosis Arseentrioxide Mylan wordt onveranderd in de urine uitgescheiden als As<sup>III</sup>. De gemethyleerde metabolieten van As<sup>III</sup> (MMA<sup>V</sup>, DMA<sup>V</sup>) worden primair uitgescheiden in de urine. De plasmaconcentratie van As<sup>III</sup> daalt vanaf de maximale plasmaconcentratie op een bifasische wijze met een gemiddelde terminale eliminatie halfwaardetijd van 10 tot 14 uur. De totale klaring van As<sup>III</sup> na een enkelvoudig dosis van 7-32 mg (toegediend als 0,15 mg/ml) is 49 l/h en de renale klaring is 9 l/h. De klaring is niet afhankelijk van het gewicht van de patiënt of de toegediende dosis in de bestudeerde dosis bereik. De gemiddelde geschatte terminale halfwaardetijd van de metabolieten MMA<sup>V</sup> en DMA<sup>V</sup> zijn respectievelijk 32 uur en 70 uur.

#### Nierfunctiestoornissen

De plasmaklaring van As<sup>III</sup> was ongewijzigd in patiënten met milde nierfunctiestoornissen (creatinineklaring van 50-80 ml/min) of matige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring van 30-49 ml/min). De plasmaklaring van As<sup>III</sup> in patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring onder de 30 ml/min) was 40% lager vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Systemische blootstelling aan MMA<sup>V</sup> en DMA<sup>V</sup> schenen langer te zijn in patiënten met nierfunctiestoornissen; de klinische relevantie hiervan is onbekend maar er werd geen toename in de toxiciteit waargenomen.

#### Leverfunctiestoornissen

De farmacokinetische gegevens van patiënten met hepatocellulaire carcinoma met milde tot matige leverfunctiestoornissen wijzen uit dat As<sup>III</sup> of As<sup>V</sup> niet accumuleren na 2 keer per week infusies. Geen duidelijke trend waargenomen bij toename van systemische blootstelling aan As<sup>III</sup>, As<sup>V</sup>, MMA<sup>V</sup> of DMA<sup>V</sup> bij een dalende leverfunctie zoals geëvalueerd middels de dosis genormaliseerde (per mg dosis) AUC.

#### Lineariteit/non-lineariteit

In het gehele bereik van 7 tot 32 mg voor een enkelvoudige dosis (toegediend als 0,15 mg/kg), blijkt de systemische blootstelling (AUC) lineair te zijn. De daling na de maximale plasmaconcentratie van As<sup>III</sup> verloopt bifasisch en wordt gekenmerkt door een initieel snelle distributiefase, gevolgd door een langzamere terminale eliminatiefase. Na toediening van 0,15 mg/kg dagelijks (n = 6) of twee keer per week (n = 3), werd een ongeveer twee keer zo grote accumulatie van As<sup>III</sup> gezien in vergelijking met een enkele infusie. Deze accumulatie was een fractie groter dan verwacht op basis van de resultaten bij een enkelvoudige dosis.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Beperkt onderzoek naar reproductietoxiciteit van arseentrioxide bij proefdieren wijst op embryotoxiciteit en teratogeniteit (defecten van de neurale buis, anoftalmie en microftalmie) bij toediening van 1 tot 10 maal de aanbevolen klinische dosis (mg/m<sup>2</sup>). Er is met Arseentrioxide Mylan geen onderzoek naar de vruchtbaarheid uitgevoerd. Arseenverbindingen induceren chromosomale afwijkingen en morfologische transformatie van zoogdiercellen *in vitro* en *in vivo*. Er is geen formeel onderzoek naar het carcinogene potentieel van arseentrioxide uitgevoerd. Van arseentrioxide en andere anorganische arseenverbindingen is echter bekend dat het carcinogenen voor de mens zijn.



## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumhydroxide  
Zoutzuur (voor pH-stelling)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopende injectieflacon  
4 jaar

Na eerste opening  
Het product moet onmiddellijk worden gebruikt.

Na verdunning  
De chemische en fysische stabiliteit na bereiding is aangetoond gedurende 30 dagen bij 15-25 °C en gedurende 30 dagen bij 2-8 °C. Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, dan vallen de bewaartijden en bewaaromstandigheden voorafgaand aan gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. In normale gevallen is dat niet langer dan 24 uur bij 2-8 °C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde, aseptische omstandigheden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Injectieflacon van doorzichtig type I-glas met een broombutylstop en aluminium dop, met daarin 10 ml concentraat. Elke verpakking bevat 1 of 10 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Bereiding van Arseentrioxide Mylan  
Aseptische technieken moeten te allen tijde gehanteerd worden omdat Arseentrioxide Mylan geen conserveermiddelen bevat.

Arsentrioxide Mylan moet onmiddellijk na verwijdering uit de injectieflacon worden verdund met 100 tot 250 ml van een 50 mg/ml-glucoseoplossing voor injectie (d.w.z. 5%) of een 9 mg/ml-natriumchlorideoplossing voor injectie (d.w.z. 0,9%).

Arsentrioxide Mylan mag niet met andere geneesmiddelen gemengd worden of gelijktijdig met andere geneesmiddelen via dezelfde intraveneuze lijn worden toegediend.

De verdunde oplossing moet helder en kleurloos zijn. Alle parenterale oplossingen moeten visueel worden gecontroleerd op vaste deeltjes en verkleuring alvorens ze toe te dienen. Gebruik het preparaat niet als er vreemde deeltjes in voorkomen.

Juiste methode van verwijdering

Arseentrioxide Mylan is uitsluitend voor eenmalig gebruik en ongebruikte porties in de injectieflacons moeten op de juiste wijze worden verwijderd. Bewaar geen ongebruikte delen van de inhoud voor latere toediening.

Al het ongebruikte geneesmiddel, enig voorwerp dat in aanraking komt met het product, of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 april 2020  
Datum van laatste verlenging: 14 november 2024

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Arseentrioxide Mylan 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie  
arseentrioxide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén ml bevat 1 mg arseentrioxide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat eveneens: natriumhydroxide, zoutzuur (voor pH-stelling) en water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie.

1 injectieflacon  
10 injectieflacons

10 mg/10 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intraveneus gebruik na verdunning  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Cytotoxisch: voorzichtig hanteren.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP  
Lees in de bijsluiter hoelang het verdunde product houdbaar is.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1427/001 1 injectieflacon  
EU/1/20/1427/002 10 injectieflacons

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Arseentrioxide Mylan 1 mg/ml steriel concentraat

arseentrioxide

IV gebruik na verdunning

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

10 mg/10 ml

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Arseentrioxide Mylan 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie** **arseentrioxide**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Arseentrioxide Mylan en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Arseentrioxide Mylan en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Arseentrioxide Mylan wordt gebruikt bij volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde acute promyelocytair leukemie (APL) met laag tot middelmatig risico, en bij volwassen patiënten bij wie de aandoening niet heeft gereageerd op andere behandelingen. APL is een uniek type myeloïde leukemie, een aandoening waarbij afwijkende witte bloedcellen voorkomen en abnormale bloedingen en blauwe plekken optreden.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

Arseentrioxide Mylan mag slechts worden gegeven onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van acute leukemie.

#### **Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?**

U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

#### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

U moet contact opnemen met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt, als

- u een nierfunctiestoornis heeft.
- u leverproblemen heeft.

Uw arts zal de volgende voorzorgsmaatregelen nemen:

- Er zal voordat u uw eerste dosis Arseentrioxide Mylan krijgt toegediend, onderzoek worden verricht om de hoeveelheid kalium, magnesium, calcium en creatinine in uw bloed te controleren.
- Ook moet de elektrische activiteit van uw hart vóór uw eerste dosis worden geregistreerd (een electrocardiogram, ECG).
- Het bloedonderzoek (kalium, magnesium, calcium, leverfunctie) moet tijdens uw behandeling met Arseentrioxide Mylan worden herhaald.
- Bovendien wordt tweemaal per week een ECG bij u gemaakt.
- Als er bij u kans op een bepaald soort afwijkend hartritme bestaat (bijv. ‘torsade de pointes’ of verlenging van het QTc-interval), zal continue hartbewaking plaatsvinden.

- Het is mogelijk dat uw arts uw gezondheid regelmatig controleert tijdens en na de behandeling, omdat arseentrioxide, de werkzame stof in Arseentrioxide Mylan, andere kankers kan veroorzaken. U moet alle nieuwe en uitzonderlijke symptomen en omstandigheden altijd melden wanneer u bij uw arts komt.
- Als u een verhoogde kans op vitamine B<sub>1</sub>-tekort heeft, worden uw cognitieve vermogen en uw beweeglijkheid tijdens nacontroles onderzocht.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Arseentrioxide Mylan is niet aanbevolen bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Neemt u naast Arseentrioxide Mylan nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Vertel het met name uw arts

- als u één of meer van verschillende soorten geneesmiddelen gebruikt die een verandering in het hartritme kunnen veroorzaken. Daaronder behoren:
  - bepaalde soorten antiarrhythmica (geneesmiddelen voor het corrigeren van een onregelmatige hartslag, bijv. kinidine, amiodaron, sotalol, dofetilide)
  - geneesmiddelen (bijv. thioridazine) voor de behandeling van een psychose (verlies van contact met de werkelijkheid)
  - geneesmiddelen voor een depressie (bijv. amitriptyline)
  - bepaalde soorten geneesmiddelen voor de behandeling van een infectie (bijv. erytromycine en sparfloxacine)
  - bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van allergieën, zogenoemde antihistaminen (bijv. terfenadine en astemizol)
  - geneesmiddelen die een lagere magnesium- of kaliumspiegel in het bloed veroorzaken (bijv. amfotericine B)
  - cisapride (een geneesmiddel voor verlichting van bepaalde maagklachten).
 Het effect van deze geneesmiddelen op uw hartslag kan door Arseentrioxide Mylan worden versterkt. U moet niet vergeten uw arts in te lichten over alle geneesmiddelen die u gebruikt.
- als u nog andere geneesmiddelen inneemt die invloed kunnen hebben op uw lever of als u dat kort geleden heeft gedaan. Als u twijfelt, toon dan de fles of verpakking aan uw arts.

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

U hoeft geen beperkingen met voeding en drank in acht te nemen terwijl u Arseentrioxide Mylan krijgt toegediend.

### **Zwangerschap**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u een geneesmiddel gebruikt.

Arseentrioxide Mylan kan de vrucht schaden als het middel gebruikt wordt door zwangere vrouwen. Als u zwanger kunt worden, moet u tijdens de behandeling met Arseentrioxide Mylan en gedurende 6 maanden na beëindiging van de behandeling een effectieve vorm van geboortebepierking toepassen. Bent u zwanger of wordt u tijdens de behandeling met Arseentrioxide Mylan zwanger? Neem dan contact op met uw arts.

Mannen moeten ook effectieve anticonceptie gebruiken en worden geadviseerd geen kind te verwekken terwijl zij Arseentrioxide Mylan krijgen en gedurende 3 maanden na beëindiging van de behandeling.

### **Borstvoeding**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u een geneesmiddel gebruikt.

Het arseen in Arseentrioxide Mylan wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Omdat Arseentrioxide Mylan schadelijk kan zijn voor de zuigeling, mag u tijdens het gebruik van Arseentrioxide Mylan en tot 2 weken na de laatste dosis Arseentrioxide Mylan geen borstvoeding geven.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

De verwachting is dat Arseentrioxide Mylan geen of een verwaarloosbare invloed heeft op de rijvaardigheid en het gebruik van machines.

Als u ongemak ondervindt of zich onwel voelt na een injectie met Arseentrioxide Mylan, wacht dan tot de symptomen verdwijnen alvorens een voertuig te besturen of machines te bedienen.

### **Arseentrioxide Mylan bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon, d.w.z. het is in wezen 'natriumvrij'.

## **3. Hoe wordt dit middel toegediend?**

### **Duur en aantal van de behandelingen**

#### Patiënten met nieuw gediagnosticeerde acute promyelocyttaire leukemie

Uw arts zal u elke dag eenmaal, met een enkele infusie, Arseentrioxide Mylan toedienen. Tijdens de eerste behandelingscyclus wordt u dagelijks gedurende maximaal 60 dagen behandeld of tot uw arts van oordeel is dat er verbetering komt in uw aandoening. Als uw aandoening reageert op Arseentrioxide Mylan, ontvangt u 4 bijkomende behandelingscycli. Elke cyclus bestaat uit 20 doses die 5 dagen per week (gevolgd door 2 dagen onderbreking) gedurende 4 weken gevolgd door 4 weken onderbreking worden gegeven. Uw arts zal beslissen hoe lang u precies de behandeling met Arseentrioxide Mylan moet voortzetten.

#### Patiënten met acute promyelocyttaire leukemie, bij wie de ziekte niet reageerde op andere therapieën

Uw arts zal u elke dag eenmaal, met een enkele infusie, Arseentrioxide Mylan toedienen. Tijdens uw eerste behandelingscyclus is het mogelijk dat u gedurende maximaal 50 dagen elke dag wordt behandeld of tot uw arts van oordeel is dat er verbetering komt in uw ziekte. Als uw ziekte reageert op Arseentrioxide Mylan, krijgt u een tweede behandelingscyclus van 25 doses die gedurende 5 weken 5 dagen per week (gevolgd door 2 dagen onderbreking) wordt gegeven. Uw arts zal beslissen hoe lang u precies de behandeling met Arseentrioxide Mylan moet voortzetten.

### **Wijze van gebruik en toedieningsweg**

Arseentrioxide Mylan moet worden verdund met een oplossing waarin glucose zit of een oplossing waarin natriumchloride zit.

Arseentrioxide Mylan wordt normaal gesproken toegediend door een arts of verpleegkundige. Het wordt druppelsgewijs via een ader toegediend (infusie) gedurende een periode van 1-2 uur, maar de infusie kan langer duren als er bijwerkingen als opvliegers en duizeligheid optreden.

Arseentrioxide Mylan mag niet met andere geneesmiddelen gemengd worden of gelijktijdig met andere geneesmiddelen via dezelfde infusieslang worden toegediend.

### **Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?**

U kunt last krijgen van convulsies, spierzwakte en verwarring. Als dit gebeurt, moet de behandeling met Arseentrioxide Mylan onmiddellijk worden beëindigd en zal de arts u voor arseenoverdosering behandelen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Breng uw arts of verpleegkundige onmiddellijk op de hoogte als u de volgende bijwerkingen bemerkt, omdat dit verschijnselen kunnen zijn van een ernstige toestand die het ‘differentiatiesyndroom’ genoemd wordt wat mogelijk fataal kan zijn.**

- moeite met ademen
- hoesten
- pijn op de borst
- koorts

**Breng uw arts of verpleegkundige onmiddellijk op de hoogte als u een of meer van de volgende bijwerkingen bemerkt, omdat het signalen kunnen zijn van een allergische reactie.**

- moeite met ademen
- koorts
- plotselinge toename van gewicht
- vasthouden van vocht
- flauwvallen
- palpaties (u kunt uw hart in uw borstkas voelen bonzen)

Tijdens de behandeling met Arseentrioxide Mylan kunt u één of meer van de volgende reacties ondervinden:

*Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 personen):*

- vermoeidheid, pijn, koorts, hoofdpijn
- misselijkheid, overgeven, diarree
- duizeligheid, spierpijn, gevoelloosheid of tintelen
- huiduitslag of jeuk, verhoogde bloedsuikerspiegel, oedeem (zwellen door vocht vasthouden)
- kortademigheid, versnelde hartslag, afwijkingen in het ecg (elektrocardiogram of hartfilmpje)
- verlaagd kalium of magnesium in het bloed, abnormale leverfunctietesten, waaronder de aanwezigheid van te veel bilirubine of gamma-glutamyltransferase in het bloed.

*Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 personen):*

- verlaagd aantal bloedcellen (plaatjes, rode en/of witte bloedcellen), verhoogd aantal witte bloedcellen
- rillingen, gewichtstoename
- koorts door een infectie en verlaagd aantal witte bloedcellen, herpes zoster infectie
- pijn op de borst, bloeding in de longen, hypoxie (laag zuurstofgehalte), vasthouden van vocht rond het hart of de longen, lage bloeddruk, afwijkend hartritme
- stuip/toeval, gewricht- of botpijn, ontsteking van de bloedvaten
- verhoogd natrium- of magnesiumgehalte, ketonen in het bloed en de urine (ketoacidose), afwijkingen bij nierfunctieonderzoek, nierfalen
- buikpijn
- roodheid van de huid, gezwollen gezicht, wazig zien

*Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):*

- longinfectie, infectie in het bloed
- ontsteking van de longen met pijn op de borst en kortademigheid, hartfalen
- uitdroging, verwardheid
- hersenziekte (encefalopathie, Wernicke-encefalopathie) met verschillende uitingen, waaronder moeilijkheden met het gebruiken van armen en benen, spraakstoornissen en verwardheid.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket van de injectieflacon en op de kartonnen doos.

Niet in de vriezer bewaren.

Als het product na verdunning niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en omstandigheden voorafgaand aan gebruik onder de verantwoordelijkheid van uw arts. De bewaartijd is normaal maximaal 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij de verdunning in een steriele omgeving heeft plaatsgevonden.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er vaste deeltjes aanwezig zijn of dat de oplossing is verkleurd.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is arseentrioxide. Elke ml concentraat bevat 1 mg arseentrioxide. Elke injectieflacon van 10 ml bevat 10 mg arseentrioxide.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumhydroxide, zoutzuur en water voor injecties. Zie rubriek 2 ‘Arseentrioxide Mylan bevat natrium’.

### **Hoe ziet Arseentrioxide Mylan eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Arseentrioxide Mylan is een concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat). Het wordt in glazen injectieflacons geleverd als een geconcentreerde, heldere, kleurloze, waterige oplossing. Elke doos bevat 1 of 10 glazen injectieflacons voor eenmalig gebruik.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant**

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB

Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД

Тел: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Viatrix CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

**Magyarország**

Mylan EPD Kft.

Tel: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatrix ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH

Tel: + 49- 800 0700 800

**Nederland**

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal

Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Viatrix AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EΠΕ

Τηλ: +30 210 993 6410

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

**España**

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: + 34 900 102 712

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 546 64 00

**France**

Viatrix Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

**Hrvatska**

Viatrix Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**România**

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

**Ireland**

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

**Slovenija**

Viatrix d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Viatrix Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46921

**Suomi/Finland**

Viatrix Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555



**Κύπρος**  
Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

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

**Latvija**  
Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

#### **Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

---

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

AANGEZIEN ARSEENTRIOXIDE MYLAN GEEN CONSERVEERMIDDELEN BEVAT, MOET BIJ DE HANTERING TE ALLEN TIJDE EEN ASEPTISCHE TECHNIEK WORDEN TOEGEPAST.

#### **Verdunning van Arseentrioxide Mylan**

Arseentrioxide Mylan moet worden verdund voordat het wordt toegediend.

Het personeel moet worden opgeleid in het gebruik en de verdunning van arseentrioxide en moet geschikte beschermende kleding dragen.

Verdunning: Steek voorzichtig de naald van een spuit in de flacon en zuig de gehele inhoud op in de spuit. Arseentrioxide Mylan moet daarna onmiddellijk worden verdund met 100 tot 250 ml glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie of natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

Arseentrioxide Mylan is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Van elke flacon dienen ongebruikte delen van de inhoud op de juiste wijze te worden afgevoerd. Bewaar geen ongebruikte delen van de inhoud voor latere toediening.

#### **Gebruik van Arseentrioxide Mylan**

Arseentrioxide Mylan mag niet met andere geneesmiddelen gemengd worden of gelijktijdig met andere geneesmiddelen via dezelfde intraveneuze lijn worden toegediend.

Arseentrioxide Mylan moet intraveneus over een periode van 1-2 uur worden toegediend. De infusietijd kan worden verlengd tot maximaal 4 uur als vasomotorische reacties worden waargenomen. Er hoeft geen centraal veneuze katheter te worden gebruikt.

De verdunde oplossing moet helder en kleurloos zijn. Alle parenterale oplossingen moeten visueel worden gecontroleerd op vaste deeltjes en verkleuring alvorens ze toe te dienen. Gebruik het preparaat niet als er vreemde deeltjes in voorkomen.

Na verdunning in oplossingen voor intraveneus gebruik is Arseentrioxide Mylan chemisch en fysisch stabiel gedurende 30 dagen bij 15-25 °C, en gedurende 30 dagen bij bewaring in de koelkast (2-8 °C). Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, dan vallen de bewaartijden en bewaaromstandigheden voorafgaand aan gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. In normale gevallen is dat niet langer dan

24 uur bij 2-8 °C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde, aseptische omstandigheden.

**Juiste methode van verwijdering**

Al het ongebruikte geneesmiddel, enig voorwerp dat in aanraking komt met het product, of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.