

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Arsenic trioxide Accord 1 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 1 mg arsēna trioksīda (arsenic trioxide). Viens flakons (10 ml) satur 10 mg arsēna trioksīda.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Sterils, dzidrs, bezkrāsains, brīvs no daļiņām ūdens šķīdums, ar pH vērtību no 7,7 līdz 8,3.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Arsēna trioksīds ir paredzēts lietošanai remisijas inducēšanai un konsolidācijai pieaugušiem pacientiem ar:

- pirmreizēji diagnosticētu zema līdz vidēja riska akūtu promielocitāru leikozi (APL) (leikocītu skaits $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$), lietojot kombinācijā ar *all-trans-retīnskābi* (*all-trans-retinoic acid*, (ATRA));
- recidivējošu/rezistentu akūtu promielocitāru leikozi (APL) (iepriekšējā ārstēšanā jābūt iekļautai retinoīdu terapijai un ķīmijterapijai),

kas raksturojas ar t(15;17) translokācijas klātbūtni un/vai promielocitāras leikozes/retīnskābes receptora-alfa (PML/RAR-alfa) gēna klātbūtni.

Citu akūtu mieloleikozes apakštīpu atbildes reakcija uz arsēna trioksīdu nav pētīta.

4.2. Devas un lietošanas veids

Arsēna trioksīds ir jāievada tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze akūtas leikozes ārstēšanā, un jāievēro speciālas 4.4. apakšpunktā aprakstītās uzraudzības procedūras.

Devas

Pieaugušajiem un gados vecākiem pacientiem ieteicama vienāda deva.

Pirmreizēji diagnosticēta zema līdz vidēja riska akūta promielocitāra leikoze (APL)

Inducējošās ārstēšanas grafiks

Arsēna trioksīds jāievada intravenozi devā 0,15 mg/kg/dienā katru dienu, līdz sasniegta pilnīga remisija. Ja pilnīga remisija nav notikusi līdz 60. dienai, dozēšana ir jāizbeidz.

Konsolidācijas grafiks

Arsēna trioksīds jāievada intravenozi devā 0,15 mg/kg/dienā 5 dienas nedēļā. Ārstēšana jāturpina 4 nedēļas un tad jāievēro 4 nedēļu pārtraukums, kopā veicot 4 ārstēšanas ciklus.

Recidivējoša/rezistentā akūta promielocitāra leikoze (APL)

Inducējošās ārstēšanas grafiks

Arsēna trioksīds jāievada intravenozi nemainīgā devā 0,15 mg/kg/dienā katru dienu, līdz sasniegta pilnīga remisija (kaulu smadzeņu šūnās ir mazāk par 5% blastu, nav leikozes šūnu pazīmju). Ja pilnīga remisija nav notikusi līdz 50. dienai, dozēšana ir jāizbeidz.

Konsolidācijas grafiks

konsolidācijas ārstēšana jāsāk 3 līdz 4 dienas pēc inducējošās terapijas pabeigšanas. Arsēna trioksīds jāievada intravenozi devā 0,15 mg/kg/dienā 25 devas, ko ordinē 5 dienas nedēļā, pēc tam seko 2 dienu pārtraukums, to atkārtojot 5 nedēļas.

Devu aizkavēšana, modificēšana un atsākšana

Ārstēšana ar arsēna trioksīdu ir uz laiku jāpārtrauc pirms grafikā paredzētajām terapijas beigām jebkurā laikā, ja ir novērota 3. pakāpes vai lielāka toksicitāte pēc Nacionālā vēža institūta vispārējiem toksicitātes kritērijiem un ja uzskata, ka tā varētu būt saistīta ar arsēna trioksīda terapiju. Pacientiem, kuriem ir tādas reakcijas, ko uzskata par saistītām ar arsēna trioksīdu, ārstēšana jāatsāk tikai tad, kad toksiskās parādības ir novērstas vai kad novirze no normas, kura prasīja iejaukšanos, atgriezies izejas stāvoklī. Tādos gadījumos ārstēšana jāatsāk ar 50% no iepriekšējās dienas devas. Ja toksicitāte neatjaunojas 7 dienu laikā pēc ārstēšanas atsākšanas, dienas devu var atkal palielināt līdz 100% no sākotnējās devas. Pacientiem, kam toksicitāte atkārtojas, ārstēšana ir jāatceļ. Par novirzēm EKG, elektrolītos un hepatotoksicitāti skatīt 4.4. apakšpunktā.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumiem

Tā kā dati par visām aknu darbības traucējumu grupām nav pieejami un arsēna trioksīda lietošanas laikā iespējama hepatotoksiska iedarbība, ieteicams ievērot piesardzību, lietojot arsēna trioksīdu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumiem

Tā kā dati par visām nieru darbības traucējumu grupām nav pieejami, ieteicams ievērot piesardzību, lietojot arsēna trioksīdu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Pediātriskā populācija

Arsēna trioksīda drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 17 gadiem, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati par bērniem vecumā no 5 līdz 16 gadiem aprakstīti 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt. Dati nav pieejami par zāļu lietošanu bērniem vecumā līdz 5 gadiem.

Lietošanas veids

Arsēna trioksīds jāievada intravenozi 1 - 2 stundu laikā. Ja novēro vazomotoras reakcijas, infūzijas ilgumu var pagarināt līdz 4 stundām. Centrālais vēnas katetrs nav vajadzīgs. Pacienti ir jāhospitalizē ārstēšanas sākumā slimības simptomu dēļ un lai nodrošinātu atbilstošu uzraudzību.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Klīniski nestabili APL pacienti ir pakļauti īpašam riskam, un viņiem būs nepieciešams biežāka elektrolītu un glikozes līmeņa kontrole, kā arī biežāki hematoloģisko, aknu, nieru un koagulācijas parametru testi.

Leikocītu aktivācijas sindroms (APL diferenciācijas sindroms)

27% ar arsēna trioksīdu ārstētu pacientu recidivējošas/rezistentas slimības gadījumā ir bijuši simptomi, kas līdzīgi sindromam, ko sauc par retīnskābes akūto promielocitāro leikozi (RS-APL), jeb APL diferenciācijas sindromu, ko raksturo drudzis, aizdusa, ķermeņa masas palielināšanās, plaušu infiltrāti un pleiras vai perikarda izsvīdumi ar leikocitozi vai bez tās. Sindroms var būt letāls. Ārstējot pirmreizēji diagnosticētu APL ar arsēna trioksīdu un all-*trans*-retīnskābi (*all-trans-retinoic acid*, (ATRA), APL diferenciācijas sindromu novēroja 19% pacientu, ieskaitot 5 smagus gadījumus. Pie pirmajām pazīmēm, kas varētu norādīt uz sindromu (neskaidras ģenēzes drudzis, aizdusa un/vai ķermeņa masas palielināšanās, patoloģiskas atrades krūšu kurvja auskultācijā vai rentgenogrāfiskajos izmeklējumos), ārstēšana ar arsēna trioksīdu ir uz laiku jāpārtrauc un nekavējoties jāuzsāk ārstēšana ar lielām steroīdu devām (deksametazons 10 mg intravenozi divreiz dienā) neatkarīgi no leikocītu skaita un jāturpina vismaz 3 dienas vai ilgāk, līdz pazīmes un simptomi pavājinās. Ja tas ir klīniski pamatojams/nepieciešams, ieteicama arī vienlaicīga ārstēšana ar diurētiskiem līdzekļiem. Vairumam pacientu nav pilnībā jāpārtrauc arsēna trioksīda terapija, kamēr ārstē APL diferenciācijas sindromu. Tiklīdz simptomi mazinās, ārstēšanu ar arsēna trioksīdu var atsākt, pirmajās 7 dienās lietojot 50% no iepriekšējās devas. Ja novēro iepriekšējās toksicitātes pasliktināšanos, var atsākt arsēna trioksīda lietošanu pilnā devā. Simptomu atjaunošanās gadījumā arsēna trioksīda deva jāsamazina līdz iepriekš lietotai devai. Lai novērstu APL diferenciācijas sindroma attīstību inducējošās ārstēšanas laikā, APL pacientiem var ievadīt prednizonu (0,5 mg/kg ķermeņa masas dienā inducējošās ārstēšanas laikā) no arsēna trioksīda lietošanas 1. dienas līdz inducējošās terapijas beigām. Ārstējot arsēna trioksīda radīto leikocītu aktivācijas sindromu, ārstēšanai ar steroīdiem nav ieteicams pievienot ķīmijterapiju, jo nav pieredzes par steroīdu un ķīmijterapijas apvienošanu. Pēcreģistrācijas pieredze liecina, ka līdzīgu sindromu var novērot pacientiem ar citiem ļaundabīgo audzēju veidiem. Šiem pacientiem jānodrošina uzraudzība un ārstēšana, kā aprakstīts augstāk.

Elektrokardiogrammas (EKG) novirzes

Arsēna trioksīds var izraisīt QT intervāla pagarinājumu un pilnu atrioventrikulāro blokādi. QT pagarinājums var izraisīt *Torsade de pointes* tipa ventrikulāru aritmiju, kas var būt letāla. Iepriekšēja ārstēšana ar antraciklīniem var palielināt QT pagarinājuma risku. *Torsade de pointes* risks ir saistīts ar QT pagarinājuma pakāpi, QT paildzinošu zāļu – (tādu kā Ia un III klases antiaritmisko līdzekļu (piem., hinidīna, amiodarona, sotalola, dofetilīda), antipsihotisko līdzekļu (piem., tioridazīna), antidepresantu (piem., amitriptilīna) dažu makrolīdu (piem., eritromicīna), dažu antihistamīnu (piem., terfinadīna un astemizola), dažu hinolona antibiotiku (piem., sparfloksacīna) un citu atsevišķu zāļu, par kurām ir zināms, ka tās pagarina QT intervālu (piem., cisaprīda) - līdztekus ievadīšanu, *torsade de pointes* anamnēzē, iepriekš bijušu QT intervāla pagarinājumu, sastrēguma sirds mazspēju, kāliju izvadošu diurētisku līdzekļu lietošanu, amfotericīna B lietošanu vai citiem apstākļiem, kas izraisa hipokaliēmiju un hipomagnēmiju. Klīniskajos pētījumos recidivējošas/rezistentas slimības gadījumā 40% pacientu, kurus ārstēja ar arsēna trioksīdu, bija vismaz viens QT koriģētā (QTc) intervāla pagarinājums, lielāks par 500 msek. QTc pagarinājumu novēroja 1 līdz 5 nedēļas pēc arsēna trioksīda infūzijas, un pēc tam tas normalizējās 8. nedēļas beigās pēc arsēna trioksīda infūzijas. Vienam pacientam (kas vienlaicīgi saņēma vairākas zāles, tostarp amfotericīnu B) bija asimptomātiska *torsade de pointes* recidivējošas APL inducējošās terapijas laikā ar arsēna trioksīdu. Lietojot arsēna trioksīdu kombinācijā ar ATRA pirmreizēji diagnosticētas APL gadījumā, 15,6% pacientu novēroja QTc intervāla pagarināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vienam pacientam ar pirmreizēji diagnosticētu APL inducējošā ārstēšana tika pārtraukta pēc izteiktas QTc intervāla pagarināšanās un elektrolītu novirzēm inducējošās ārstēšanas 3. dienā.

Ieteikumi par EKG un elektrolītu kontroli

Pirms arsēna trioksīda terapijas uzsākšanas ir jāizdara 12 novadījumu EKG un jānosaka seruma elektrolītu (kālijs, kalcijs un magnijs) un kreatinīna līmenis, jākorģē iepriekš esošās elektrolītu novirzes no normas un, ja iespējams, jāpārtrauc lietot zāles, par kurām ir zināms, ka tās pagarina QT intervālu. Pacientiem ar QTc pagarinājuma riska faktoriem vai *torsade de pointes* riska faktoriem nepārtraukti jākontrolē sirds darbība (EKG). Ja QTc ir lielāks par 500 msek., pirms apsver arsēna trioksīda lietošanu, ir jāpabeidz koriģējošie pasākumi un jāpārbauda QTc ar vairāku novadījumu EKG, un, ja iespējams, jākonsultējas ar speciālistu. Arsēna trioksīda terapijas laikā kālija koncentrācija jāuztur virs 4 mekv./l un magnija koncentrācija — aptuveni 1,8 mg/dl. Pacienti, kuriem absolūtais QT intervāls >500 msek. ir atkārtoti jāpārbauda, un nekavējoties jārīkojas, lai koriģētu līdztekus

pastāvošos riska faktoros, ja tādi ir, un ir jāapsver arsēna trioksīda terapijas turpināšanas risks/ieguvums pret tās pārtraukšanu. Ja pacientam ir ģīboņi, attīstās ātrs vai neregulārs sirds ritms, pacients ir jāhospitalizē un nepārtraukti jāuzrauga, jānosaka seruma elektrolītu līmenis, arsēna trioksīda terapija uz laiku jāpārtrauc, līdz QTc intervāls sasniedz mazāk par 460 msek., elektrolītu novirzes no normas ir koriģētas un ģīboņi un neregulārais sirds ritms izbeidzas. Pēc traucējumu normalizēšanās ārstēšana jāatsāk, lietojot 50% no iepriekšējās dienas devas. Ja 7 dienu laikā pēc ārstēšanas atsākšanas nenovēro atkārtotu QTc pagarināšanos, otrajā nedēļā var atsākt arsēna trioksīda lietošanu devā 0,11 mg/kg ķermeņa masas dienā. Ja pēc tam nenovēro intervāla pagarināšanos, dienas devu var atkal palielināt līdz 100% no sākotnējās devas. Par arsēna trioksīda ietekmi uz QTc intervālu infūzijas laikā datu nav. Inducēšanas un konsolidācijas laikā elektrokardiogrammas ir jānosaka divreiz nedēļā un klīniski nestabiliem pacientiem biežāk.

Hepatotoksicitāte (3. pakāpe vai lielāka)

Lietojo ar arsēna trioksīdu kombinācijā ar ATRA inducējošai ārstēšanai vai konsolidācijai, 63,2% pacientu ar pirmreizēji diagnosticētu zema līdz vidēja riska APL attīstījās 3. vai 4. pakāpes hepatotoksicitāte (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tomēr pēc īslaicīgas arsēna trioksīda, ATRA vai abu šo zāļu lietošanas pārtraukšanas toksiskā iedarbība izzuda. Ārstēšana ar arsēna trioksīdu ir jāpārtrauc pirms grafikā paredzētajām terapijas beigām jebkurā laikā, ja ir novērota 3. pakāpes vai lielāka hepatotoksicitāte pēc Nacionālā vēža institūta vispārējiem toksicitātes kritērijiem. Ja bilirubīna un/vai ASAT, un/vai sārmainās fosfatāzes līmenis samazinās līdz rādītājam, kas nepārsniedz normas augšējo robežu 4 reizes, ārstēšanu ar arsēna trioksīdu var atsākt, pirmās 7 dienas lietojot 50% no iepriekšējās devas. Ja nenovēro iepriekšējās toksicitātes pasliktināšanos, var atsākt arsēna trioksīda lietošanu pilnā devā. Ja atjaunojas hepatotoksicitāte, arsēna trioksīda lietošana pilnībā jāpārtrauc.

Devu aizkavēšana un modificēšana

Ārstēšana ar arsēna trioksīdu ir uz laiku jāpārtrauc pirms grafikā paredzētajām terapijas beigām jebkurā laikā, ja ir novērota 3. pakāpes vai lielāka toksicitāte pēc Nacionālā vēža institūta vispārējiem toksicitātes kritērijiem un ja uzskata, ka tā varētu būt saistīta ar arsēna trioksīda terapiju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Laboratorijas testi

Vismaz divreiz nedēļā jāpārbauda pacienta elektrolītu un glikozes līmenis, kā arī hematoloģiskie, aknu, nieru un koagulācijas parametri, un klīniski nestabiliem pacientiem inducēšanas posmā tas jā dara biežāk, kā arī vismaz reizi nedēļā konsolidācijas posmā.

Nieru darbības traucējumi

Jāievēro piesardzība, lietojot arsēna trioksīdu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, jo dati par visām nieru darbības traucējumu pacientu grupām nav pieejami. Pieredze pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pietiekama, lai noteiktu devas pielāgošanas nepieciešamību. Nav pētīta arsēna trioksīda lietošana pacientiem, kuriem veic dialīzi.

Aknu darbības traucējumi

Jāievēro piesardzība, lietojot arsēna trioksīdu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, jo dati par visām aknu darbības traucējumu pacientu grupām nav pieejami un arsēna trioksīda lietošanas laikā iespējama hepatotoksiska iedarbība (skatīt 4.4. apakšpunktu par hepatotoksicitāti un 4.8. apakšpunktu). Pieredze pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pietiekama, lai noteiktu devas pielāgošanas nepieciešamību.

Gados vecāki cilvēki

Par arsēna trioksīda lietošanu gados vecākiem pacientiem klīniskie dati ir ierobežoti. Šiem pacientiem jāievēro īpaša piesardzība.

Hiperleikocitoze

Dažiem pacientiem ar recidivējošu/rezistentu APL ārstēšana ar arsēna trioksīdu bija saistīta ar hiperleikocitozes attīstību ($\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$). Nav konstatēta sakarība starp sākotnējo leukocītu skaitu un hiperleikocitozes attīstību, un nav arī korelācijas starp sākotnējo leukocītu skaitu un maksimālo leukocītu skaitu. Hiperleikocitozi nekad neārstēja ar papildu ķīmijterapiju, un tā izzuda, turpinot

ārstēšanu ar arsēna trioksīdu. Leikocītu skaits konsolidācijas laikā nebija tik augsts kā inducējošās ārstēšanas laikā un bija $<10 \times 10^3/\mu\text{l}$, izņemot vienu pacientu, kam konsolidācijas laikā tas bija $22 \times 10^3/\mu\text{l}$. Divdesmit pacientiem ar recidivējošu/rezistentu APL (50%) bija leikocitoze, tomēr visiem šiem pacientiem leikocītu skaits samazinājās vai bija normalizējies līdz kaulu smadzeņu remisijas laikam, un citotoksiskā ķīmijterapija vai leikoforēze nebija vajadzīga. Pirmreizēji diagnosticētas zema līdz vidēja riska APL gadījumā inducējošās terapijas laikā 35 no 74 (47%) pacientiem attīstījās leikocitoze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tomēr visi gadījumi tika veiksmīgi ārstēti ar hidroksiurīnvielas terapiju.

Pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu un recidivējošu/rezistentu APL, kuriem pēc ārstēšanas uzsākšanas attīstās ilgstoša leikocitoze, ir jālieto hidroksiurīnviela. Hidroksiurīnvielas lietošana jāturpina norādītajā devā, lai uzturētu leikocītu skaitu $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$, un vēlāk jāsamazina.

1. tabula. Ieteikumi hidroksiurīnvielas lietošanai

Leikocītu skaits	Hidroksiurīnviela
$10\text{--}50 \times 10^3/\mu\text{l}$	500 mg četras reizes dienā
$>50 \times 10^3/\mu\text{l}$	1 000 mg četras reizes dienā

Otra primāra ļaundabīga audzēja attīstība

Arsenic trioxide Accord aktīvā viela – arsēna trioksīds, ir cilvēka kancerogēns. Jāveic pacientu novērošana, jo pastāv otra primāra ļaundabīga audzēja attīstības risks.

Encefalopātija

Arsēna trioksīda terapijas laikā ir saņemti ziņojumi par encefalopātijas gadījumiem. Lietojot arsēna trioksīda terapiju pacientiem ar vitamīna B1 deficītu, tika ziņots par Vernikes encefalopātiju. Pacienti ar B1 deficīta risku ir rūpīgi jāuzrauga, lai noteiktu, vai pēc arsēna trioksīda terapijas uzsākšanas neparādās encefalopātijas izraisītas pazīmes un simptomi. Dažos gadījumos pacienti pēc vitamīna B1 lietošanas atveseļojās.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Arsēna trioksīda un citu zāļu farmakokinētiskās mijiedarbības oficiāla novērtēšana nav veikta.

Zāles, par kurām ir zināms, ka tās pagarina QT/QTc intervālu, izraisa hipokaliēmiju vai hipomagniēmiju

Ārstēšanas laikā ar arsēna trioksīdu ir sagaidāms QT/QTc pagarinājums, ir ziņots par *Torsade de pointes* un pilnu sirds blokādi. Pacientiem, kas saņem vai ir saņēmuši zāles, par kurām ir zināms, ka tās izraisa hipokaliēmiju vai hipomagniēmiju, piemēram, diurētiskie līdzekļi vai amfotericīns B, var būt lielāks *torsade de pointes* risks. Ir ieteicams būt piesardzīgiem, ja arsēna trioksīdu dod kopā ar citām zālēm, par ko ir zināms, ka tās pagarina QT/QTc intervālu, piemēram, makrolīdu antibiotikas, antipsihotiskais līdzeklis tioridazīns vai zāles, kas izraisa hipokaliēmiju vai hipomagniēmiju. Papildu informācija par zālēm, kuras pagarina QT, ir sniegta 4.4. apakšpunktā.

Zāles, par kurām ir zināms, ka tās izraisa hepatotoksisku iedarbību

Tā kā arsēna trioksīda lietošanas laikā iespējama hepatotoksiska iedarbība, jāievēro piesardzība, lietojot arsēna trioksīdu kopā ar citām zālēm, kuras var izraisīt hepatotoksicitāti (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Citas antileikēmiskas zāles

Arsēna trioksīda ietekme uz citu antileikēmisku zāļu efektivitāti nav zināma.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Arsēna savienojumu genotoksiskā riska dēļ (skatīt 5.3. apakšpunktu) sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar arsēna trioksīdu un 6 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi.

Vīriešiem jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi, un viņiem ieteicams neapaugļot sievieti ārstēšanas laikā ar arsēna trioksīdu un līdz 3 mēnešiem pēc ārstēšanas pabeigšanas.

Grūtniecība

Pētījumi ar dzīvniekiem parāda arsēna trioksīda embriotoksicitāti un teratogenitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Arsēna trioksīda lietošana grūtniecības laikā nav pētīta. Ja šīs zāles lieto grūtniecības laikā vai ja pacientei iestājas grūtniecība to lietošanas laikā, paciente ir jāinformē par iespējamo kaitējumu auglim.

Barošana ar krūti

Arsēns izdalās cilvēka pienā. Sakarā ar iespēju, ka arsēna trioksīds var izraisīt smagas nevēlamas blakusparādības zīdaiņiem, kuri tiek baroti ar krūti, un bērniem, barošana ar krūti ir jāpārtrauc pirms zāļu nozīmēšanas un tās laikā, kā arī divas nedēļas pēc pēdējās devas saņemšanas.

Fertilitāte

Klīniski vai neklīniski fertilitātes pētījumi ar arsēna trioksīdu nav veikti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Arsēna trioksīds neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos 3. un 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības atbilstoši vispārējiem toksicitātes kritērijiem bija 37% pacientu ar recidivējošu/rezistentu APL. Visbiežāk ziņots par hiperglikēmiju, hipokaliēmiju, neitropēniju un paaugstinātu alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmeni. Leikocitoze bija sastopama 50% pacientu ar recidivējošu/rezistentu APL, nosakot pēc asins analīzēm.

Nopietnas nevēlamas blakusparādības bija biežas (1 - 10%), un tas recidivējošas/rezistentas slimības grupā nebija nekas negaidīts. Šīs nopietnās nevēlamās blakusparādības, ko attiecina uz arsēna trioksīdu, ietvēra APL diferenciācijas sindromu, leikocitozi, pagarinātu QT intervālu (ieskaitot ar *torsade de pointes*), ātriju mirgošanu/ātriju plandīšanos, hiperglikēmiju un dažādas nopietnas nevēlamas blakusparādības, kas saistītas ar asiņošanu, infekcijām, sāpēm, caureju, sliktu dūšu.

Parasti no ārstēšanas radušās nevēlamās blakusparādības pacientiem ar recidivējošu/rezistentu APL bija ar tendenci laika gaitā samazināties, iespējams, sakarā ar pamatslimības procesa uzlaboanos. Pacienti bija tendence ar mazāku toksicitāti panest konsolidācijas un uzturošo terapiju nekā inducējošo terapiju. Iespējams tas ir saistīts ar nevēlamo blakusparādību kā jaucefaktora ietekmi ārstēšanas kursa sākumā un neskaitāmajām zālēm, kas tika vienlaicīgi lietotas, lai kontrolētu simptomus un slimību.

3. fāzes daudzcentru līdzvērtības pētījumā, salīdzinot all-*trans*-retīnskābi (ATRA) + ķīmijterapiju ar ATRA + arsēna trioksīdu pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu zema līdz vidēja riska APL (pētījums APL0406; skatīt arī 5.1. apakšpunktu), pacientiem, kurus ārstēja ar arsēna trioksīdu, novēroja nopietnas blakusparādības, tostarp hepatotoksicitāti, trombocitopēniju, neitropēniju un QTc intervāla pagarināšanos.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Zemāk norādītas nelabvēlīgās blakusparādības, par kurām ziņots pētījumā APL0406 pirmreizēji diagnosticētiem pacientiem un klīniskajos pētījumos un/vai pēcreģistrācijas lietošanas laikā pacientiem ar recidivējošu/rezistentu APL.2. tabulā uzskaitītas nevēlamās blakusparādības, kas

novērotas arsēna trioksīda klīniskajos pētījumos 52 pacientiem ar rezistentu/recidivējošu APL pēc MeDRA orgānu klasifikācijas un novērotā biežuma. Biežums ir definēts šādi: (ļoti bieži $\geq 1/10$), (bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), (retāk $\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā biežuma grupā nevēlamas blakusparādības sakārtotas nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula

	Visas pakāpes	Pakāpes ≥ 3
Infekcijas un infestācijas		
<i>Herpes zoster</i> (jostas roze)	Bieži	Nav zināmi
Sepse	Nav zināmi	Nav zināmi
Pneimoniya	Nav zināmi	Nav zināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
Anēmija	Bieži	Nav zināmi
Febrila neitropēnija	Bieži	Bieži
Leikocitoze	Bieži	Bieži
Neitropēnija	Bieži	Bieži
Pancitopēnija	Bieži	Bieži
Trombocitopēnija	Bieži	Bieži
Leikopēnija	Nav zināmi	Nav zināmi
Limfopēnija	Nav zināmi	Nav zināmi
Vielmaiņas un uztures traucējumi		
Hiperglikēmija	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipokaliēmija	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipomagniēmija	Ļoti bieži	Bieži
Hipermagniēmija	Bieži	Nav zināmi
Hipernatriēmija	Bieži	Bieži
Ketoacidoze	Bieži	Bieži
Dehidratācija	Nav zināmi	Nav zināmi
Šķidruma retence	Nav zināmi	Nav zināmi
Psihiskie traucējumi		
Apjukums	Nav zināmi	Nav zināmi
Nervu sistēmas traucējumi		
Parestēzijas	Ļoti bieži	Bieži
Reibonis	Ļoti bieži	Nav zināmi
Galvassāpes	Ļoti bieži	Nav zināmi
Krampji	Bieži	Nav zināmi
Encefalopātija, Vernikes encefalopātija	Nav zināmi	Nav zināmi
Acu bojājumi		
Neskaidra redze	Bieži	Nav zināmi
Sirds funkcijas traucējumi		
Tahikardija	Ļoti bieži	Bieži
Perikarda izsvīdums	Bieži	Bieži
Ventrikulāras ekstrasistoles	Bieži	Nav zināmi
Sirds mazspēja	Nav zināmi	Nav zināmi
Kambaru tahikardija	Nav zināmi	Nav zināmi
Asinsvadu sistēmas traucējumi		
Vaskulīts	Bieži	Bieži
Hipotensija	Bieži	Nav zināmi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
Diferenciācijas sindroms	Ļoti bieži	Ļoti bieži

Aizdusa	Ļoti bieži	Bieži
Hipoksija	Bieži	Bieži
Pleirāls izsvīdums	Bieži	Bieži
Pleirīta izraisītas sāpes	Bieži	Bieži
Plaušu alveolu asiņošana	Bieži	Bieži
Pneimonīts	Nav zināmi	Nav zināmi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		
Caureja	Ļoti bieži	Bieži
Vemšana	Ļoti bieži	Nav zināmi
Nelabums	Ļoti bieži	Nav zināmi
Sāpes vēderā	Bieži	Bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi		
Nieze	Ļoti bieži	Nav zināmi
Izsitumi	Ļoti bieži	Nav zināmi
Eritēma	Bieži	Bieži
Sejas tūska	Bieži	Nav zināmi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
Mialģija	Ļoti bieži	Bieži
Locītavu sāpes	Bieži	Bieži
Kaulu sāpes	Bieži	Bieži
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		
Nieru mazspēja	Bieži	Nav zināmi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
Drudzis	Ļoti bieži	Bieži
Sāpes	Ļoti bieži	Bieži
Nogurums	Ļoti bieži	Nav zināmi
Tūska	Ļoti bieži	Nav zināmi
Sāpes krūtīs	Bieži	Bieži
Drebuļi	Bieži	Nav zināmi
Izmeklējumi		
Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis	Ļoti bieži	Bieži
Paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis	Ļoti bieži	Bieži
QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā	Ļoti bieži	Bieži
Hiperbilirubinēmija	Bieži	Bieži
Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Bieži	Nav zināmi
Ķermeņa masas palielināšanās	Bieži	Nav zināmi
Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis*	Nav zināmi*	Nav zināmi*

*CALGB pētījumā C9710 tika ziņots par 2 no 200 pacientiem, kam paaugstināta gamma glutamiltransferāzes līmeņa pakāpe bija ≥ 3 , kuri saņēma arsēna trioksīda konsolidācijas ciklos (1. cikls un 2. cikls) salīdzinājumā ar nevienu gadījumu kontroles grupā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Diferenciācijas sindroms

Ārstēšanas laikā ar arsēna trioksīdu 14 no 52 pacientiem APL pētījumos ar recidivējošu slimību bija viens vai vairāki APL diferenciācijas sindroma simptomi, kas raksturojās ar drudzi, aizdusu, ķermeņa masas palielināšanos, plaušu infiltrātiem un pleiras vai perikarda izsvīdumu ar leukocitozi vai bez tās (skatīt 4.4. apakšpunktu). Divdesmit septiņiem pacientiem bija leukocitoze (*white blood cell* (WBC) $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) inducēšanas laikā, no kuriem 4 bija vairāk par 100 000/ μl . Sākotnējais leukocītu skaits nekorelēja ar leukocitozes attīstību pētījumā, un leukocītu skaits konsolidācijas terapijas laikā nebija tik liels kā inducēšanas laikā. Šajos pētījumos leukocitozi neārstēja ar ķīmijterapijas zālēm.

Zāles, ko lieto leikocītu skaita samazināšanai bieži pastiprina ar leikocitozi saistīto toksicitāti, un parastās pieejas nav izrādījušās efektīvas. Viens pacients, kuru ārstēja līdzciefīgas lietošanas programmas ietvaros¹, nomira no insulta leikocitozes dēļ pēc ārstēšanas ar ķīmijterapijas zālēm leikocītu skaita samazināšanai. Ieteicamā pieeja ir novērošana ar iejaukšanos tikai atsevišķos gadījumos.

Pivotālajos pētījumos ar recidivējošu slimību mirstība no asiņošanas, kas saistīta ar diseminēto intravazālo koagulāciju (DIK), bija ļoti bieža (>10%), kas saskan ar literatūrā aprakstīto agro mirstību.

Pirmreizēji diagnosticētas zema līdz vidēja riska APL gadījumā APL diferenciācijas sindromu novēroja 19% pacientu, ieskaitot 5 smagus gadījumus.

Pēcregistrācijas periodā ziņots arī par diferenciācijas sindromu, kas līdzīgs retīnskābes sindromam, izmantojot arsēna trioksīdu citu ļaundabīgo audzēju, izņemot APL, ārstēšanā.

QT intervāla pagarināšanās

Arsēna trioksīds var izraisīt QT intervāla pagarināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu). QT pagarinājums var izraisīt *torsade de pointes* tipa ventrikulāru aritmiju, kas var būt letāla. *Torsade de pointes* risks ir saistīts ar QT pagarinājuma pakāpi, QT pagarinošu zāļu līdztekus ievadīšanu, *torsade de pointes* anamnēzē, iepriekš bijušu QT intervāla pagarinājumu, sastrēguma sirds mazspēju, kāliju izvadošu diurētisku līdzekļu lietošanu vai citiem apstākļiem, kas izraisa hipokaliēmiju un hipomagniēmiju. Vienai pacientei (kas saņēma daudzas zāles vienlaikus, tostarp amfotericīnu B) bija asimptomātiska *torsade de pointes* recidivējošas APL inducējošas terapijas laikā ar arsēna trioksīdu. Viņa pārgāja uz konsolidācijas posmu bez turpmākām QT pagarinājuma pazīmēm.

Pirmreizēji diagnosticētas zema līdz vidēja riska APL gadījumā 15,6% pacientu novēroja QTc intervāla pagarināšanos. Vienam pacientam inducējošā ārstēšana tika pārtraukta pēc izteiktas QTc intervāla pagarināšanās un elektrolītu novirzēm inducējošās ārstēšanas 3. dienā.

Perifērā neiropātija

Perifērā neiropātija, ko raksturo parestēzija/dizestēzija, ir bieža un labi zināma dabiskā arsēna iedarbība. Tikai 2 pacienti ar recidivējošu/rezistentu APL pārtrauca ārstēšanos pašā sākumā šīs nelabvēlīgās ietekmes dēļ, un viens turpināja saņemt papildu arsēna trioksīdu vēlākā pētījumā. Četrdesmit četri procenti ar recidivējošu/rezistentu APL bija simptomi, ko var saistīt ar neiropātiju, vairums simptomu bija viegli līdz mēreni izteikti un izzuda pēc ārstēšanas ar arsēna trioksīds pārtraukšanas.

Hepatotoksicitāte (3.-4. pakāpe)

Lietojot arsēna trioksīdu kombinācijā ar ATRA inducējošai ārstēšanai vai konsolidācijai, 63,2% pacientu ar pirmreizēji diagnosticētu zema līdz vidēja riska APL attīstījās 3. vai 4. pakāpes hepatotoksicitāte. Tomēr pēc īslaicīgas arsēna trioksīda, ATRA vai abu šo zāļu lietošanas pārtraukšanas toksiskā iedarbība izzuda (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hematoloģiskā un kuņģa-zarnu trakta toksicitāte

Pirmreizēji diagnosticētas zema līdz vidēja riska APL gadījumā novēroja kuņģa-zarnu trakta toksicitāti, 3.-4. pakāpes neitropēniju un 3. vai 4. pakāpes trombocitopēniju, tomēr pacientu grupā, kas lietoja arsēna trioksīdu kombinācijā ar ATRA, šīs blakusparādības novēroja 2,2 reizes retāk nekā ATRA + ķīmijterapijas grupā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

¹ Pētījumiem vēl neatļautu zāļu lietošanas programma

4.9. Pārdozēšana

Ja parādās simptomi, kas liecina par akūtu arsēna toksicitāti (piem., krampji, muskuļu vājums un apziņas traucējumi), ārstēšana ar arsēna trioksīdu ir nekavējoties jāpārtrauc un jāapsver helātu terapija ar penicilamīnu ar dienas devu ≤ 1 g dienā. Jāizvērtē ārstēšanas ilgums ar penicilamīnu, ņemot vērā laboratoriskās arsēna vērtības urīnā. Pacientiem, kuri nevar saņemt zāles iekšķīgi, var nozīmēt dimerkaprolu, ko 3 mg/kg devās intramuskulāri ievada ik pēc 4 stundām, līdz tieši dzīvību apdraudoša intoksikācija ir novērsta. Pēc tam var lietot iekšķīgi penicilamīnu ar dienas devu ≤ 1 g dienā.

Koagulopātijas gadījumā ir ieteicams iekšķīgi nozīmēt helatējošo aģentu dimerkaptodzintarskābes sukcinātu (*DCI – dimercaptosuccinic acid succimer*) 10 mg/kg vai 350 mg/m² reizi 8 stundās 5 dienu laikā un pēc tam reizi 12 stundās 2 nedēļu laikā. Pacientiem ar smagu, akūtu arsēna pārdozēšanu jāizvērtē dialīzes nepieciešamība.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XX27.

Darbības mehānisms

Arsēna trioksīda darbības mehānisms nav pilnīgi izprasts. Arsēna trioksīds rada morfoloģiskas izmaiņas un dezoksiribonukleīnskābes (DNS) fragmentāciju, kas ir raksturīga šūnu apoptozei NB4 cilvēka promielocitārajās leikozes šūnās *in vitro*. Arsēna trioksīds rada arī promielocitārā leikozes/retīnskābes receptora-alfa (PML/RAR alfa) savienotājproteīna bojājumus vai noārdīšanos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu ne-augsta riska APL

Arsēna trioksīds lietošana ir pētīta 77 pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu zema līdz vidēja riska APL 3. fāzes kontrolētā, randomizētā līdzvērtības klīniskajā pētījumā, salīdzinot arsēna trioksīda un all-*trans*-retīnskābes (ATRA) kombinācijas efektivitāti un drošumu ar ATRA+ķīmijterapijas (piem., idarubicīna un mitoksantrona) efektivitāti un drošumu (pētījums APL0406). Pētījumā tika iekļauti pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu APL, kas apstiprināta ar t(15;17) translokācijas klātbūtni vai PML/RAR α klātbūtni, izmantojot RT-PĶR vai konstatējot sīki traipainu (*micro speckled*) PML nukleāro izkliedi leikozes šūnās. Dati par pacientiem ar citiem translokācijas variantiem, piemēram, t(11;17) (PLZF/RAR α), nav pieejami. Pacienti ar būtisku aritmiju, EKG novirzēm (iedzimts pagarināta QT sindroms, būtiska ventrikulāra vai atriāla tahiaritmija šobrīd vai anamnēzē, klīniski būtiska bradikardija miera stāvoklī (<50 kontrakcijas minūtē), QTc >450 msec skrīninga EKG, Hisa kūlīša labās kājiņas blokāde un kreisās kājiņas priekšējā zara blokāde, bifascikulāra blokāde) vai neiropātiju netika iekļauti pētījumā. Pacienti ATRA+arsēna trioksīda ārstēšanas grupā saņēma ATRA iekšķīgi 45 mg/m² dienā un arsēna trioksīdu i.v. 0,15 mg/kg dienā līdz pilnīgai remisijai. Konsolidācijas laikā lietoja to pašu ATRA devu 2 nedēļas ar sekojošu 2 nedēļu pārtraukumu, kopā 7 kursus, kā arī lietoja to pašu arsēna trioksīda devu 5 dienas nedēļā 4 nedēļas ar sekojošu 4 nedēļu pārtraukumu, kopā 4 kursus. Pacienti ATRA+ķīmijterapijas ārstēšanas grupā saņēma idarubicīnu i.v. 12 mg/m² devā 2., 4., 6. un 8. dienā un ATRA iekšķīgi 45 mg/m² dienā līdz pilnīgai remisijai. Konsolidācijas laikā pacienti saņēma idarubicīnu 5 mg/m² devā no 1. līdz 4. dienai un ATRA 45 mg/m² dienā 15 dienas, pēc tam saņēma mitoksantronu i.v. 10 mg/m² devā no 1. līdz 5. dienai un atkal lietoja ATRA 45 mg/m² dienā 15 dienas, un visbeidzot saņēma vienreizēju idarubicīna 12 mg/m² devu, kā arī lietoja ATRA 45 mg/m² dienā 15 dienas. Katru konsolidācijas kursu uzsāka pēc hematoloģisko rādītāju normalizēšanās pēc iepriekšējā kursa, kas definēts kā absolūtais neitrofilo leikocītu skaits $>1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits $>100 \times 10^9/l$. Pacienti ATRA+ķīmijterapijas ārstēšanas grupā saņēma arī uzturošo terapiju laika periodā līdz 2 gadiem, kas ietvēra iekšķīgu 6-merkaptopurīna lietošanu 50 mg/m² devā katru dienu, intramuskulāru metotreksāta ievadīšanu 15 mg/m² devā reizi nedēļā un ATRA lietošanu 45 mg/m² dienā 15 dienas ik pēc 3 mēnešiem.

Galvenie efektivitātes rezultāti ir apkopoti 3. tabulā zemāk.

3. tabula

Mērķa kritērijs	ATRA + arsēna trioksīds (n = 77) [%]	ATRA + ķīmijterapija (n = 79) [%]	Ticamības intervāls (TI)	p-vērtība
2 gadu dzīvildze bez notikumiem (<i>event-free survival</i> , EFS)	97	86	95% TI atšķirībai, 2 - 22 procentpunkti	p<0,001 līdzvērtīgumam p = 0,02 ATRA+arsēna trioksīds pārākumam
Pilnīga hematoloģiska remisija (<i>hematologic complete remission</i> , HCR)	100	95		p = 0,12
2 gadu kopējā dzīvildze (<i>overall survival</i> , OS)	99	91		p = 0,02
2 gadu dzīvildze bez slimības izpausmēm (<i>disease-free survival</i> , DFS)	97	90		p = 0,11
2 gadu kumulatīvais recidīvu biežums (<i>cumulative incidence of relapse</i> , CIR)	1	6		p = 0,24

APL = akūta promielocitāra leikozē; ATRA = all-trans-retīnskābe

Recidivējoša/rezistenta APL

Arsēna trioksīds ir pētīts 52 APL pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar antraciklīnu un retinoīdu divos atklātos vienas grupas nesalīdzinošos pētījumos. Viens bija viena pētnieka klīniskais pētījums (n=12), un otrs bija daudzcentru 9 iestāžu pētījums (n=40). Pacienti pirmajā pētījumā saņēma arsēna trioksīdu vidējo devu 0,16 mg/kg/dienā (diapazonā 0,06 līdz 0,20 mg/kg/dienā), un pacienti daudzcentru pētījumā saņēma nemainīgu devu 0,15 mg/kg/dienā. Arsēna trioksīdu ievadīja intravenozi 1 līdz 2 stundu laikā, līdz kaulu smadzenēs nebija leikozes šūnu, maksimāli līdz 60 dienām. Pacienti ar pilnīgu remisiju saņēma arsēna trioksīda konsolidācijas terapiju 25 papildu devas 5 nedēļu laikā. Viena centra pētījumā konsolidācijas terapija sākās 6 nedēļas (diapazons 3 - 8) pēc inducējošās un daudzcentru pētījumā -4 nedēļas pēc tās (diapazons 3 - 6). Pilnīga remisija (CR) tika definēta kā redzamu leikozes šūnu trūkums kaulu smadzenēs un perifēra trombocītu un leukocītu atjaunošanās.

Pacientiem viena centra pētījumā bija novērots recidīvs pēc 1- 6 iepriekšējās terapijas shēmām un 2 pacientiem bija novērots recidīvs pēc cilme šūnu transplantācijas. Pacientiem daudzcentru pētījumā bija novērots recidīvs pēc 1 - 4 iepriekšējās terapijas shēmām un 5 pacientiem bija novērots recidīvs pēc cilmes šūnu transplantācijas. Mediānais vecums viena centra pētījumā bija 33 gadi (vecuma diapazons no 9 līdz 75 gadiem). Mediānais vecums daudzcentru pētījumā bija 40 gadi (vecuma diapazons no 5 līdz 73 gadiem).

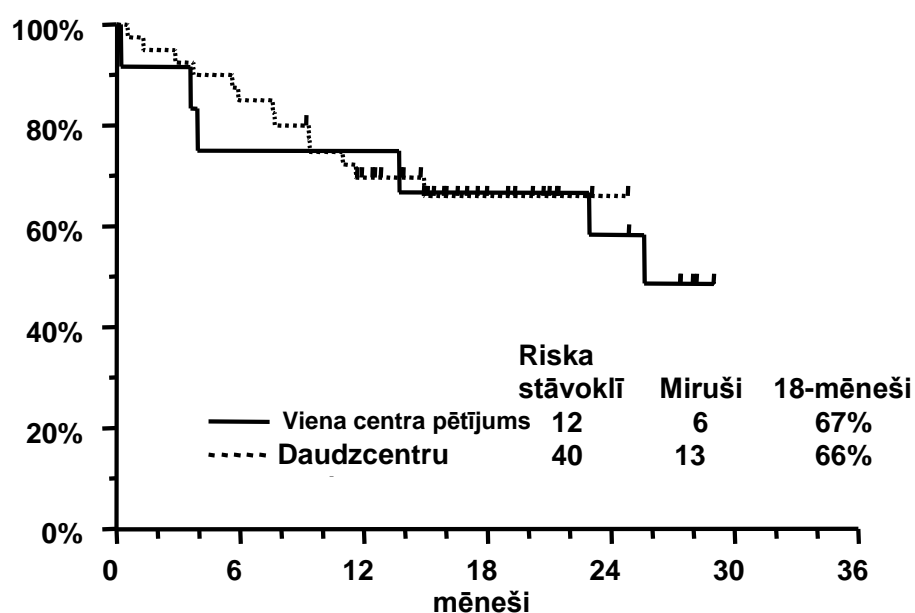
Rezultāti ir apkopoti 4. tabulā zemāk.

4. tabula

	Viena centra pētījums N = 12	Daudzcentru pētījums N = 40
Arsēna trioksīds deva mg/kg/dienā (vidējā, diapazons)	0,16 (0,06 – 0,20)	0,15
Pilnīga remisija	11 (92%)	34 (85%)
Laiks līdz kaulu smadzeņu remisijai (vidējais)	32 dienas	35 dienas
Laiks līdz CR (vidējais)	54 dienas	59 dienas
18 mēnešu dzīvildze	67%	66%

Viena centra pētījumā iekļāva 2 pediatrijas pacientus (<18 gadus vecus), no kuriem abiem panāca CR. Daudzcentru pētījums iekļāva 5 pediatrijas pacientus (<18 gadus vecus), no kuriem 3 panāca CR. Bērni, kuri jaunāki par 5 gadiem, netika ārstēti.

Ambulatorās novērošanas ārstēšanā pēc konsolidācijas 7 pacienti viena centra pētījumā un 18 pacienti daudzcentru pētījumā saņēma papildu arsēna trioksīda uzturošo terapiju. Trim pacientiem no viena centra pētījuma un 15 pacientiem no daudzcentru pētījuma pēc ārstēšanas ar arsēna trioksīdu pabeigšanas bija cilmes šūnu transplantācija. Kaplana-Meiera mediānais CR ilgums viena centra pētījumā bija 14 mēneši, bet daudzcentru pētījumā tāds netika panākts. Pēdējā attālo rezultātu novērtēšanā 6 no 12 viena centra pētījuma pacientiem bija dzīvi ar mediāno novērošanas laiku 28 mēneši (diapazons 25 līdz 29 mēneši). Daudzcentru pētījumā 27 no 40 pacientiem bija dzīvi ar mediāno novērošanas laiku 16 mēneši (diapazons no 9 līdz 25 mēnešiem). Kaplana-Meiera 18 mēnešu dzīvildzes novērtējums katram pētījumam ir parādīts turpmāk.



Konversijas uz normālu genotipu citoģenētiskais apstiprinājums un PML/RAR α konversijas uz normālu reversās transkriptāzes-polimerāzes ķēdes reakcijas (RT-PCR) noteikšana ir parādīta turpmāk dotajā 5. tabulā.

Citoģenētika pēc arsēna trioksīda terapijas

5. tabula

	Viena centra pilotpētījums N ar CR = 11	Daudzcentru pētījums N ar CR = 34
Parastā citoģenētika [t(15;17)]		
Nav	8 (73%)	31 (91%)
Ir	1 (9%)	0%
Nav novērtējams	2 (18%)	3 (9%)
RT-PCR attiecībā uz PML/ RAR α		
Negatīvs	8 (73%)	27 (79%)
Pozitīvs	3 (27%)	4 (12%)
Nav novērtējams	0	3 (9%)

Atbildes reakcijas novēroja visās pārbaudītajās vecuma grupās diapazonā no 6 līdz 75 gadiem. Atbildes reakcijas rādītājs bija līdzīgs abiem dzimumiem. Nav pieredzes par arsēna trioksīda ietekmi uz APL variantu, kas satur t(11;17) un t(5;17) hromosomu translokācijas.

Pediatriskā populācija

Pieredze, lietojot bērniem, ir ierobežota. No 7 pacientiem, kuri bija jaunāki par 18 gadiem (vecumā no 5 līdz 16 gadiem) un lietoja arsēna trioksīdu ieteicamajā devā pa 0,15 mg/kg/dienā, 5 pacientiem tika sasniegta pilnīga atbildes reakcija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Neorganiskā liofilizētā arsēna trioksīda forma, nonākot šķīdumā, nekavējoties veido hidrolīzes produktu – arsēnisko skābi (As^{III}). As^{III} ir arsēna trioksīda farmakoloģiski aktīvā forma.

Izkliede

As^{III} izklijes tilpums (V_d) ir ievērojams (>400 l), kas norāda uz ievērojamu nonākšanu audos ar niecīgu proteīnu piesaisti. V_d ir arī atkarīga no ķermeņa masas un palielinās, palielinoties ķermeņa masai. Kopumā arsēns galvenokārt uzkrājas aknās, nierēs un sirdī, un, mazākā mērā plaušās, matos un nagos.

Biotransformācija

Arsēna trioksīda metabolisms ietver arsēniskās skābes (As^{III}), arsēna trioksīda aktīvās formas, oksidāciju par arsēnskābi (As^V), kā arī, galvenokārt aknu metiltransferāžu oksidatīvo metilāciju par monometilarsonskābi (MMA^V) un dimetilarsonsābi (DMA^V). Piecvērtīgie metabolīti, MMA^V un DMA^V lēni nokļūst plazmā (apmēram 10 - 24 stundas pēc arsēna trioksīda pirmās ievadīšanas), taču, sakarā ar ilgāku izvadīšanas pusperiodu, vairāk akumulējas pēc vairāku devu ievadīšanas nekā As^{III}. Šo metabolītu akumulācijas pakāpe ir atkarīga no dozēšanas režīmiem. Aptuvenās akumulācijas robežas ir 1,4 līdz 8 reizes lielākas pēc vairāku devu ievadīšanas, salīdzinot ar vienas devas ievadīšanu. As^V ir sastopams plazmā tikai relatīvi zemās koncentrācijās.

In vitro enzīmu pētījumos ar cilvēka aknu mikrosomām konstatēja, ka arsēna trioksīdam nav inhibējošas iedarbības uz galveno citohromu enzīmu P450 substrātiem, t.i., 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Nav gaidāma vielu, kas ir šo enzīmu substrāti, mijiedarbība ar arsēna trioksīdu.

Eliminācija

Apmēram 15% no ievadītās arsēna trioksīda devas izdalās ar urīnu neizmainītu As^{III} savienojumu veidā. As^{III} metilētie metabolīti (MMA^V, DMA^V) galvenokārt izdalās ar urīnu. As^{III} augstākās plazmas koncentrācijas samazināšanās norisinās bifāziski, ar vidējo aritmētisko terminālās eliminācijas pusperiodu 10 līdz 14 stundas. Kopējais As^{III} klīrenss vienas devas robežās 7 - 32 mg (ievadot 0,15

mg/kg) ir 49 l/h, un renālais klīrenss ir 9 l/h. Klīrenss nav atkarīgs no pacienta ķermeņa masas vai ievadītās devas lieluma pētītās devas robežās. Vidējie sagaidāmie terminālās eliminācijas pusperiodi metabolītiem MMA^V un DMA^V ir attiecīgi 32 stundas un 70 stundas.

Nieru darbības traucējumi

As^{III} plazmas klīrenss nemainījās pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50 - 80 ml/min) vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30 - 49 ml/min). As^{III} plazmas klīrenss pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks kā 30 ml/min) bija par 40% zemāks, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

MMA^V un DMA^V sistēmiskai iedarbībai ir tendence palielināties pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kuras klīniskā nozīme nav zināma, taču pastiprināta toksicitāte netika konstatēta.

Aknu darbības traucējumi

Aknu šūnu karcinomas pacientu ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem farmakokinētiskie dati liecina, ka nenotiek As^{III} vai As^V akumulācija pēc divreizējām iknedēļas infūzijām. Nav novērota skaidra As^{III}, As^V, MMA^V vai DMA^V sistēmiskās iedarbības palielināšanās tendence pacientiem ar pavājinātu aknu darbību, novērtējot pēc normalizētās devas (uz devas mg) AUC.

Linearitāte/nelinearitāte

Izmantojot kopējo vienu devu robežās no 7 līdz 32 mg (ievadot 0,15 mg/kg), sistēmiskā iedarbība (AUC) uzskatāma par lineāru. As^{III} augstākās plazmas koncentrācijas samazināšanās norisinās bifāziski un raksturojas ar sākotnēju straujas izkliedes fāzi, kam seko lēnāka terminālās eliminācijas fāze. Pēc 0,15 mg/kg devas ievadīšanas (n=6) dienā vai divreiz nedēļā (n=3), novērojama apmēram divkārsa As^{III} uzkrāšanās, salīdzinot ar vienu infūziju. Šī akumulācija bija nedaudz lielāka nekā sagaidāms, vadoties pēc vienas devas rezultātiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ierobežoti dati par arsēna trioksīda toksicitāti pētījumos ar dzīvniekiem norāda uz embriotoksicitāti un teratogenitāti (embrija nervu caurules defekti, anoftalmija un mikroftalmija), ievadot devu, kas 1—10 reizes pārsniedz ieteicamo klīnisko devu (mg/m²). Fertilitātes pētījumi ar arsēna trioksīdu nav veikti. Arsēna savienojumi izraisa hromosomu aberācijas un zīdītājdzīvnieku šūnu morfoloģiskas transformācijas *in vitro* un *in vivo*. Arsēna trioksīda kancerogenitātes oficiāli pētījumi nav veikti. Tomēr arsēna trioksīds un citi neorganiskie arsēna savienojumi ir atzīti par cilvēka kancerogēniem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hidroksīds
Sālsskābe, koncentrēta (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

2 gadi

Pēc pirmās atvēršanas

Tiklīdz iepakojums atvērts, zāles nekavējoties jāizlieto.

Pēc atšķaidīšanas

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte zāļu lietošanas laikā pierādīta 168 stundas 25 °C temperatūrā un 2°C - 8°C temperatūrā. No mikrobioloģijas viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja tās neizlieto nekavējoties, par sagatavotā šķīduma uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs un tas parasti nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2°C - 8°C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas vai pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I klases caurspīdīga, bezkrāsaina stikla flakons ar no silikona - eļļas brīva, elastomēra tipa, pelēku gumijas aizbāzni, kas izgatavots no bromobutīla, un noslēdzošu alumīnija vāciņu ar plastmasas paceļamo vāciņu. Flakons satur 10 ml koncentrāta.

Katrs iepakojums satur 1, 5 vai 10 flakonus.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Arsenic trioxide Accord sagatavošana

Rīkojoties ar Arsenic trioxide Accord, vienmēr stingri jāievēro aseptiskā tehnika, jo zāles nesatur konservantus.

Arsenic trioxide Accord jāatšķaida ar 100 līdz 250 ml glikozes 50 mg/ml (5%) šķīdumu injekcijām vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām tūlīt pēc zāļu izvilšanas no flakona. Atšķaidīšanai jāizmanto PVH nesaturoši plastmasas maisi. Tie ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai, un katra flakona neizlietotais saturs ir atbilstoši jāiznīcina. Nesaglabājiet neizlietoto saturu vēlākai ievadīšanai.

Arsenic trioxide Accord nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai vienlaikus ievadīt tajā pašā intravenozajā sistēmā ar citām zālēm.

Arsenic trioxide Accord jāievada intravenozi 1 - 2 stundu laikā. Ja novēro vazomotoras reakcijas, infūzijas ilgumu var pagarināt līdz 4 stundām. Centrālais vēnas katetrs nav nepieciešams.

Atšķaidītajam šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam. Visi parenterālie šķīdumi pirms ievadīšanas ir vizuāli jāpārbauda, vai tajos nav daļiņu un krāsas izmaiņu. Nelietojiet zāles, ja tajās ir svešas daļiņas.

Atkritumu likvidēšanas procedūra

Neizlietotās zāles un priekšmeti, kas ar tām saskārušies, vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a planta,
08039 Barcelona,
Spānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1398/001 (1 flakona iepakojums)
EU/1/19/1398/002 (5 flakonu iepakojums)
EU/1/19/1398/003 (10 flakonu iepakojums)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomiarska 50
95-200 Pabianice
POLIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nīderlande

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Arsenic trioxide Accord 1 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
arsenic trioxide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml satur 1 mg arsēna trioksīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hidroksīds
Sālsskābe, koncentrēta (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.
1 flakons pa 10 ml (10 mg/10 ml)
5 flakoni pa 10 ml (10 mg/10 ml)
10 flakoni pa 10 ml (10 mg/10 ml)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai. Pirms lietošanas atšķaidīt.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks: rīkoties piesardzīgi

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9 ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a planta,
08039 Barcelona,
Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

EU/1/19/1398/001 (1 flakona iepakojums)
EU/1/19/1398/002 (5 flakonu iepakojums)
EU/1/19/1398/003 (10 flakonu iepakojums)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Arsenic trioxide Accord 1 mg/ml koncentrāts infūzijām
arsenic trioxide
i.v. lietošanai pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

10 mg/10 ml

5. CITA

Citotokisks

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Arsenic trioxide Accord 1 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai arsenic trioxide

Pirms zāļu saņemšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Arsenic trioxide Accord un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Arsenic trioxide Accord saņemšanas
3. Kā Arsenic trioxide Accord saņemt
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Arsenic trioxide Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir ARSENIC TRIOXIDE ACCORD un kādam nolūkam to lieto

Arsenic trioxide Accord lieto pieaugušiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu zema līdz vidēja riska akūtu promielocitāru leikozi (APL), un pieaugušiem pacientiem, kuru slimība nav reaģējusi uz citiem terapijas veidiem. APL ir unikāls mieloleikozes veids, slimība, kuras gadījumā novēro patoloģiskas baltās asins šūnas un patoloģisku asiņošanu un asins izplūdumus.

2. Kas Jums jāzina pirms Arsenic trioxide Accord saņemšanas

Arsenic trioxide Accord ir jālieto ārsta, kuram ir pieredze akūtas leikozes ārstēšanā, uzraudzībā.

Jūs nedrīkstat saņemt šīs zāles šādos gadījumos

Ja Jums ir alerģija pret arsēna trioksīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Arsenic trioxide Accord saņemšanas Jums jākonsultējas ar ārstu vai medmāsu, ja:

- Jums ir nieru darbības traucējumi;
 - Jums ir problēmas ar aknām.
- Jūsu ārsts veiks sekojošos piesardzības pasākumus:
 - testus, lai pārbaudītu kālija, magnija, kalcija un kreatinīna daudzumu Jūsu asinīs pirms pirmās Arsenic trioxide Accord devas;
 - pirms pirmās devas Jums jānosaka sirds elektriskais pieraksts (elektrokardiogramma, EKG);
 - kamēr Jūs saņemat ārstēšanu ar Arsenic trioxide Accord, asins analīzes (kālijs, kalciji, magnijs un aknu darbība) ir jāatkārto divreiz nedēļā;
 - turklāt Jums divreiz nedēļā uzņems kardiogrammu;
 - ja Jums pastāv noteikta veida sirds ritma traucējumu risks (piem., *torsade de pointes* vai QT pagarinājums), Jūsu sirds darbību uzraudzīs nepārtraukti;
 - ārsts var uzraudzīt Jūsu veselības stāvokli ārstēšanas laikā un pēc ārstēšanas, jo arsēna trioksīds – Arsenic trioxide Accord aktīvā viela, var izraisīt cita veida ļaundabīgus audzējumus. Tiekoties ar ārstu, ziņojiet par visiem jauniem un neparastiem simptomiem un gadījumiem;
 - novēros Jūsu kognitīvās un kustību spējas, ja Jums ir vitamīna B1 deficīta risks.

Bērni un pusaudži

Arsenic trioxide Accord nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Arsenic trioxide Accord

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

It īpaši pastāstiet ārstam:

- ja Jūs lietojat kādu no zāļu veidiem, kas var izraisīt sirdsdarbības ritma izmaiņas. Tie ietver:
 - dažus antiaritmiskos līdzekļus (zāles, ko lieto, lai koriģētu neregulāru sirdsdarbības ritmu, piemēram, hinidīns, amiodarons, sotalols, dofetilīds);
 - zāles, kas ārstē psihozi (zaudētu kontaktu ar realitāti, piem., tioradizīns);
 - zāles, kas ārstē depresiju (piem., amitriptilīns);
 - dažu veidu zāles, kas ārstē bakteriālās infekcijas (piem., eritromicīns un sparfloksacīns);
 - dažas zāles, kas ārstē alerģijas, piemēram siena drudzi, ko sauc par antihistamīniem (piem., terfinadīns un astemizols);
 - jebkādas zāles, kas izraisa magnija vai kālija līmeņa pazemināšanos asinīs (piem., amfotericīns B);
 - cisaprīds (zāles, ko lieto dažu kuņģa problēmu atvieglošanai).

Arsenic trioxide Accord var pasliktināt šo zāļu ietekmi uz sirds ritmu. Jums noteikti jāpastāsta ārstam par visām zālēm, ko Jūs lietojat.

- ja Jūs lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis zāles, kas ietekmē aknu darbību. Ja neesat pārlicināts, parādiet pudeli vai iepakojumu ārstam.

Arsenic trioxide Accord kopā ar uzturu un dzērienu

Kamēr Jūs saņemat Arsenic trioxide Accord, nekādi uztura vai dzērienu ierobežojumi nepastāv.

Grūtniecība

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Arsenic trioxide Accord var izraisīt kaitējumu auglim, ja to lieto grūtnieces.

Ja Jums var iestāties grūtniecība, Jums ārstēšanās laikā ar Arsenic trioxide Accord un 6 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas jālieto efektīvs pretapaugļošanās līdzeklis.

Ja Jūs esat grūtniece vai ārstēšanās laikā ar Arsenic trioxide Accord iestājas grūtniecība, Jums jākonsultējas ar ārstu.

Arī vīriešiem jālieto efektīva kontracepcijas metode, un viņiem ieteicams neapaugļot sievieti ārstēšanās laikā ar Arsenic trioxide Accord un līdz 3 mēnešiem pēc ārstēšanas pabeigšanas.

Barošana ar krūti

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Arsenic trioxide Accord arsēns nokļūst pienā.

Tādēļ ka Arsenic trioxide Accord var kaitēt zīdaiņiem, nebarojiet bērnu ar krūti, kamēr saņemat Arsenic trioxide Accord un divas nedēļas pēc pēdējās devas saņemšanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Arsenic trioxide Accord neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja pēc Arsenic trioxide Accord injekcijas jūtat diskomfortu vai slikti jūtaties, Jums ir jāpagaida, līdz simptomi pāriet, pirms vadāt transportlīdzekļus vai apkalpojat mehānismus.

Arsenic trioxide Accord satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā Arsenic trioxide Accord saņem

Ārstēšanas ilgums un biežums

Pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu akūtu promielocitāru leikozi

Ārsts Jums ievadīs Arsenic trioxide Accord vienreiz dienā kā infūziju. Pirmajā ārstēšanas ciklā Jūs var ārstēt katru dienu līdz pat 60 dienām vai līdz tam, kad ārsts nolems, ka Jūsu veselība ir uzlabojusies. Ja Jūsu slimība reagēs uz Arsenic trioxide Accord, Jūs saņemsiet 4 papildu ārstēšanās ciklus. Katrs cikls sastāv no 20 devu cikliem 5 dienas nedēļā (kam sekos 2 dienu pārtraukums) 4 nedēļas, kam sekos 4 nedēļu pārtraukums. Jūsu ārsts izlems, tieši cik ilgi Jums jāturpina terapija ar Arsenic trioxide Accord.

Pacienti ar akūtu promielocitāru leikozi, kuriem nav novērota atbildes reakcija pēc citas terapijas

Ārsts Jums ievadīs Arsenic trioxide Accord vienreiz dienā kā infūziju. Pirmajā ārstēšanas ciklā Jūs var ārstēt katru dienu līdz pat 50 dienām vai līdz brīdim, kad ārsts nolems, ka Jūsu veselība ir uzlabojusies. Ja Jūsu slimība reagēs uz Arsenic trioxide Accord, Jūs 5 nedēļas saņemsiet otru 25 devu ārstēšanās ciklu 5 dienas nedēļā (kam sekos 2 dienu pārtraukums). Jūsu ārsts izlems, tieši cik ilgi Jums jāturpina terapija ar Arsenic trioxide Accord.

Lietošanas un ievadīšanas veids

Arsenic trioxide Accord jāatšķaida ar šķīdumu, kas satur glikozi vai ar šķīdumu, kas satur nātrija hlorīdu.

Arsenic trioxide Accord parasti ievada ārsts vai medmāsa. Tas tiek ievadīts pilienu (infūzijas) veidā vēnā 1 - 2 stundu laikā, bet infūzija var būt ilgāka, ja rodas blakusparādības, piemēram, sejas piesārtums un reiboņi.

Arsenic trioxide Accord nedrīkst sajaukt ar citām zālēm vai ievadīt caur to pašu caurulīti kopā ar citām zālēm.

Ja ārsts vai medmāsa dod Jums vairāk Arsenic trioxide Accord nekā noteikts

Jums var būt krampji, muskuļu vājums un neskaidra apziņa. Ja tā notiek, ārstēšana ar Arsenic trioxide Accord ir nekavējoties jāpārtrauc, un ārsts ārstēs arsēna pārdozēšanas sekas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja ievērojat šādas blakusparādības, jo tās var norādīt uz smagu saslimstību, ko sauc par „diferenciācijas sindromu”, kas var būt letāls:

- apgrūtināta elpošana;
- klepus;
- sāpes krūtīs;
- drudzis.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja ievērojat vienu vai vairākas šādas blakusparādības, jo tās var būt alergiskas reakcijas pazīmes:

- apgrūtināta elpošana;
- drudzis;
- pēkšņa ķermeņa masas palielināšanās;
- ūdens aizture;
- ģībonis;
- sirdsklauves (pastiprinātas sirdsdarbības sajūta krūtīs).

Ārstēšanas laikā ar Arsenic trioxide Accord Jums var būt kādas no šādām reakcijām:

Ļoti bieži (var novērot biežāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- nogurums (bezspēks), sāpes, drudzis, galvassāpes;
- slikta dūša, vemšana, caureja;
- reibonis, sāpes muskuļos, nejutīgums vai durstoša sajūta, izsitumi vai nieze;
- paaugstināts cukura līmenis asinīs, tūska (pietūkums šķidrums aiztures dēļ);
- elpas trūkums, paātrināta sirdsdarbība, novirzes no normas EKG pierakstā;
- pazemināts kālija vai magnija līmenis asinīs, novirzes no normas aknu funkcionālajos testos, tostarp paaugstināts bilirubīna vai gamma glutamiltransferāzes līmenis asinīs.

Bieži (var novērot līdz 1 cilvēkam no 10):

- samazināts asins šūnu skaits (trombocīti, sarkanās un/vai baltās asins šūnas), palielināts balto asins šūnu skaits;
- drebuļi, palielināta ķermeņa masa;
- drudzis infekcijas dēļ un samazināts balto asins šūnu skaits, *herpes zoster* (jostas roze) infekcija;
- sāpes krūtīs, asiņošana plaušās, hipoksija (zems skābekļa līmenis), šķidrums uzkrāšanās ap sirdi vai plaušām, zems asinsspiediens, patoloģisks sirds ritms;
- krampji, sāpes locītavās vai kaulos, asinsvadu iekaisums;
- paaugstināts nātrijs vai magnija līmenis asinīs, ketonvielas asinīs un urīnā (ketoacidoze), novirzes no normas nieru funkcionālajos testos, nieru mazspēja;
- sāpes vēderā;
- ādas apsārtums, sejas tūska, neskaidra redze.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- plaušu infekcija, asins infekcija;
- plaušu iekaisums, kas izraisa sāpes krūškurvī un elpas trūkumu, sirds mazspēja;
- dehidratācija, apjukums;
- galvas smadzeņu slimība (encefalopātija, Vernikes encefalopātija) ar dažādām izpausmēm, ieskaitot grūtības lietot rokas un kājas, runas traucējumus un apjukumu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Arsenic trioxide Accord

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona marķējuma un kastītes. Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Pēc pirmās atvēršanas: pēc atvēršanas zāles jāizlieto nekavējoties.

Uzglabāšanas laiks pēc atšķaidīšanas: ķīmiskā un fizikālā stabilitāte zāļu lietošanas laikā pierādīta 168 stundas 25°C temperatūrā un 2°C - 8°C temperatūrā. No mikrobioloģijas viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja tās neizlieto nekavējoties, par sagatavotā šķīduma uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un tas parasti nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām temperatūrā 2°C - 8°C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt svešas daļiņas vai šķīduma krāsas maiņu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtnējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Arsenic trioxide Accord satur

- Aktīvā viela ir arsēna trioksīds. Viens ml koncentrāta satur 1 mg arsēna trioksīda. Viens flakons satur 10 mg arsēna trioksīda.
- Citas sastāvdaļas ir nātrija hidroksīds, koncentrēta sāļsskābe (pH pielāgošanai) un ūdens injekcijām. Skatīt 2. punktu "Arsenic trioxide Accord satur nātriju".
-

Arsenic trioxide Accord ārējais izskats un iepakojums

Arsenic trioxide Accord ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Arsenic trioxide Accord pieejams stikla flakonos kā koncentrēts, sterils, dzidrs, bezkrāsains ūdens šķīdums. Katra kastīte satur 1, 5 vai 10 stikla flakonus.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a planta,
08039 Barcelona,
Spānija

Ražotājs

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomińska 50,
95-200 Pabianice,
Polija

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nīderlande

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas un veselības aprūpes speciālistiem.

RĪKOJOTIES AR ARSENIC TRIOXIDE ACCORD, VIENMĒR STINGRI JĀIEVĒRO ASEPTISKĀ TEHNIKA, JO ZĀLES NESATUR KONSERVANTUS.

Arsenic trioxide Accord atšķaidīšana

Arsenic trioxide Accord pirms ievadīšanas ir jāatšķaida. Atšķaidīšanai jāizmanto PVH nesaturoši plastmasas maisi.

Personālam jābūt apmācītam kā rīkoties un kā atšķaidīt arsēna trioksīdu un jāvalkā atbilstošs aizsargapģērbs.

Atšķaidīšana: uzmanīgi ievietojiet šļirces adatu flakonā caur gumijas aizbāzni un ievelciet visu saturu. Arsenic trioxide Accord jāatšķaida ar 100 līdz 250 ml glikozes 50 mg/ml (5%) šķīdumu injekcijām vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Katra flakona neizlietoto saturu ir atbilstoši jāiznīcina. Nesaglabājiet neizlietoto saturu vēlākai ievadīšanai.

Arsenic trioxide Accord lietošana

Tikai vienreizējai lietošanai. Arsenic trioxide Accord nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai vienlaikus ievadīt tajā pašā intravenozajā sistēmā ar citām zālēm.

Arsenic trioxide Accord jāievada intravenozi 1 - 2 stundu laikā. Ja novēro vazomotoras reakcijas, infūzijas ilgumu var pagarināt līdz 4 stundām. Centrālais vēnas katetrs nav nepieciešams.

Atšķaidītajam šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam. Visi parenterālie šķīdumi pirms ievadīšanas ir vizuāli jāpārbauda, vai tajos nav daļiņu un krāsas izmaiņu. Nelietojiet zāles, ja tajās ir svešas daļiņas.

Pēc atšķaidīšanas intravenozos šķīdumos Arsenic trioxide Accord ir ķīmiski un fizikāli stabils 168 stundas 25°C temperatūrā un ledusskapī (2°C - 8°C). No mikrobioloģijas viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja neizlieto nekavējoties, par sagatavotā šķīduma glabāšanas laikiem un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un normāli tas nav jāglabā ilgāk par 24 stundām temperatūrā 2°C - 8°C, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Atkritumu likvidēšanas procedūra

Neizlietotās zāles un priekšmeti, kas ar tām saskārušies, un izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.