

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Арсенов триоксид medac 1 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от концентрата съдържа 1 mg арсенов триоксид (arsenic trioxide).

Един флакон от 10 ml съдържа 10 mg арсенов триоксид (arsenic trioxide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).

Стерилен, бистър, безцветен, воден разтвор, без видими частици. рН на разтвора е 6,0-8,0.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Арсенов триоксид medac е показан за индукция на ремисия и консолидация при възрастни пациенти с:

- новодиагностицирана, ниско до средно рискова, остра промиелоцитна левкемия (ОПЛ) (брой на белите кръвни клетки  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) в комбинация с *транс*-ретиноева киселина (all-*trans*-retinoic acid, ATRA),
- рецидивираща/рефрактерна ОПЛ (предходното лечение трябва да е включвало ретиноид и химиотерапия),

характеризираща се с наличието на t (15;17) транслокация и/или наличието на ген за промиелоцитна левкемия/алфа рецептор на ретиноевата киселина (pro-myelocytic leukaemia/retinoic-acid-receptor-alpha, PML/RAR $\alpha$ ).

Степента на повлияване на други субтипове остра миелогенна левкемия от арсенов триоксид не е изследвана.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Арсенов триоксид medac трябва да се прилага под контрола на лекар, обучен в лечението на остри левкемии и трябва да се спазват специалните процедури на мониториране описани в точка 4.4.

#### Дозировка

Препоръчва се една и съща доза за възрастни и хора в старческа възраст.

#### Новодиагностицирана, ниско до среднорискова ОПЛ

##### *Схема на индукционно лечение*

Арсенов триоксид medac трябва да се прилага интравенозно в доза от 0,15 mg/kg/ден, приложена ежедневно до постигане на пълна ремисия (ПР). Ако до 60-тия ден не се получи ПР, прилагането трябва да се прекрати.

### Консолидираща схема

Арсенов триоксид medac трябва да се прилага интравенозно в доза от 0,15 mg/kg/ден, 5 дни в седмицата. Лечението трябва да продължи 4 седмици, последвано от 4 седмици прекъсване, в продължение на общо 4 цикъла.

### Рецидивираща/рефрактерна ОПЛ

#### Схема за индукционно лечение

Арсенов триоксид medac трябва да се прилага интравенозно с фиксирана доза от 0,15 mg/kg/ден, приложена ежедневно до постигане на ПР (под 5% бласти в костния мозък без данни за левкемични клетки). Ако до 50-я ден не се получи ПР, прилагането трябва да се прекрати.

### Консолидираща схема

Консолидиращото лечение трябва да започне 3 до 4 седмици след приключване на индукционната терапия. Арсенов триоксид medac трябва да се прилага интравенозно в доза 0,15 mg/kg/ден в общо количество 25 дози, които се правят 5 дни седмично, последвани от 2 дни прекъсване, като циклите се повтарят в продължение на 5 седмици.

### Временно прекратяване, модификация и повторно започване на лечението

Лечението с Арсенов триоксид medac трябва временно да се прекъсне преди насрочения край на терапията в момента, в който се наблюдава токсичност от степен 3 или по-висока по Общите критерии за токсичност (common toxicity criteria, CTC) на Националния онкологичен институт и се прецени, че тя е вероятно свързана с лечението с Арсенов триоксид medac. Пациенти, при които се наблюдават такива реакции, за които се предполага, че са свързани с Арсенов триоксид medac, трябва да започнат лечението отново само след отзвучаване на токсичните прояви или след възстановяване до изходния патологичен статус, довел до прекъсването. В такива случаи, лечението трябва да започне отново с 50% от предишната доза. Ако токсичното събитие не рецидивира в рамките на 7 дни от повторното започване на лечението, при редуцирана доза, дневната доза може да се увеличи отново до 100% от първоначалната доза. Пациентите, получили рецидив на токсичността трябва да бъдат отстранени от лечението. Относно отклонения в електрокардиограмата (ЕКГ), електролитите и хепатотоксичност вижте точка 4.4.

### Специални популации

#### Чернодробно увреждане

Тъй като няма данни от всички групи с чернодробно увреждане и по време на лечението с Арсенов триоксид medac могат да възникнат хепатотоксични ефекти, се препоръчва Арсенов триоксид medac да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.4 и 4.8).

#### Бъбречно увреждане

Тъй като няма данни от всички групи с бъбречно увреждане, се препоръчва Арсенов триоксид medac да се прилага с повишено внимание при пациенти с бъбречно увреждане.

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Арсенов триоксид medac при деца на възраст до 17 години не са установени. Наличните понастоящем данни при деца на възраст от 5 до 16 години са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени. Липсват данни за деца под 5 години.

## Начин на приложение

Арсенов триоксид medac трябва да се прилага интравенозно в продължение на 1-2 часа. Продължителността на инфузията може да се увеличи до 4 часа, ако се наблюдават вазомоторни реакции. Не се изисква поставянето на централен венозен катетър. Пациентите трябва да бъдат хоспитализирани в началото на лечението поради симптоматиката на заболяването и за да се гарантира адекватно мониториране.

*Предпазни мерки, които трябва да се вземат преди работа или приложение на лекарствения продукт*

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Клинично нестабилните пациенти с ОПЛ са особено изложени на риск и се нуждаят от по-чест контрол на електролитите и кръвната захар, както и от по-чести изследвания на хематологичните, чернодробните, бъбречните и коагулационните параметри.

#### Синдром на левкоцитна активация (Синдром на диференциация на ОПЛ)

27% от пациентите с ОПЛ, в групата на лечение за рецидивираща/рефрактерна ОПЛ, лекувани с арсенов триоксид получават симптоми подобни на синдром наречен ретиново-киселинна-остра промиелоцитна левкемия (РК-ОПЛ) или синдром на диференциация на ОПЛ, който се характеризира с фебрилитет, диспнея, повишаване на телесното тегло, белодробни инфилтрати и плеврални или перикардни изливи със или без левкоцитоза. Този синдром може да бъде летален. При новодиагностицирани пациенти с ОПЛ, лекувани с арсенов триоксид и АТРА, синдром на диференциация на ОПЛ е наблюдаван при 19%, включително 5 тежки случая. При първите признаци, които намекват за синдрома (неочакван фебрилитет, диспнея и/или наддаване на тегло, патологична аускултаторна находка в гръдния кош или рентгенографска патология), лечението с Арсенов триоксид medac трябва временно да се прекрати и незабавно трябва да се включат стероиди във висока доза (дексаметазон 10 mg интравенозно два пъти дневно), независимо от броя на левкоцитите, и трябва да се продължат в продължение на поне 3 или повече дни до стихване на признаците и симптомите. Ако е клинично оправдано/необходимо, се препоръчва и едновременна терапия с диуретик. Мнозинството от пациентите не се нуждаят от дълготрайно прекратяване на терапията с Арсенов триоксид medac по време на лечение на синдрома на диференциация на ОПЛ. Веднага след отзвучаване на признаците и симптомите, лечението с Арсенов триоксид medac може да бъде възстановено с приложение на 50% от предходната доза през първите 7 дни. След това, при отсъствие на влошаване на предходната токсичност, приложението на Арсенов триоксид medac може да бъде възстановено с приложение на цялата доза. В случай на повторна поява на симптомите Арсенов триоксид medac трябва да се намали до предишната дозировка. За да се предотврати развитието на синдром на диференциация на ОПЛ по време на индукционното лечение, при пациенти с ОПЛ може да се прилага преднизон (0,5 mg/kg телесно тегло дневно през целия период на индукционното лечение) от 1-вия ден на приложението на Арсенов триоксид medac до края на индукционната терапия. Препоръчва се към лечението със стероиди да не се прибавя химиотерапия, тъй като няма натрупан опит в едновременното приложение на стероиди и химиотерапия по време на лечение на синдрома на левкоцитна активация вследствие Арсенов триоксид medac. Постмаркетинговият опит сочи, че подобен синдром може да възникне при пациенти с други видове малигнени заболявания. Мониторирането и лечението на тези пациенти трябва да се провежда по описания по-горе начин.

## ЕКГ патология

Арсеновият триоксид може да предизвика удължаване на QT интервала и пълен атриовентрикуларен блок. Удължаването на QT интервала може да доведе до камерна аритмия тип „*torsade de pointes*”, която може да бъде фатална. Предходно лечение с антрациклини може да повиши риска от удължаване на QT интервала. Рискът от „*torsade de pointes*” е свързан със степента на удължаване на QT интервала, едновременното приложение на лекарствени продукти, удължаващи QT (като антиаритмични средства класове Ia и III (напр. хинидин, амиодарон, соталол, дофетилид), антипсихотични средства (напр. тиоридазин), антидепресанти (напр. амитриптилин), някои макролиди (напр. еритромицин), някои антихистамини (напр. терфенадин и астемизол), някои хинолонови антибиотици (напр. спарфлоксацин) и отделни други лекарствени продукти, за които е известно че удължават QT интервала (напр. цизаприд)), анамнеза за „*torsade de pointes*”, предходно съществуващо удължаване на QT интервала, застойна сърдечна недостатъчност, приложение на калий-губещи диуретици, амфотерицин В или други състояния водещи до хипокалиемия или хипомагнезиемия. В клинични проучвания, в групата на лечение за рецидивираща/рефрактерна ОПЛ, 40% от пациентите, лекувани с арсенов триоксид, имат поне едно удължаване на QT коригирания (QTc) интервал над 500 msec. Удължаването на QTc е наблюдавано между 1 и 5 седмици след инфузията на арсенов триоксид, след което състоянието се връща до първоначалното до края на 8 седмица след приложението на арсенов триоксид. Един пациент (получаващ няколко, съпътстващи лекарствени продукти, включително амфотерицин В) е имал безсимптомна „*torsade de pointes*” по време на индукционната терапия с арсенов триоксид, поради рецидив на ОПЛ. При новодиагностицирани пациенти с ОПЛ 15,6% са показали удължаване на QTc интервала при приложение на арсенов триоксид в комбинация с ATRA (вж. точка 4.8). При един новодиагностициран пациент индукционното лечение е било прекратено поради тежко удължаване на QTc интервала и отклонения в електролитите на 3-ия ден от индукционното лечение.

## Препоръки за мониториране на ЕКГ и електролити

Преди започване на терапия с Арсенов триоксид medac, трябва да се направи 12-канална ЕКГ и трябва да се изследват серумните електролити (калий, калций и магнезий) и креатинина; предварително съществуващите електролитни аномалии трябва да се коригират и ако е възможно, трябва да бъде прекратено приложението на лекарствените продукти за които се знае че удължават QT интервала. Пациенти с рискови фактори за удължаване на QTc или с рискови фактори за „*torsade de pointes*” трябва да бъдат мониторираны посредством постоянно сърдечно мониториране (ЕКГ). При QTc над 500 msec, трябва да се предприемат мерки за корекция и трябва да се преоцени QTc с помощта на серийни ЕКГ и, ако има на разположение, би могло да се потърси консултация със специалист, преди да се вземе решение за прилагане на Арсенов триоксид medac. По време на терапията с Арсенов триоксид medac, концентрациите на калий трябва да се поддържат над 4 mEq/l и концентрациите на магнезий трябва да се поддържат над 1,8 mg/dl. Пациентите, достигнали абсолютна стойност на QT интервала >500 msec трябва да бъдат преоценени и трябва да се предприемат незабавни мерки за корекция на съпътстващите рискови фактори, ако има такива, като се прецени съотношението риск/полза за продължаване спрямо спиране на терапията с Арсенов триоксид medac. Ако се получи синкоп, ускорена или аритмична сърдечна дейност, пациентът трябва да бъде хоспитализиран и мониториран непрекъснато, трябва да се изследват серумните електролити, терапията с Арсенов триоксид medac трябва временно да се преустанови докато QTc интервалът се скъси до под 460 msec, електролитните нарушения се коригират и синкопите и аритмиите престанат. След възстановяването, лечението трябва да се възобнови с прием на 50% от предходната дневна доза. Ако не се получи отново удължаване на QTc в рамките на 7 дни от започването на лечението отново с прием на редуцираната доза, лечението с Арсенов триоксид medac може да се възобнови с прием на 0,11 mg/kg телесно тегло дневно за още една седмица. Ако не се появи удължаване, дневната доза може да се повиши обратно до 100% от първоначалната доза. Няма данни относно ефекта на арсенов триоксид върху QTc интервала по време на инфузия. По време на индукционното и на консолидиращото лечение два пъти седмично трябва да се правят ЕКГ, а при клинично нестабилните пациенти по-често.

### Хепатотоксичност (от степен 3 или по-висока)

При новодиагностицирани пациенти с ниско или среднорискова ОПЛ 63,2% са развили чернодробни токсични ефекти от степен 3 или 4 по време на индукционно или консолидиращо лечение с арсенов триоксид в комбинация с АТРА (вж. точка 4.8). Токсичните ефекти обаче са отзвучали при временно преустановяване на арсенов триоксид или АТРА, или и на двете. Лечението с Арсенов триоксид medac трябва да се преустанови преди насрочения край на терапията във всеки момент, в който се отбележи токсичност от степен 3 или по-висока по СТС. Веднага след като билирубинът и/или СГОТ, и/или алкалната фосфатаза се понижат до повече от 4 пъти по-ниски нива от горната граница на нормата, лечението с Арсенов триоксид medac трябва да се възобнови с прием на 50% от предходната доза през първите 7 дни. След това, при липса на влошаване на предходната токсичност, трябва да се възобнови приемът на цялата доза Арсенов триоксид medac. В случай на повторна поява на хепатотоксичност, приемът на Арсенов триоксид medac трябва завинаги да се преустанови.

### Временно прекратяване и модификация на дозата

Лечението с Арсенов триоксид medac трябва временно да се прекъсне, преди насрочения край на терапията във всеки момент, в който се отбележи токсичност от степен 3 или по-висока по СТС на Националния онкологичен институт и се прецени, че тя е вероятно свързана с лечението с Арсенов триоксид medac. (вж. точка 4.2).

### Лабораторни изследвания

Електролитите и нивата на кръвната захар, както и хематологичните, чернодробните, бъбречните и коагулационните параметри на пациентите трябва да се следят поне два пъти седмично, и по-често при клинично нестабилни пациенти по време на индукционната фаза и поне веднъж седмично по време на консолидацията.

### Бъбречно увреждане

Тъй като няма данни от всички групи с бъбречно увреждане се препоръчва повишено внимание при употребата на Арсенов триоксид medac при пациенти с бъбречно увреждане. Опитът при пациенти с тежко бъбречно увреждане е недостатъчен да определи необходимостта от коригиране на дозата.

Употребата на Арсенов триоксид medac при пациенти на диализа не е проучена.

### Чернодробно увреждане

Тъй като няма данни от всички групи с чернодробно увреждане и по време на лечението с арсенов триоксид могат да възникнат хепатотоксични ефекти, се препоръчва повишено внимание при употребата на Арсенов триоксид medac при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.4 за хепатотоксичност и точка 4.8). Опитът при пациенти с тежко чернодробно увреждане е недостатъчен за определяне на необходимостта от коригиране на дозата.

### Старческа възраст

Налице е ограничена клинична информация относно употребата на Арсенов триоксид medac сред популацията в старческа възраст. При тези пациенти е необходима особена предпазливост.

### Хиперлевкоцитоза

Лечението с арсенов триоксид е свързано с развитието на хиперлевкоцитоза ( $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) при някои пациенти с рецидивираща/рефрактерна ОПЛ. Не изглежда да има връзка между първоначалния брой на белите кръвни клетки (WBC) и развитието на хиперлевкоцитоза, нито изглежда да има връзка между първоначалния брой на WBC и пиковите стойности на WBC.

Хиперлевкоцитозата никога не е лекувана с допълнителна химиотерапия и е отзвучавала с продължаването на лечението с арсенов триоксид. Броят на WBC по време на консолидиращата терапия не е толкова висок, както по време на индукционното лечение и е  $<10 \times 10^3/\mu\text{l}$ , с изключение на един пациент, който по време на индукционното лечение е имал брой на WBC =  $22 \times 10^3/\mu\text{l}$ . Двадесет пациенти с рецидивираща/рефрактерна ОПЛ (50%) са получили левкоцитоза; при всички тези пациенти обаче, броят на WBC спада или се нормализира до момента на костно-мозъчна ремисия и не се е наложила цитотоксична химиотерапия или левкофереза. При новодиагностицирани пациенти с ниска до среднорискова ОПЛ, по време на индукционната терапия, 35 от 74 (47%) пациенти са развили левкоцитоза (вж. точка 4.8.). Всички случаи, обаче, са успешно овладяни с лечение с хидроксиурея.

При новодиагностицирани пациенти и пациенти с рецидивираща/рефрактерна ОПЛ, които развиват трайна левкоцитоза след започване на терапия, трябва да се приложи хидроксиурея. Приложението на хидроксиурея трябва да продължи в определена доза, за да се поддържа брой на белите кръвни клетки  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$  и след това да се преустанови с постепенно намаляване на дозата.

Таблица 1 Препоръки за започване на лечение с хидроксиурея

WBC	Хидроксиурея
$10-50 \times 10^3/\mu\text{l}$	500 mg четири пъти дневно
$>50 \times 10^3/\mu\text{l}$	1 000 mg четири пъти дневно

#### Развитие на втори първични злокачествени заболявания

Активната съставка на Арсенов триоксид medac, арсенов триоксид, е канцерогенна за хората. Пациентите трябва да се проследяват за развитие на втори първични злокачествени заболявания.

#### Енцефалопатия

Съобщени са случаи на енцефалопатия при лечение с арсенов триоксид. Съобщена е енцефалопатия на Wernicke след лечение с арсенов триоксид при пациенти с дефицит на витамин В<sub>1</sub>. Пациенти с риск от дефицит на витамин В<sub>1</sub> трябва внимателно да се наблюдават за признаци и симптоми на енцефалопатия след започване на лечение с арсенов триоксид. Някои случаи отшумяват при добавяне на витамин В<sub>1</sub>.

#### Помощно вещество с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани официални изследвания върху фармакокинетичните взаимодействия между Арсенов триоксид medac и други терапевтични лекарствени продукти.

#### Лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват удължаване на QT/QTc интервала, хипокалиемия или хипомагниемия

По време на лечение с арсенов триоксид се очаква удължаване на QT/QTc, като се съобщава за „torsade de pointes” и пълен AV блок. Пациенти, които получават или са получавали лекарствени продукти, за които е известно че предизвикват хипокалиемия или хипомагниемия, като диуретици или амфотерицин В, могат да са изложени на повишен риск от „torsade de pointes”. Препоръчва се предпазливост в случаите, когато Арсенов триоксид medac се прилага едновременно с други лекарствени продукти, за които е известно че предизвикват удължаване на QT/QTc интервала като макролидни антибиотици, антипсихотичното средство тиоридазин, или лекарствени продукти, за които е известно че

предизвикват хипокалиемия или хипомагнезиемия. Допълнителна информация относно лекарствени продукти, удължаващи QT интервала е представена в точка 4.4.

#### Лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват хепатотоксични ефекти

По време на лечението с арсенов триоксид могат да възникнат хепатотоксични ефекти; препоръчва се повишено внимание при едновременно приложение на Арсенов триоксид medac с други лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват хепатотоксични ефекти (вж. точка 4.4 и 4.8).

#### Други противолевкемични лекарствени продукти

Влиянието на Арсенов триоксид medac върху ефикасността на други противолевкемични лекарствени продукти не е известно.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Контрацепция при мъже и жени

Поради риск от генотоксичност на арсеновите съединения (вж. точка 5.3) жените с детероден потенциал трябва да използват ефективни мерки за контрацепция по време на лечението с Арсенов триоксид medac и в продължение на 6 месеца след завършване на лечението.

Мъжете трябва да използват ефективни мерки за контрацепция и да бъдат посъветвани да не създават поколение, докато получават Арсенов триоксид medac и в продължение на 3 месеца след завършване на лечението.

#### Бременност

При проучванията при животни е доказано, че арсеновият триоксид е ембриотоксичен и тератогенен (вж. точка 5.3). Не са извършвани проучвания при бременни жени, които използват Арсенов триоксид medac. Ако този лекарствен продукт се използва по време на бременност или ако пациентката забременее докато приема този продукт, пациентката трябва да бъде уведомена относно потенциалните вреди за плода.

#### Кърмене

Арсенът се екскретира в кърмата. Поради вероятност от тежки нежелани реакции при кърмачетата от Арсенов триоксид medac, кърменето трябва да се преустанови преди и по време на приложението и в продължение на две седмици след последната доза.

#### Фертилитет

Не са провеждани клинични или неклинични проучвания върху фертилитета с Арсенов триоксид medac.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Арсенов триоксид medac не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасността

Свързаните с общите критерии за токсичност степени 3 и 4 нежелани лекарствени реакции се проявяват при 37% от пациентите с рецидивираща/рефрактерна ОПЛ по време на клиничните



проучвания, при тези с ОПЛ. Най-често докладваните реакции са хипергликемия, хипокалиемия, неутропения и повишение на аланин аминотрансферазата (ALT). Левкоцитоза възниква при 50% от пациентите с рецидивираща/рефрактерна ОПЛ, което е определено чрез хематологично изследване.

Сериозните нежелани лекарствени реакции са чести (1-10%) и не са неочаквани в популацията с рецидивираща/рефрактерна ОПЛ. Сериозните нежелани лекарствени реакции, приписани на арсенов триоксид включват синдром на диференциация на ОПЛ (3), левкоцитоза (3), удължаване на QT интервала (4, 1 с „torsade de pointes”), предсърдно мъждене/предсърдно трептене (1), хипергликемия (2) и известен брой сериозни нежелани лекарствени реакции, свързани с кръвоизлив, инфекции, болки, диария, гадене.

Като цяло, възникналите по време на лечението нежелани лекарствени реакции са с тенденция да затихват с течение на времето, при пациентите с рецидивираща/рефрактерна ОПЛ вероятно поради процеса на облекчаване на основното заболяване. Пациентите са с тенденция да понасят консолидиращото и поддържащото лечение с по-малко токсични прояви в сравнение с индукцията. Това вероятно се дължи на объркването на нежеланите реакции от неовладения болестен процес в ранните етапи на лечението и множеството съпътстващи лекарствени продукти, необходими за овладяване на симптомите и заболяването.

В едно многоцентрово, неинфериорно изпитване фаза 3, сравняващо ATRA плюс химиотерапия с ATRA плюс арсенов триоксид при новодиагностицирани пациенти с ниско до среднорискова ОПЛ (Проучване APL0406; вж. също точка 5.1) са наблюдавани сериозни нежелани реакции, включително чернодробна токсичност, тромбоцитопения, неутропения и удължаване на QT интервала при пациенти, лекувани с арсенов триоксид.

#### Таблица със списък на нежелани реакции

Посочените по-долу нежелани реакции са съобщени в проучването APL0406 при новодиагностицирани пациенти и в клинични проучвания и/или по време на постмаркетинговия опит при пациенти с рецидивираща/рефрактерна ОПЛ. Нежеланите лекарствени реакции са изброени в таблица 2 по-долу като предпочитани термини по MedDRA по системно-органни класове и по честоти, наблюдавани по време на клиничните изпитвания с арсенов триоксид при 52 пациенти с рецидивираща/рефрактерна ОПЛ. Честотите се дефинират като: (много чести  $\geq 1/10$ ), (чести  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), (нечести  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2

	Всички степени	Степени $\geq 3$
<b>Инфекции и инфестации</b>		
Херпес зостер	Чести	С неизвестна честота
Сепсис	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Пневмония	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>		
Фебрилна неутропения	Чести	Чести
Левкоцитоза	Чести	Чести
Неутропения	Чести	Чести
Панцитопения	Чести	Чести
Тромбоцитопения	Чести	Чести
Анемия	Чести	С неизвестна честота
Левкопения	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Лимфопения	С неизвестна честота	С неизвестна честота

	Всички степени	Степени $\geq 3$
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>		
Хипергликемия	Много чести	Много чести
Хипокалиемия	Много чести	Много чести
Хипомагнезиемия	Много чести	Чести
Хипернатриемия	Чести	Чести
Кетоацидоза	Чести	Чести
Хипермагнезиемия	Чести	Чести
Дехидратация	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Задържа на течности	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<b>Психични нарушения</b>		
Състояние на обърканост	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<b>Нарушения на нервната система</b>		
Парестезии	Много чести	Чести
Замаяност	Много чести	С неизвестна честота
Главоболие	Много чести	С неизвестна честота
Гърчове	Чести	С неизвестна честота
Енцефалопатия, енцефалопатия на Wernicke	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<b>Нарушения на очите</b>		
Замъглено зрение	Чести	С неизвестна честота
<b>Сърдечни нарушения</b>		
Тахикардия	Много чести	Чести
Перикардиален излив	Чести	Чести
Камерни екстрасистоли	Чести	С неизвестна честота
Сърдечна недостатъчност	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Камерна тахикардия	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<b>Съдови нарушения</b>		
Васкулити	Чести	Чести
Хипотония	Чести	С неизвестна честота
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>		
Синдром на диференциация	Много чести	Много чести
Диспнея	Много чести	Чести
Хипоксия	Чести	Чести
Плеврален излив	Чести	Чести
Плевритна болка	Чести	Чести
Белодробна алвеоларна хеморагия	Чести	Чести
Пневмонит	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>		
Диария	Много чести	Чести
Повръщане	Много чести	С неизвестна честота
Гадене	Много чести	С неизвестна честота
Коремна болка	Чести	Чести
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>		
Пруритус	Много чести	С неизвестна честота
Обрив	Много чести	С неизвестна честота
Еритем	Чести	Чести
Оток на лицето	Чести	С неизвестна честота
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите</b>		
Миалгия	Много чести	Чести
Артралгия	Чести	Чести
Болки в костите	Чести	Чести

	Всички степени	Степени $\geq 3$
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>		
Бъбречна недостатъчност	Чести	С неизвестна честота
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>		
Пирексия	Много чести	Чести
Болка	Много чести	Чести
Умора	Много чести	С неизвестна честота
Оток	Много чести	С неизвестна честота
Болка в гърдите	Чести	Чести
Втрисане	Чести	С неизвестна честота
<b>Изследвания</b>		
Повишена аланин-аминотрансферазата	Много чести	Чести
Повишена аспартат-аминотрансферазата	Много чести	Чести
Удължен QT-интервал в електрокардиограмата	Много чести	Чести
Хипербилирубинемия	Чести	Чести
Повишен креатинин в кръвта	Чести	С неизвестна честота
Повишено теглото	Чести	С неизвестна честота
Повишени нива на гама-глутамилтрансферазата*	С неизвестна честота*	С неизвестна честота*

\*При проучването на CALGB C9710, се съобщава за 2 случая на степен  $\geq 3$  повишаване на GGT от 200 пациенти, които са получавали консолидиращи цикли с арсенов триоксид (цикъл 1 и цикъл 2), срещу нито един в контролното рамо.

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Синдром на диференциация

По време на лечението с арсенов триоксид, 14 от 52 пациенти в проучванията върху ОПЛ в групата на лечение за рецидивираща ОПЛ са имали един или повече симптоми на синдром на диференциация на ОПЛ, характеризиращ се с фебрилитет, диспнея, наддаване на тегло, белодробни инфилтрати и плеврални или перикардни изливи, с или без левкоцитоза (вж. точка 4.4). 27 пациенти са имали левкоцитоза ( $WBC \geq 10 \times 10^3/\mu l$ ) по време на индукцията, 4 от които са със стойности над 100 000/ $\mu l$ . Първоначалният брой на WBC не корелира с развитието на левкоцитоза по време на проучването, и броят на WBC по време на консолидиращата терапия не е толкова висок колкото по време на индукцията. По време на тези проучвания, левкоцитозата не е лекувана с химиотерапевтични лекарствени продукти. Лекарствените продукти, които се използват за понижаване броя на белите кръвни клетки често влошават токсичностите свързани с левкоцитозата, като никой от стандартните подходи не е доказал ефективността си. Един пациент, лекуван по програма извън проучването почина от мозъчен инфаркт вследствие левкоцитоза, след лечение с химиотерапевтични лекарствени продукти за снижаване броя на левкоцитите. Препоръчителният подход е наблюдение с намеса само в избрани случаи.

По време на основните проучвания, в групата на лечение за рецидивираща ОПЛ, смъртността от кръвоизлив, свързан с дисеминирана втресъдова коагулация (DIC) е много честа ( $>10\%$ ), което отговаря на ранната смъртност, докладвана в литературата.

При новодиагностицирани пациенти с ниско до среднорискова ОПЛ синдром на диференциация е наблюдаван при 19%, включително 5 тежки случая.

От постмаркетинговия опит е докладван също синдром на диференциация, като синдром в резултат на лечение с ретиноева киселина, при употребата на арсенов триоксид за лечение на злокачествени заболявания, различни от ОПЛ.

### Удължаване на QT интервала

Арсеновият триоксид може да предизвика удължаване на QT интервала (вж. точка 4.4). Удължаването на QT може да доведе до камерна аритмия тип „torsade de pointes” която може да бъде смъртоносна. Рискът от „torsade de pointes” е свързан със степента на удължаване на QT, едновременното приложение на лекарствени продукти удължаващи QT интервала, анамнеза за „torsade de pointes”, предварително съществуващо удължение на QT интервала, застойна сърдечна недостатъчност, използване на калий-губещи диуретици, или други състояния водещи до хипокалиемия или хипомагнезиемия. Една пациентка (получаваща няколко съпътстващи лекарствени продукта, включително амфотерицин В) развива безсимптомна „torsade de pointes” по време на индукционна терапия с арсенов триоксид по повод рецидив на ОПЛ. Тя продължи с консолидираща терапия без допълнителни данни за удължаване на QT интервала.

При новодиагностицирани пациенти с ниско до среднорискова ОПЛ удължаване на QTc е наблюдавано при 15,6%. При един пациент индукционното лечение е прекратено поради тежко удължаване на QTc интервала и отклонения в електролитите на 3-тия ден.

### Периферната невропатия

Периферната невропатия, характеризираща се с парестезии/дизестезии, е честа и добре позната реакция от приложението на арсена. Само 2 пациенти с рецидивираща/рефрактерна ОПЛ прекратиха лечението преждевременно вследствие тази нежелана реакция, а един продължи да получава допълнителен арсенов триоксид по следващ протокол. 44% от пациентите с рецидивираща/рефрактерна ОПЛ получиха симптоми, които могат да бъдат свързани с невропатия; повечето са леки до умерени и са обратими при спиране на лечението с арсенов триоксид.

### Хепатотоксичност (степен 3-4)

При новодиагностицирани пациенти с ниско до среднорискова ОПЛ 63,2% са развили хепатотоксични ефекти от степен 3 или 4 по време на индукционно или консолидиращо лечение с арсенов триоксид в комбинация с АТРА. Хепатотоксичните ефекти, обаче, са отзвучали при временно преустановяване на арсенов триоксид или АТРА, или и на двете (вж. точка 4.4).

### Хематологична и стомашно-чревна токсичност

При новодиагностицирани пациенти с ниско до среднорискова ОПЛ са възникнали стомашно-чревна токсичност, неутропения степен 3-4 и тромбоцитопения степен 3 или 4; те обаче са били 2,2 пъти по-малко чести при пациентите, лекувани с арсенов триоксид в комбинация с АТРА в сравнение с пациентите, лекувани с АТРА + химиотерапия.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## **4.9 Предозиране**

Ако се появят симптоми, насочващи към тежка арсенова интоксикация (*напр.* гърчове, мускулна слабост и обърканост), Арсенов триоксид медеас трябва да се спре незабавно и може да се обмисли включването на хелираща терапия с пенициламин в дневна доза  $\leq 1$  g дневно. Продължителността на лечението с пенициламин трябва да се прецени като се вземат предвид лабораторните стойности на арсен в урината. За пациенти, които не са в състояние да приемат

лекарствен продукт през устата, може да се обмисли прилагането на димеркапрол в доза 3 mg/kg интрамускулно на всеки 4 часа до стихване на всички непосредствено застрашаващи живота токсичности. След това, може да се дава пенициламин в дневна доза  $\leq 1$  g дневно. При наличие на коагулопатия, се препоръчва перорално приложение на хелирация агент сукцимер (димеркаптосукцинова киселина) (DCI) 10 mg/kg или 350 mg/m<sup>2</sup> на всеки 8 часа в продължение на 5 дни, след което на всеки 12 часа в продължение на 2 седмици. При пациенти с тежко, остро предозиране с арсен, трябва да се обмисли въпроса за диализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антинеопластични средства, АТС код: L01XX27

#### Механизъм на действие

Механизмът на действие на Арсенов триоксид medac не е напълно изяснен. Арсеновият триоксид предизвиква *in vitro* морфологични промени и фрагментация на дезоксирибонуклеиновата киселина (ДНК) характерни за апоптоза в NB4 човешки промиелоцитни левкемични клетки. Също така, арсеновият триоксид предизвиква увреждания или разпад на фузионния протеин PML/RAR $\alpha$ .

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Новодиагностицирани пациенти с невисокорискова ОПЛ

Арсенов триоксид е изследван при 77 новодиагностицирани пациенти с ниско до среднорискова ОПЛ в едно контролирано, рандомизирано, неинфериорно клинично проучване фаза 3, сравняващо ефикасността и безопасността на арсенов триоксид в комбинация с ATRA с тези на ATRA+химиотерапия (напр., идарубицин и митоксантрон) (Проучване APL0406). Включени са пациенти с новодиагностицирана ОПЛ, потвърдена с наличието на t(15; 17) или PML/RAR $\alpha$  чрез RT-PCR или микропетнисто (micro speckled) нуклеарно разпределение на PML в левкемични клетки. Липсват данни за пациенти с различни транслокации като t(11;17) (PLZF/RAR $\alpha$ ). Пациенти със значими аритмии, отклонения в ЕКГ (вроден синдром на удължен QT интервал, анамнеза или наличие на значима камерна или предсърдна тахикардия, клинично значима брадикардия в покой (<50 удара в минута), QTc >450 msec в ЕКГ при скрининга, десен бедрен блок плюс ляв преден хемиблок, бифасцикуларен блок) или невропатия са изключени от проучването. Пациентите в групата на лечение с ATRA+ арсенов триоксид са получавали ATRA перорално в доза 45 mg/m<sup>2</sup> дневно и арсенов триоксид интравенозно в доза 0,15 mg/kg дневно, до пълна ремисия (ПР). По време на консолидация ATRA е прилаган в същата доза за периоди от 2 седмици, последвани от 2 седмици прекъсване, за общо 7 курса, а арсенов триоксид е прилаган при същата доза 5 дни в седмицата, в продължение на 4 седмици, последвани от 4 седмици прекъсване, за общо 4 курса. Пациентите в групата на лечение с ATRA+химиотерапия са получавали идарубицин интравенозно в доза 12 mg/m<sup>2</sup> в дни 2, 4, 6, и 8 и ATRA перорално в доза 45 mg/m<sup>2</sup> дневно до пълна ремисия (ПР). По време на консолидация пациентите са получавали идарубицин в доза 5 mg/m<sup>2</sup> в дни 1 до 4 и ATRA в доза 45 mg/m<sup>2</sup> дневно за 15 дни, а след това митоксантрон интравенозно в доза 10 mg/m<sup>2</sup> в дни 1 до 5 и ATRA отново в доза 45 mg/m<sup>2</sup> дневно за 15 дни, и накрая единична доза идарубицин в доза 12 mg/m<sup>2</sup> и ATRA в доза 45 mg/m<sup>2</sup> дневно за 15 дни. Всеки курс на консолидация е започвал при хематологично възстановяване от предишния курс, определено като абсолютен брой неутрофили >1,5 x 10<sup>9</sup>/l и тромбоцити >100 x 10<sup>9</sup>/l. Пациентите в групата на лечение с ATRA+химиотерапия са получавали също поддържащо лечение в продължение на до 2 години, състоящо се 6-меркаптопурин перорално в доза 50 mg/m<sup>2</sup> дневно, метотрексат интрамускулно в доза 15 mg/m<sup>2</sup> седмично и ATRA в доза 45 mg/m<sup>2</sup> дневно за 15 дни на всеки 3 месеца.

Основните резултати за ефикасност са обобщени в таблица 3 по-долу

Таблица 3

Крайна точка	АТРА + арсенов триоксид (n = 77) [%]	АТРА + химиотерапия (n = 79) [%]	Доверителен интервал (ДИ)	Р-стойност
2-годишна преживяемост без събития (ПБС)	97	86	95% ДИ за разликата, 2-22 процентни точки	p<0,001 за неинфериорност  p = 0,02 за супериорност на АТРА+арсенов триоксид
Хематологична пълна ремисия (ХПР)	100	95		p = 0,12
2-годишна обща преживяемост (ОП)	99	91		p = 0,02
2-годишна преживяемост без заболяване (ПБЗ)	97	90		p = 0,11
2-годишна кумулятивна честота на рецидив (КЧР)	1	6		p = 0,24

ОПЛ = остра промиелоцитна левкемия; АТРА = *транс*-ретиноева киселина

#### Рецидивираща/рефрактерна ОПЛ

Арсенов триоксид е изследван при 52 пациенти с ОПЛ, лекувани преди това с антрацилин и ретиноиди, в две отворени, едновременни, несравнителни проучвания. Едното е клинично проучване с единствен изследовател (n = 12), а другото е многоцентрово проучване в 9 заведения (n = 40). Пациентите от първото проучване получават средна доза от 0,16 mg/kg/ден арсенов триоксид (диапазон 0,06 до 0,20 mg/kg/ден), а пациентите от мултицентровото проучване получават фиксирана доза от 0,15 mg/kg/ден. Арсенов триоксид се прилага интравенозно в продължение на 1 до 2 часа, докато костният мозък се освободи от левкемични клетки, в продължение най-много на 60 дни. Пациентите с ПР получават консолидираща терапия с арсенов триоксид в общо количество 25 допълнителни дози за 5-седмичен период. Консолидиращата терапия започва 6 седмици (диапазон, 3-8) след индукцията при проучването в единственото заведение, и 4 седмици (диапазон, 3-6) при мултицентровото проучване. ПР се дефинира като отсъствие на видими левкемични клетки в костния мозък и възстановяване на броя на тромбоцитите и белите кръвни клетки в периферното кръвообращение.

Пациентите от едноцентровото проучване са получили рецидив след 1-6 предходни терапевтични схеми и 2 пациенти са получили рецидив след трансплантация на стволови клетки. Пациентите от мултицентровото проучване бяха получили рецидив след 1-4 предходни терапевтични схеми и 5 пациенти бяха получили рецидив след трансплантация на стволови клетки. Медианата на възрастта в едноцентровото проучване е 33 години (възрастов диапазон 9 до 75 години). Средната възраст в мултицентровото проучване е 40 години (възрастов диапазон 5 до 73 години).

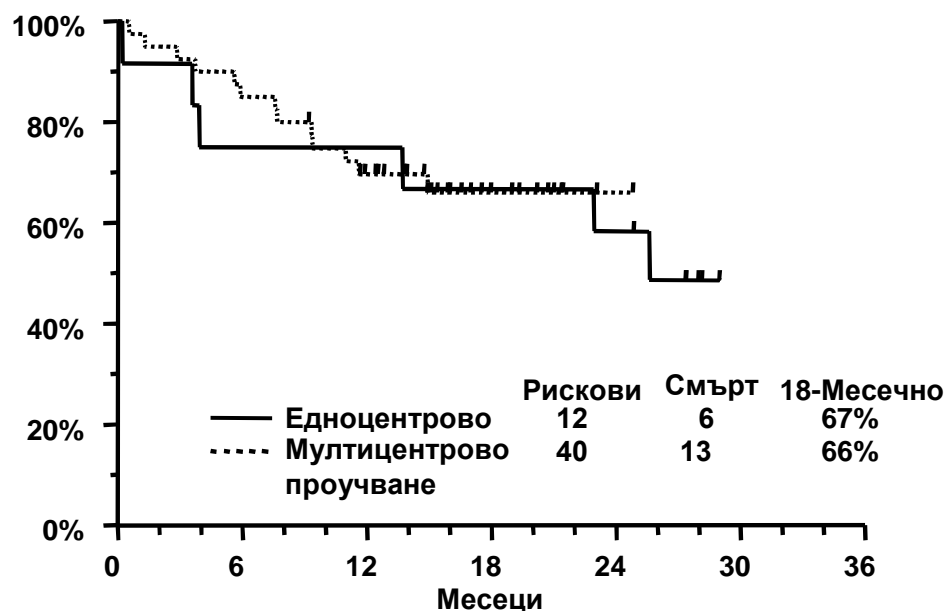
Резултатите са обобщени в таблица 4 по-долу.

Таблица 4

	<b>Едноцентрово проучване N = 12</b>	<b>Мултицентрово проучване N = 40</b>
Доза на арсенов триоксид, mg/kg/ден (медиана, диапазон)	0,16 (0,06 – 0,20)	0,15
Пълна ремисия (ПР)	11 (92%)	34 (85%)
<b>Време до костно-мозъчна ремисия (медиана)</b>	32 дни	35 дни
<b>Време до ПР (медиана)</b>	54 дни	59 дни
18-месечна преживяемост	67%	66%

Едноцентровото проучване включва 2 педиатрични пациенти (<18 години), като и двамата постигнат ПР. Мултицентровото проучване включва 5 педиатрични пациенти (<18 години), 3 от които получават ПР. Не са лекувани деца на възраст под 5 години.

При последващо лечение след консолидация, 7 пациенти в едноцентровото проучване и 18 пациенти в мултицентровото проучване получават поддържаща терапия с арсенов триоксид. На трима пациенти от едноцентровото проучване и на 15 пациенти от мултицентровото проучване са трансплантирани стволови клетки след приключване на лечението с арсенов триоксид. Средната продължителност на преживяемостта по Kaplan-Meier за едноцентровото проучване се оказва 14 месеца и не е достигната от мултицентровото проучване. При последното проследяване, 6 от 12 пациенти от едноцентровото проучване са живи със средно време на проследяване 28 месеца (диапазон 25 до 29). В мултицентровото проучване 27 от пациенти са живи със средно време на проследяване 16 месеца (диапазон 9 до 25). Оценките по Kaplan-Meier на 18-месечната преживяемост за всяко проучване са показани по-долу.



Цитогенетичното потвърждение на конверсията към нормален генотип и откриването на PML/RAR $\alpha$  конверсия към норма чрез обратна транскриптаза-полимеразна-верижна реакция (RT-PCR) са показани в таблица 5 по-долу.

## Цитогенетика след терапия с арсенов триоксид

Таблица 5

	Едноцентрово пилотно проучване N с ПР = 11	Мултицентрово проучване N с ПР = 34
Конвенционална цитогенетика [t(15;17)]		
<b>Липсва</b>	8 (73%)	31 (91%)
<b>Налична</b>	1 (9%)	0%
<b>Не може да се прецени</b>	2 (18%)	3 (9%)
RT-PCR за PML/ RAR $\alpha$		
<b>Отрицателна</b>	8 (73%)	27 (79%)
<b>Положителна</b>	3 (27%)	4 (12%)
<b>Не може да се прецени</b>	0	3 (9%)

Повлияване се наблюдава сред всички изследвани възрастови групи в диапазона от 6 до 75 години. Степента на повлияване е сходна и при двата пола. Няма натрупан опит относно ефекта на арсенов триоксид върху варианта на ОПЛ съдържащ t(11;17) и t(5;17) хромозомни транслокации.

### Педиатрична популация

Опитът при деца е ограничен. От 7 пациенти на възраст под 18 години (от 5 до 16 години), лекувани с арсенов триоксид в препоръчителната доза от 0,15 mg/kg/ден, при 5 е постигнат пълен отговор (вж. точка 4.2).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Неорганичната, лиофилизирана форма на арсеновия триоксид, поставена в разтвор, образува незабавно хидролизния продукт арсенова киселина (As<sup>III</sup>). As<sup>III</sup> е фармакологично активният вид на арсеновия триоксид.

### Разпределение

Обемът на разпределение ( $V_d$ ) на As<sup>III</sup> е обширен (>400 l), като показва значително разпределение в тъканите и незначително свързване с протеин.  $V_d$  зависи също от теглото, като се увеличава с повишаване на телесното тегло. Арсенът се отлага главно в черния дроб, бъбреците, сърцето и в по-малка степен в белия дроб, косите и ноктите.

### Биотрансформация

Метаболизмът на арсеновия триоксид включва оксидиране на арсеновата киселина (As<sup>III</sup>), която е активният вид на арсеновия триоксид, до арсенова киселина (As<sup>V</sup>), както и оксидативно метилиране до монометиларсенова киселина (MMA<sup>V</sup>) и диметиларсенова киселина (DMA<sup>V</sup>) от метилтрансферази, предимно в черния дроб. Пентавалентните метаболити MMA<sup>V</sup> и DMA<sup>V</sup> се появяват бавно в плазмата (приблизително 10-24 часа след първото приложение на арсенов триоксид), но поради по-дълъг полуживот те се отлагат повече при множество дозирание, отколкото As<sup>III</sup>. Степента на кумулиране на тези метаболити зависи от схемата на дозирание. Приблизителното кумулиране е в диапазон от 1,4- до 8-кратно след многократно прилагане в сравнение с приложение на единични дози. As<sup>V</sup> е наличен в плазмата само в относително ниски нива.

*In vitro* ензимните изследвания с човешки чернодробни микросоми показват, че арсеновият триоксид не притежава инхибираща активност върху субстрати на основните цитохром P450



ензими като 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Не се очаква вещества, които са субстрати за тези P450 ензими, да взаимодействат с Арсенов триоксид medac.

### Елиминиране

Приблизително 15% от приложената доза арсенов триоксид се отделя в урината като непроменен  $As^{III}$ . Метилираните метаболити на  $As^{III}$  ( $MMA^V$ ,  $DMA^V$ ) се отделят предимно чрез урината. Плазмената концентрация на  $As^{III}$  намалява от пиковата плазмена концентрация бифазно със среден полуживот на елиминиране в терминална фаза от 10 до 14 часа. Общият клирънс на  $As^{III}$  в диапазона на еднократна доза от 7-32 mg (приложена като 0,15 mg/kg) е 49 l/h, а реналният клирънс е 9 l/h. Клирунсът не зависи от теглото на лицето или от приложената доза в проучвания дозов интервал. Очакваните средни стойности на полуживот на елиминиране в терминална фаза на метаболитите  $MMA^V$  и  $DMA^V$  са съответно 32 часа и 70 часа.

### Бъбречно увреждане

Плазменият клирънс на  $As^{III}$  не е нарушен при пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50-80 ml/min) или умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-49 ml/min). Плазменият клирънс на  $As^{III}$  при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min) е 40% по-нисък в сравнение с този при пациенти с нормална бъбречна функция (вж. точка 4.4).

Системната експозиция на  $MMA^V$  и  $DMA^V$  е по-голяма при пациенти с бъбречно увреждане. Клиничното последствие от това не е известно, но не се наблюдава повишена токсичност.

### Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните данни при пациенти с хепатоцелуларен карцином с леко до умерено чернодробно увреждане показват, че  $As^{III}$  или  $As^V$  не се натрупват след инфузии два пъти седмично. Не е наблюдавана ясна тенденция към повишаване на системната експозиция към  $As^{III}$ ,  $As^V$ ,  $MMA^V$  или  $DMA^V$  с намаляване на нивото на чернодробна функция, преценена чрез доза-нормализирана (за mg доза) площ под кривата плазмена концентрация/време (AUC).

### Линейност/нелинейност

В целия диапазон на единична доза от 7 до 32 mg (приложена като 0,15 mg/kg), системната експозиция (AUC) изглежда, че е линейна. Намаляването от пикова плазмена концентрация на  $As^{III}$  настъпва бифазно и се характеризира с фаза на бързо начално разпределение, последвана от по-бавна фаза на елиминиране в терминална фаза. След приложението на 0,15 mg/kg по схема ежедневно (n = 6) или два пъти седмично (n = 3) се наблюдава приблизително 2-кратно натрупване на  $As^{III}$ , в сравнение с единична инфузия. Това натрупване е малко по-голямо от очакваното, във основа на резултатите от единичната доза.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Ограничените изследвания върху репродуктивната токсичност на арсеновия триоксид върху животни сочат ембриотоксичност и тератогенност (дефекти на невралната тръба, анофтальмия и микрофтальмия) при приложение в дози 1-10 пъти препоръчителната клинична доза (mg/m<sup>2</sup>). Изследвания на фертилитета не са провеждани с Арсенов триоксид medac. Арсеновите съединения предизвикват хромозомни аберации и морфологични трансформации на клетки от бозайници *in vitro* и *in vivo*. Не са извършвани официални изследвания за канцерогенност на арсенов триоксид. Арсеновият триоксид обаче, както и други неорганични арсенови съединения, са приети за човешки карциногени.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев хидроксид  
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

#### Неотворен флакон

3 години

#### След първоначално отваряне

След отваряне продуктът трябва да се използва незабавно.

#### След разреждане

Химичната и физичната стабилност в периода на използване е доказана за 48 часа при 30°C и 72 часа при 2°C до 8°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времената и условията на съхранение в периода на използване преди употреба са отговорност на потребителя и нормално не би трябвало да надвишават 24 часа при 2°C -8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

10 ml концентрат във флакон от прозрачно стъкло тип I със запушалка от хлоробутилова гума, алуминиева обкатка и пластмасово отчупващо се капаче. Всяка опаковка съдържа 10 флакона.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

#### Приготвяне на Арсенов триоксид medac

Необходимо е стриктното спазване на асептична техника по време на работа с Арсенов триоксид medac, тъй като в него няма консервант.

Арсенов триоксид medac трябва да се разрези със 100 до 250 ml глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор или натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор непосредствено след изтеглянето му от флакона.

Арсенов триоксид medac не трябва да се смесва или да се прилага едновременно в една и съща интравенозна система с други лекарствени продукти.

Разреденият разтвор трябва да бъде бистър и безцветен. Преди употреба, всички парентерални разтвори трябва да се проверяват визуално за видими частици и промяна в цвета. Не използвайте препарата, ако в него има чужди видими частици.

### Процедура за правилно изхвърляне

Арсенов триоксид medac е само за еднократна употреба и неизразходваното количество от всеки флакон трябва да се изхвърли по подходящ начин. Не съхранявайте неизразходвани количества за по-нататъшна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт, всички принадлежности влизали в контакт с продукта или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Германия

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1475/001

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 17 септември 2020 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Германия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Арсенов триоксид medac 1 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
арсенов триоксид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един ml съдържа 1 mg арсенов триоксид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев хидроксид, хлороводородна киселина, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор

10 флакона от 10 ml (10 mg/10 ml)

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Интравенозно приложение след разреждане. Само за еднократна употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Цитотоксично: да се работи с повишено внимание.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1475/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Арсенов триоксид medac 1 mg/ml стерилен концентрат  
арсенов триоксид  
i.v. приложение след разреждане.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Само за еднократна употреба.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

10 mg/10 ml

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Арсенов триоксид medac 1 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор arsenic trioxide (арсенов триоксид)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви се даде това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Арсенов триоксид medac и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се даде Арсенов триоксид medac
3. Как се използва Арсенов триоксид medac
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Арсенов триоксид medac
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Арсенов триоксид medac и за какво се използва

Арсенов триоксид medac съдържа активното вещество арсенов триоксид, което е лекарство против рак. Механизмът на действие на Арсенов триоксид medac не е напълно изяснен.

Арсенов триоксид medac се използва при възрастни пациенти с новодиагностицирана ниско до среднорискова остра промиелоцитна левкемия (ОПЛ) и при възрастни пациенти, чието заболяване не се е повлияло от други видове терапия. ОПЛ представлява уникален вид миелоидна левкемия – болест, при която възникват патологични бели кръвни клетки и патологично кървене и образуване на кръвонасядания.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се даде Арсенов триоксид medac

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително лекарства, отпускани без лекарско предписание.

#### Няма да Ви се дава Арсенов триоксид medac

Ако сте алергични към арсенов триоксид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

#### Предупреждения и предпазни мерки

Трябва да говорите с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се даде Арсенов триоксид medac, ако

- имате нарушена бъбречна функция.
- ако имате някакви чернодробни проблеми.

Вашият лекар ще вземе следните предпазни мерки:

- ще бъде направена проверка на количеството калий, магнезий, калций и креатинин в кръвта Ви, преди първата доза на Арсенов триоксид medac;
- трябва да Ви се направи запис на електрическата дейност на сърцето (електрокардиограма, ЕКГ), преди първата доза Арсенов триоксид medac;

- кръвните изследвания (калий, калций, чернодробна функция) трябва да се повтарят по време на лечението Ви с Арсенов триоксид medac;
- освен това, два пъти седмично ще Ви се прави електрокардиограма;
- ако сте изложени на риск от някои видове патологичен сърдечен ритъм (например „torsade de pointes” или удължаване на QT интервала), сърцето Ви ще бъде следено непрекъснато.
- Вашият лекар може да проследи здравословното Ви състояние по време на и след лечението, тъй като арсенов триоксид, активното вещество в Арсенов триоксид medac, може да причини други злокачествени заболявания. Трябва да съобщавате за всякакви нови и необичайни симптоми и обстоятелства при всяко посещение при Вашия лекар.
- Проследяване на Вашата познавателна и двигателна функция, ако сте с риск от дефицит на витамин В<sub>1</sub>.

### **Деца и юноши**

Арсенов триоксид medac не се препоръчва за деца и юноши под 18-годишна възраст.

### **Други лекарства и Арсенов триоксид medac**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Специално информирайте Вашия лекар или фармацевт

- ако приемате някое от лекарствата, които биха могли да предизвикат промяна в ритъма на сърцето Ви. Те включват:
  - някои видове антиаритмични средства (лекарства, които се използват за коригиране на неправилен сърдечен ритъм, например хинидин, амиодарон, соталол, дофетилид);
  - лекарства за лечение на психози (загуба на връзка с реалността например тиоридазин);
  - лекарства за депресия (например амитриптилин);
  - някои видове лекарства за лечение на бактериални инфекции (например еритромицин и спарфлоксацин);
  - някои лекарства за лечение на алергии като сенна хрема, наричани антихистаминови средства (например терфенадин и астемизол);
  - всякакви лекарства, които предизвикват спадане на магнезия и калия в кръвта Ви (например амфотерицин В);
  - цизаприд (лекарство, което се използва за облекчаване на някои стомашни проблеми).

Ефектът от тези лекарства върху сърдечната Ви дейност може да се влоши от Арсенов триоксид medac. Трябва непременно да съобщите на своя лекар или фармацевт за всички лекарства, които приемате.

- ако приемате или наскоро сте приемали някакво лекарство, което може да повлияе черния Ви дроб. Ако не сте сигурни в нещо, покажете бутилката или опаковката на Вашия лекар или фармацевт.

### **Арсенов триоксид medac с храна и напитки**

Няма ограничения за храните и напитките, които приемате, докато получавате Арсенов триоксид medac.

### **Бременност**

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. Арсенов триоксид medac може да увреди плода при използване от бременни жени.

Ако сте в състояние да забременеете, трябва да използвате ефективно средство против забременяване по време на лечението си с Арсенов триоксид medac и в продължение на 6 месеца след завършване на лечението.

Ако сте бременна или забременеете по време на лечението с Арсенов триоксид medac, трябва да се посъветвате с Вашия лекар или фармацевт.

Мъжете също трябва да използват ефективна контрацепция и да бъдат посъветвани да не създават поколение, докато получават Арсенов триоксид medac и в продължение на 3 месеца след завършване на лечението.

### **Кърмене**

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. Арсенът от Арсенов триоксид medac преминава в кърмата. Поради вероятността Арсенов триоксид medac да навреди на кърмачета, не кърмете докато се лекувате с Арсенов триоксид medac и докато не изминат две седмици след последната доза.

### **Шофиране и работа с машини**

Очаква се Арсенов триоксид medac да не повлиява или да повлиява пренебрежимо способността Ви за шофиране и работа с машини.

Ако усещате дискомфорт или ако не се чувствате добре след инжектиране на Арсенов триоксид medac, трябва да изчакате симптомите да изчезнат, преди да шофирате или да работите с машини.

### **Арсенов триоксид medac съдържа натрий**

Това лекарство съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как се използва Арсенов триоксид medac**

Арсенов триоксид medac трябва да се прилага под контрола на лекар с опит в лечението на остри левкемии.

### **Продължителност и честота на лечението**

#### Пациенти с новодиагностицирана остра промиелоцитна левкемия

Вашият лекар ще Ви инжектира Арсенов триоксид medac веднъж дневно под формата на инфузия. През първия Ви лечебен цикъл може да бъдете лекувани всеки ден в продължение на най-много 60 дни, или докато лекарят Ви прецени, че заболяването Ви се е подобрило. Ако заболяването Ви се повлияе от Арсенов триоксид medac, ще получите 4 допълнителни лечебни цикъла от 20 дози, прилагани в 5 дни от седмицата (последвани от 2 дни прекъсване) в продължение на 4 седмици, последвани от 4 седмици прекъсване. Вашият лекар ще реши точно колко ще продължи терапията Ви с Арсенов триоксид medac.

#### Пациенти с остра промиелоцитна левкемия, чието заболяване не се е повлияло от други видове терапия

Вашият лекар ще Ви инжектира Арсенов триоксид medac веднъж дневно под формата на инфузия. През първия лечебен цикъл може да бъдете лекувани всеки ден в продължение на най-много 50 дни или докато лекарят Ви прецени, че заболяването Ви се е подобрило. Ако заболяването Ви се повлияе от Арсенов триоксид medac, ще получите втори лечебен цикъл от 25 дози, приложени 5 дни в седмицата (последвани от 2 дни прекъсване) в продължение на 5 седмици. Вашият лекар ще реши точно колко ще продължи терапията Ви с Арсенов триоксид medac.

### **Начин на приложение и път на въвеждане**

Арсенов триоксид medac трябва да се разрежда с разтвор, съдържащ глюкоза или разтвор, съдържащ натриев хлорид.

Обикновено Арсенов триоксид medac се прилага от лекар или медицинска сестра. Прилага се като капкова система (инфузия) във вена в продължение на 1-2 часа, но инфузията може да продължи по-дълго, ако възникнат нежелани реакции като горещи вълни и замаяност.

Арсенов триоксид medac не трябва да се смесва или инфузира през една и съща система с други лекарства.

**Ако Ви се приложи повече от необходимата доза Арсенов триоксид medac**

Може да получите гърчове, мускулна слабост и обърканост. Ако това се случи, лечението с Арсенов триоксид medac трябва незабавно да се спре и Вашият лекар ще лекува предозирането на арсен.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Веднага информирайте Вашия лекар или медицинска сестра ако забележите следните нежелани реакции, тъй като те може да са признаци на тежко състояние, наречено “синдром на диференциация”, което може да бъде фатално:**

- затруднено дишане;
- кашлица;
- болки в гърдите;
- фебрилитет.

**Веднага информирайте Вашия лекар или медицинска сестра ако забележите следните нежелани реакции, тъй като те може да са признаци на алергична реакция:**

- затруднено дишане;
- висока температура;
- рязко покачване на телто;
- задържане на вода;
- припадък;
- сърцебиене (силно пулсиране на сърцето, което може да усетите в гърдите си).

Докато сте на лечение с Арсенов триоксид medac, може да получите някои от следните реакции:

**Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)**

- умора (изтощение), болка, висока температура, главоболие;
- гадене, повръщане, диария;
- замаяност, мускулна болка, изтръпване или мравучкане;
- обрив или сърбеж;
- повишена кръвна захар, оток (подуване, в резултат на по-голямо количество течност);
- недостиг на въздух, сърцебиене, промени в ЕКГ записа;
- намаляване на калия или магнезия в кръвта, промени в изследванията на чернодробната функция, включително наличие на повишение на билирубина или гама-глутамилтрансферазата в кръвта, над нормата.

**Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)**

- намален брой на кръвните клетки (тромбоцити, червени и/или бели кръвни клетки), повишен брой на белите кръвни клетки;
- втрисане, повишаване на телтото;
- висока температура, дължаща се на инфекция и ниски нива на белите кръвни клетки, херпес зостер инфекция;
- гърдна болка, кръвотечение в белите дробове, хипоксия (ниско ниво на кислорода), събиране на течност около сърцето или белите дробове, ниско кръвно налягане, променен сърдечен ритъм;

- припадък, ставна или костна болка, възпаление на кръвоносните съдове;
- увеличаване на натрия или магнезия, кетони в кръвта и урината (кетацидоза), промени в изследванията на бъбречната функция, бъбречна недостатъчност;
- стомашна (коремна) болка;
- зачервяване на кожата, подуване на лицето, замъглено зрение.

**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата)**

- белодробна инфекция, инфекция на кръвта;
- възпаление на белите дробове, което причинява болка в гърдите и задух, сърдечна недостатъчност;
- дехидратация, обърканост;
- мозъчно заболяване (енцефалопатия, енцефалопатия на Вернике) с разнообразни прояви, включително затруднено използване на ръцете и краката, нарушения на речта и обърканост.

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате Арсенов триоксид medac**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка. Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

След първоначално отваряне продуктът трябва да се използва незабавно.

След разреждане, ако не се използва незабавно, времената и условията на съхранение в периода на използване преди употреба са отговорност на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра и нормално не би трябвало да надвишават 24 часа при 2°C – 8°C, освен ако разреждането не е извършено в стерилна среда.

Това лекарство няма да се използва, ако се окаже, че съдържа чужди видими частици, или ако разтворът е с променен цвят.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

**6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

**Какво съдържа Арсенов триоксид medac**

- Активното вещество е арсенов триоксид. Един ml концентрат съдържа 1 mg арсенов триоксид. Един флакон съдържа 10 mg арсенов триоксид.
- Другите съставки са натриев хидроксид, хлороводородна киселина и вода за инжекции. Вижте точка 2 „Арсенов триоксид medac съдържа натрий“.

**Как изглежда Арсенов триоксид medac и какво съдържа опаковката**



Арсенов триоксид medac е концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат). Той се предлага в стъклени флакони под формата на концентриран, стерилен, бистър, безцветен воден разтвор. Всяка картонена опаковка съдържа 10 стъклени флакона за еднократна употреба.

#### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Германия

#### **Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

-----  
Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

**НЕОБХОДИМО Е СТРИКТНОТО СПАЗВАНЕ НА АСЕПТИЧНА ТЕХНИКА ПРЕЗ ЦЕЛИЯ ПЕРИОД НА РАБОТА С АРСЕНОВ ТРИОКСИД МЕДАС, ТЪЙ КАТО В НЕГО НАЯМА КОНСЕРВАНТ.**

#### **Разреждане на Арсенов триоксид medac**

Арсенов триоксид medac трябва да се разрези преди приложение.

Персоналът трябва да бъде обучен да работи със и да разрежда арсеновия триоксид и трябва да носи подходящо защитно облекло.

Разреждане: Внимателно вкарайте иглата на спринцовката във флакона и изтеглете цялото съдържание. След това Арсенов триоксид medac трябва веднага да се разрези със 100 до 250 ml глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор или натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

Арсенов триоксид medac е само за еднократна употреба. Неизразходваното количество от всеки флакон трябва да се изхвърли по подходящ начин. Не съхранявайте неизразходвани количества за по-нататъшна употреба.

#### **Употреба на Арсенов триоксид medac**

Арсенов триоксид medac не трябва да се смесва или да се прилага едновременно в една и съща интравенозна система с други лекарствени продукти.

Арсенов триоксид medac трябва да се прилага интравенозно в продължение на 1-2 часа. Продължителността на инфузията може да се удължи до 4 часа, ако се забележат вазомоторни реакции. Не се налага използването на централен венозен катетър.

Разреденият разтвор трябва да бъде бистър и безцветен. Преди употреба, всички парентерални разтвори трябва да се проверяват визуално за видими частици и промяна в цвета. Не използвайте препарата, ако в него има чужди видими частици.

Химичната и физичната стабилност в периода на използване е доказана за 48 часа при 30°C и 72 часа при 2°C до 8°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времената и условията на съхранение в периода на използване преди употреба са отговорност на потребителя и нормално не би трябвало да

надвишават 24 часа при 2-8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

### **Процедура за правилно изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт, всички принадлежности влизали в контакт с продукта, или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.