

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Arsenic trioxide Accord 1 mg/ml infúzny koncentrát

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml infúzneho koncentrátu obsahuje 1 mg oxidu arzenitého.  
Jedna injekčná liekovka (10 ml) obsahuje 10 mg oxidu arzenitého.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát

Sterilný číry, bezfarebný vodný roztok bez častíc, s pH 7,7–8,3.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Oxid arzenitý je indikovaný na indukciu remisie a konsolidáciu u dospelých pacientov s:

- novodiagnostikovanou akútnou promyelocytovou leukémiou (APL) s nízkym až stredne vysokým rizikom (počet leukocytov,  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) v kombinácii s kyselinou all-*trans*-retinovou (ATRA)
- relapsujúcou/refraktérnou akútnou promyelocytovou leukémiou (APL) (predchádzajúca liečba má zahŕňať retinoidy a chemoterapiu)

charakterizovanou prítomnosťou translokácie t(15;17) a/alebo prítomnosťou génu promyelocytovej leukémie/alfa-receptoru kyseliny retinovej (PML/RAR-alfa).

Pomer odpovedí iných podtypov akútnej myelogénnej leukémie na oxid arzenitý sa neskúmal.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Oxid arzenitý sa musí podávať pod dohľadom lekára so skúsenosťami v manažmente akútnych leukémií, a musia sa dodržať špeciálne postupy sledovania opísané v časti 4.4.

#### Dávkovanie

Rovnaká dávka sa odporúča pre dospelých a starších pacientov.

#### Novodiagnostikovaná akútna promyelocytová leukémia (APL) s nízkym až stredne vysokým rizikom

##### *Režim indukčnej terapie*

Oxid arzenitý sa musí podávať intravenózne v dávke 0,15 mg/kg/deň, podávanou denne, až kým sa nedosiahne úplná remisia. Ak úplná remisia nenastúpi do 60. dňa, podávanie sa musí ukončiť.

##### *Režim konsolidácie*

Oxid arzenitý sa musí podávať intravenózne v dávke 0,15 mg/kg/deň, 5 dní v týždni. Liečba má pokračovať so striedaním 4 týždňov s liečbou a 4 týždňov bez liečby, počas celkovo 4 cyklov.

#### Relapsujúca/refraktérna akútna promyelocytová leukémia (APL)

##### *Režim indukčnej terapie*

Oxid arzenitý sa musí podávať intravenózne s fixnou dávkou 0,15 mg/kg/deň, podávanou denne, až kým sa nedosiahne úplná remisia (v bunkách kostnej drene je prítomných menej ako 5 % blastov, bez znakov leukemických buniek). Ak úplná remisia nenastúpi do 50. dňa, podávanie sa musí ukončiť.

#### *Režim konsolidácie*

Konsolidačná terapia sa musí začať 3 až 4 týždne po dokončení indukčnej terapie. Oxid arzenitý sa podáva intravenózne v dávke 0,15 mg/kg/deň v 25 dávkach podávaných 5 dní v týždni, nasledovaných dvojdňovým prerušením, čo sa opakuje 5 týždňov.

#### Odloženie podania, zmena a opätovné podanie dávky

Liečba oxidom arzenitým sa musí dočasne prerušiť pred plánovaným ukončením terapie vždy, keď bude spozorovaná toxicita tretieho alebo vyššieho stupňa podľa Všeobecných kritérií toxicity Národného onkologického inštitútu, a ak bude posúdená ako potenciálne súvisiaca s oxidom arzenitým. Pacienti, u ktorých budú zaznamenané takéto reakcie, ak sa považujú za súvisiace s oxidom arzenitým, môžu pokračovať v liečbe iba po vyriešení toxickej udalosti alebo ak sa abnormalita, ktorá spôsobila toto prerušenie, vráti do východiskovej hodnoty. V takýchto prípadoch sa v liečbe musí pokračovať s dennou dávkou zodpovedajúcou 50 % predchádzajúcej. Ak sa toxická udalosť nevyskytne znova do 7 dní od opätovného začiatku liečby so zníženou dávkou, dennú dávku možno zvýšiť späť na 100 % pôvodnej dávky. Pacienti, u ktorých sa znova vyskytne toxicita, sa musia vyradiť z liečby.

EKG, abnormality elektrolytov a hepatotoxicita, pozri časť 4.4.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### Pacienti s poruchou funkcie pečene

Keďže pre všetky skupiny s poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje a počas liečby oxidom arzenitým sa môžu vyskytnúť hepatotoxické účinky, pri používaní oxidu arzenitého u pacientov s poruchou funkcie pečene sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4 a 4.8).

##### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Keďže pre všetky skupiny s poruchou funkcie obličiek nie sú k dispozícii žiadne údaje, pri používaní oxidu arzenitého u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča zvýšená opatrnosť.

##### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť oxidu arzenitého u detí vo veku do 17 rokov nebola stanovená. V súčasnosti dostupné údaje pre deti vo veku od 5 do 16 rokov sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie. Pre deti do 5 rokov nie sú k dispozícii žiadne údaje.

##### Spôsob podávania

Oxid arzenitý sa musí podávať intravenózne viac než 1-2 hodiny. Ak sa pozorujú vazomotorické reakcie, dĺžku trvania infúzie možno predĺžiť na 4 hodiny. Centrálny žilový katéter nie je potrebný. Pacienti musia byť na začiatku liečby v dôsledku symptómov ochorenia a zabezpečeniu zodpovedajúceho sledovania hospitalizovaní.

Pokyny na prípravu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Osobitné riziko predstavujú pacienti s klinicky nestabilnou APL a vyžadujú si častejšie sledovanie hladín elektrolytu a glykémie, ako aj častejšie vyšetrenia hematologických, hepatálnych, renálnych a koagulačných parametrov.

##### Syndróm leukocytovej aktivácie (diferenciačný syndróm APL)

27 % percent pacientov s APL v relapse/refraktérnom stave liečených oxidom arzenitým pociťovalo symptómy podobné syndrómu nazývanému retinoicko-kyselinová akútna promyelocytová leukémia (RA-APL) alebo diferenciačný syndróm APL, charakterizovaných horúčkou, dyspnoe, prírastkom telesnej hmotnosti, pulmonárnymi infiltrátmi a pleurálnou alebo perikardiálnou efúziou s leukocytózou alebo bez nej. Tento syndróm môže byť fatálny. U pacientov s novodiagnostikovanou APL liečených oxidom arzenitým a ATRA sa pozoroval diferenciačný syndróm APL u 19 % pacientov vrátane 5 vážnych prípadov. Pri prvých prejavoch, ktoré by mohli poukázať na syndróm (nevysvetliteľná horúčka, dyspnoe a/alebo prírastok telesnej hmotnosti, abnormálne auskultačné nálezy na hrudníku alebo rádiografické abnormality) sa musí dočasne prerušiť liečba oxidom arzenitým a okamžite sa musia podať steroidy vo vysokých dávkach (dexametazón 10 mg intravenózne dvakrát denne), nezávisle od počtu leukocytov, a pokračovať v ich podávaní najmenej 3 dni alebo dlhšie, až kým sa prejavy a symptómy nezmiernia. V klinicky odôvodnených/požadovaných prípadoch sa tiež odporúča súbežná liečba diuretikami. U väčšiny pacientov nie je nutné počas liečby diferenciačného syndrómu APL trvalé ukončenie terapie oxidom arzenitým. Po ustúpení prejavov a príznakov sa môže počas prvých 7 dní liečba oxidom arzenitým obnoviť na úrovni 50 % predchádzajúcej dávky. Následne, ak nedôjde k zhoršeniu predchádzajúcej toxicity, je možné obnoviť podávanie oxidu arzenitého v plnej dávke. V prípade opätovného výskytu symptómov sa má dávkovanie oxidu arzenitého znížiť na predchádzajúcu dávku. Aby sa zabránilo rozvoju diferenciačného syndrómu APL počas indukčnej liečby je možné od 1. dňa aplikácie oxidu arzenitého až po koniec indukčnej terapie u APL pacientov podávať prednizón (0,5 mg/kg telesnej hmotnosti denne počas indukčnej liečby). Neodporúča sa dopĺňať liečbu steroidmi chemoterapiou, pretože nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti s podávaním steroidov aj chemoterapiou počas liečby syndrómu leukocytovej aktivácie spôsobeného oxidom arzenitým. Skúsenosti po uvedení lieku na trh naznačujú, že podobný syndróm sa môže vyskytnúť u pacientov s inými typmi zhubného nádoru. Sledovanie a manažment týchto pacientov majú prebiehať tak, ako je to opísané vyššie.

##### Abnormality elektrokardiogramu (EKG)

Oxid arzenitý môže spôsobovať predĺženie intervalu QT a úplnú atrioventrikulárnu blokádu. Predĺženie QT môže viesť k ventrikulárnej dysrytmii typu torsade de pointes, ktorá môže byť fatálna. Predchádzajúca liečba antracyklínmi môže zvyšovať riziko predĺženia QT. Riziko torsade de pointes závisí od rozsahu predĺženia QT, súbežného podávania liekov predlžujúcich QT (ako sú antidyrytmiká triedy Ia a III (napr. chinidín, amiodarón, sotalol, dofetilid), antipsychotiká (napr. tioridazín), antidepresíva (napr. amitriptylín), niektoré makrolidové antibiotiká (napr. erytromycín), niektoré antihistaminiká (napr. terfenadín a astemizol), niektoré chinolónové antibiotiká (napr. sparfloxacín), a ďalšie jednotlivé lieky, o ktorých je známe, že predlžujú interval QT (napr. cisaprid)), ako aj od anamnézy torsade de pointes, už existujúceho predĺženia intervalu QT, kongestívneho zlyhania srdca, podávania diuretík spôsobujúcich stratu draslíka, amfotericínu B alebo od iných stavov, ktoré spôsobujú hypokaliémiu alebo hypomagneziémiu. U 40 % pacientov v relapse/refraktérnom stave liečených oxidom arzenitým bolo v klinických skúšaniach zaznamenané najmenej jedno predĺženie korigovaného intervalu QT (QTc) väčšie ako 500 ms. Predĺženie QTc sa pozorovalo v období medzi 1. a 5. týždňom po začiatku infúzií oxidu arzenitého, potom sa do konca 8. týždňa od začiatku infúzie oxidu arzenitého vrátilo na východiskové hodnoty. U jedného pacienta (súbežne užívajúceho viaceré lieky vrátane amfotericínu B) sa počas indukčnej terapie relapsu APL oxidom arzenitým vyskytla asymptomatická torsade de pointes. U pacientov s novodiagnostikovanou APL sa v 15,6 % prípadoch vyskytlo predĺženie QTc pri podaní oxidu arzenitého v kombinácii s ATRA (pozri časť 4.8). U jedného novodiagnostikovaného pacienta bola indukčná liečba ukončená z dôvodu závažného predĺženia QTc intervalu a abnormalít elektrolytov na 3. deň indukčnej liečby.

### Odporúčania na sledovanie EKG a elektrolytu

Pred začiatkom liečby oxidom arzenitým sa musí vykonať 12-zvodové EKG a musia byť stanovené elektrolyty séra (draslík, vápnik a horčík) a kreatinín; musia byť korigované už existujúce abnormality elektrolytu a, podľa možnosti, musí byť ukončené podávanie liekov, o ktorých je známe, že predlžujú interval QT. Pacienti s rizikovými faktormi predĺženia QTc alebo rizikovými faktormi Torsade de pointes musia mať kontinuálne sledovanú činnosť srdca (EKG). Pri QTc dlhšom ako 500 ms sa musia dokončiť korektívne opatrenia a pred tým, ako sa zvažuje použitie oxidu arzenitého, sa musí QTc znova vyhodnotiť sériou EKG a, ak je k dispozícii, treba vyhľadať radu odborníka. Počas liečby oxidom arzenitým sa musia koncentrácie draslíka udržiavať nad úrovňou 4 mEq/l a koncentrácie horčíka sa musia udržiavať nad 1,8 mg/dl. Pacienti, u ktorých absolútna hodnota intervalu QT presiahne > 500 ms, sa musia znovu vyšetriť a musia sa podniknúť okamžité opatrenia na korekciu sprievodných rizikových faktorov, ak takéto faktory existujú, pričom sa musí zväžiť riziko/prínos pokračovania alebo ukončenia liečby oxidom arzenitým. Ak sa vyskytne synkopa, zrýchlený alebo nepravidelný srdcový tep, pacient musí byť hospitalizovaný a nepretržite sledovaný, musia byť stanovené elektrolyty v sére, a liečba oxidom arzenitým sa musí dočasne prerušiť, až kým interval QTc neklesne pod 460 ms, kým nebudú korigované abnormality elektrolytov, a kým neskončí synkopa a nepravidelný srdcový tep. Po zotavení sa má liečba obnoviť na úrovni 50 % predchádzajúcej dennej dávky. Ak sa predĺženie QTc nevráti do 7 dní po opätovnom začatí liečby v zníženej dávke, liečba oxidom arzenitým sa môže obnoviť v dávke 0,11 mg/kg telesnej hmotnosti denne počas druhého týždňa. Denná dávka sa môže v prípade, že nedôjde k predĺženiu, zvyšovať späť na 100 % pôvodnej dávky. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve oxidu arzenitého na interval QTc počas infúzie. Počas indukcie a konsolidácie sa musia dvakrát týždenne získať elektrokardiogramy, a v prípade klinicky nestabilných pacientov aj častejšie.

### Hepatotoxicita (3. stupeň alebo vyšší)

U novodiagnostikovaných pacientov s nízkym až stredne vysokým rizikom APL sa počas indukčnej alebo konsolidačnej liečby oxidom arzenitým v kombinácii s ATRA v 63,2 % prípadoch vyvinuli hepatálne toxické účinky 3. alebo 4. stupňa (pozri časť 4.8). Toxické účinky však po dočasnom vysadení oxidu arzenitého, ATRA alebo oboch ustúpili. Vždy, keď sa pozoruje hepatotoxicita 3. stupňa alebo vyššia podľa všeobecných kritérií toxicity Národného onkologického inštitútu (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*), liečba oxidom arzenitým sa musí vysadiť pred plánovaným ukončením terapie. Hneď ako sa hladina bilirubínu a/alebo SGOT a/alebo alkalickej fosfatázy zníži na úroveň nižšiu ako 4-násobok normálnej hornej úrovne, liečba oxidom arzenitým sa má počas prvých 7 dní obnoviť na úrovni 50 % predchádzajúcej dávky. Následne, ak nedôjde k zhoršeniu predchádzajúcej toxicity, sa má obnoviť podávanie oxidu arzenitého v plnej dávke. V prípade opätovného výskytu hepatotoxicity sa musí oxid arzenitý trvale vysadiť.

### Oddialenie a úprava dávky

Liečba oxidom arzenitým sa musí dočasne prerušiť pred plánovaným ukončením terapie vždy, keď bude spozorovaná toxicita tretieho alebo vyššieho stupňa podľa Všeobecných kritérií toxicity Národného onkologického inštitútu, a ak bude posúdená ako potenciálne súvisiaca s oxidom arzenitým (pozri časť 4.2).

### Laboratórne vyšetrenia

Hladiny elektrolytov a glykémia ako aj vyšetrenia hematologických, hepatálnych, renálnych a koagulačných parametrov pacienta sa musia počas indukčnej fázy sledovať najmenej dvakrát týždenne, u klinicky nestabilných pacientov častejšie a počas fázy konsolidácie najmenej raz týždenne.

### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Keďže pre všetky skupiny s poruchou funkcie obličiek nie sú k dispozícii žiadne údaje, pri používaní oxidu arzenitého u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča opatrnosť. Skúsenosť u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek je nedostatočná na to, aby sa zistilo, či je potrebná úprava dávky. Použitie oxidu arzenitého u pacientov na dialýze sa neskúmalo.

### Pacienti s poruchou funkcie pečene

Keďže pre všetky skupiny s poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje a počas liečby oxidom arzenitým sa môžu vyskytnúť hepatotoxické účinky, pri používaní oxidu arzenitého

u pacientov s poruchou funkcie pečene sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4 o hepatotoxicite a časť 4.8). Skúsenosť u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je nedostatočná na to, aby sa zistilo, či je potrebná úprava dávky.

#### Staršie osoby

O použití oxidu arzenitého u staršej populácie sú k dispozícii obmedzené klinické údaje. U týchto pacientov je potrebná opatrnosť.

#### Hyperleukocytóza

U niektorých pacientov s relapsujúcou/refraktórnou APL bola liečba oxidom arzenitým spojená so vznikom hyperleukocytózy ( $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ). Zdá sa, že súvislosť medzi počiatočnými počtami bielych krviniek a vznikom hyperleukocytózy neexistuje; ani korelácia medzi východiskovým počtom leukocytov a maximálnymi počtami leukocytov. Hyperleukocytóza nebola nikdy liečená ďalšou chemoterapiou a vyriešila sa pri ďalšom podávaní oxidu arzenitého. Počty leukocytov počas konsolidácie neboli také vysoké, ako počas indukčnej liečby a boli  $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ , okrem jedného pacienta, ktorý mal počas konsolidácie počet leukocytov  $22 \times 10^3/\mu\text{l}$ . U dvadsiatich pacientov s relapsujúcou/refraktórnou APL (50 %) bola pozorovaná leukocytóza; u všetkých týchto pacientov však počet leukocytov klesal alebo sa do času remisie kostnej drene postupne normalizoval a nebola potrebná cytotoxická chemoterapia ani leukoferéza. U novodiagnostikovaných pacientov s nízkym až stredne vysokým rizikom APL sa počas indukčnej terapie u 35 zo 74 (47 %) pacientov vyvinula leukocytóza (pozri časť 4.8). Všetky prípady však boli úspešne liečené hydroxyureou.

U novodiagnostikovaných pacientov a pacientov s relapsujúcou/refraktórnou APL, u ktorých sa po začatí liečby vyvinie trvalá leukocytóza, sa má podať hydroxyurea. Hydroxyurea sa má naďalej podávať v danej dávke na udržanie počtu leukocytov na úrovni  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$  a následne sa má znižovať.

Tabuľka 1: Odporúčanie pre nasadenie hydroxyurey

Počet leukocytov	hydroxyurea
$10 - 50 \times 10^3/\mu\text{l}$	500 mg štyrikrát denne
$> 50 \times 10^3/\mu\text{l}$	1 000 mg štyrikrát denne

#### Vznik druhých primárnych malignít

Účinná látka lieku Arsenic trioxide Accord, oxid arzenitý, je ľudský karcinogén. U pacientov sledujte vznik druhých primárnych malignít.

Arsenic trioxide Accord obsahuje sodík:

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne oficiálne hodnotenia farmakokinetických interakcií medzi oxidom arzenitým a inými terapeutickými liekmi.

#### Lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú predĺženie intervalu QT/QTc, hypokaliémiu alebo hypomagneziémiu

Počas liečby oxidom arzenitým sa očakáva predĺženie QT/QTc a hlásila sa Torsade de pointes a úplná srdcová blokáda. Riziko torsade de pointes je vyššie u pacientov, ktorí užívajú alebo užívali lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú hypokaliémiu alebo hypomagneziémiu, ako sú diuretiká alebo amfotericín B. Opatrnosť sa odporúča pri podávaní oxidu arzenitého súbežne s inými liekmi, o ktorých je známe, že spôsobujú predĺženie intervalu QT/QTc, ako sú makrolidové antibiotiká, antipsychotikum tioridazín, alebo lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú hypokaliémiu alebo hypomagneziémiu. Ďalšie informácie o liečivách predlžujúcich QT sa uvádzajú v časti 4.4.

## Lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú hepatotoxické účinky

Počas liečby oxidom arzenitým sa môžu vyskytnúť hepatotoxické účinky. Pri súbežnom podávaní oxidu arzenitého s inými liekmi, o ktorých je známe, že spôsobujú hepatotoxické účinky, sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4. a 4.8).

## Iné antileukemické lieky

Vplyv oxidu arzenitého na účinnosť iných antileukemických liekov nie je známy.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku a muži musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby oxidom arzenitým.

### Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali embryotoxicitu a teratogenicitu oxidu arzenitého (pozri časť 5.3). Neuskutočnili sa žiadne štúdie u gravidných žien používajúcich oxid arzenitý. Ak sa tento liek používa počas gravidity alebo ak pacientka zatiaľ čo používa tento liek otehotnie, musí byť informovaná o potenciálnej škodlivosti na plod.

### Dojčenie

Arzén sa vylučuje do ľudského mlieka. Pred podávaním a počas podávania oxidu arzenitého sa musí dojčenie kvôli možnosti závažných nežiaducich reakcií u dojčiat a dojčených detí ukončiť.

### Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne klinické ani neklinické štúdie fertility s oxidom arzenitým.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Oxid arzenitý nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie 3. a 4. stupňa súvisiace s chlór-tetracyklínom sa v klinických skúškach vyskytli u 37 % pacientov s relapsujúcou/refraktérnou APL. Najčastejšie hlásenými reakciami boli hyperglykémia, hypokaliémia, neutropénia a zvýšená alanínaminotransferáza (ALT). Leukocytóza sa vyskytla u 50 % pacientov s relapsujúcou/refraktérnou APL, bola stanovená skôr na základe hematologických hodnotení.

Závažné nežiaduce reakcie boli časté (1 - 10 %) a v populácii s relapsujúcou/refraktérnou APL neboli neočakávané. Medzi závažné nežiaduce reakcie pripisované oxidu arzenitému patrili diferenciačný syndróm APL (3), leukocytóza(3), predĺžený interval QT (4, 1 vrátane torsade de pointes), fibrilácia predsiení/flutter predsiení (1), hyperglykémia(2) a rôznorodé závažné nežiaduce reakcie súvisiace s hemorágiou, infekciami, bolesťou, hnačkou, nauzeou.

Nežiaduce udalosti vyžadujúce naliehavú liečbu mali všeobecne tendenciu postupom času ustupovať, u pacientov s relapsujúcou/refraktérnou APL možno z dôvodu zlepšenia priebehu základného ochorenia. Pacienti mali tendenciu tolerovať konsolidačnú a udržiavaciu liečbu s nižšou toxicitou ako pri indukčnej liečbe. To je pravdepodobne kvôli nezávládnutiu nežiaducich udalostí pri

nekontrolovanom procese ochorenia na začiatku alebo v priebehu liečby a nespočetnému množstvu liekov potrebných na potlačenie symptómov a morbidity.

V multicentrickom skúšaní neinferiority fázy 3 porovnávajúcom kyselinu all-*trans*-retinovú (ATRA) v kombinácii s chemoterapiou oproti ATRA v kombinácii s oxidom arzenitým u pacientov s novodiagnostikovanou APL s nízkym až stredne vysokým rizikom (štúdia APL0406, pozri tiež časť 5.1) sa u pacientov liečených oxidom arzenitým pozorovali závažné nežiaduce reakcie vrátane pečenej toxicity, trombocytopenie, neutropénie a predĺženia intervalu QTc.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V štúdií APL0406 u novodiagnostikovaných pacientov a počas klinických skúšaní a/alebo po uvedení lieku na trh u pacientov s relapsujúcou/refraktérnou APL boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky. V tabuľke 2 nižšie uvádzame zoznam nežiaducich účinkov počas klinických skúšaní oxidu arzenitého s 52 pacientmi s refraktérnou/relapsovanou APL, zoradené podľa klasifikácie triedy orgánových systémov a frekvencie MedDRA. Frekvencie sú definované nasledovne: (veľmi časté  $\geq 1/10$ ), (časté  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), (menej časté  $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), neznáme (z dostupných údajov).

V každej skupine sa nežiaduce účinky uvádzajú podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2

	Všetky stupne	Stupne $\geq 3$
<b>Infekcie a nákazy</b>		
Herpes zoster	časté	neznáme
Sepsa	neznáme	neznáme
Pneumónia	neznáme	neznáme
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>		
Anémia	časté	neznáme
Febrilná neutropénia	časté	časté
Leukocytóza	časté	časté
Neutropénia	časté	časté
Pancytopenia	časté	časté
Trombocytopenia	časté	časté
Leukopénia	neznáme	neznáme
Lymfopénia	neznáme	neznáme
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		
Hyperglykémia	veľmi časté	veľmi časté
Hypokaliémia	veľmi časté	veľmi časté
Hypomagneziémia	veľmi časté	časté
Hypermagneziémia	časté	neznáme
Hypernatriémia	časté	časté
Ketoacidóza	časté	časté
Dehydratácia	neznáme	neznáme
Hromadenie tekutín	neznáme	neznáme
<b>Psychické poruchy</b>		
stav zmätenosti	neznáme	neznáme
<b>Poruchy nervového systému</b>		
Parestézia	veľmi časté	časté
Závrat	veľmi časté	neznáme
Bolesť hlavy	veľmi časté	neznáme
Konvulzia	časté	neznáme
<b>Poruchy oka</b>		
Neostré videnie	časté	neznáme
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		
Tachykardia	veľmi časté	časté
Perikardiálna efúzia	časté	časté
Ventrikulárne extrasystoly	časté	neznáme



	Všetky stupne	Stupne ≥ 3
Zlyhanie srdca	neznáme	neznáme
Ventrikulárna tachykardia	neznáme	neznáme
<b>Poruchy ciev</b>		
Vaskulitída	časté	časté
Hypotenzia	časté	neznáme
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>		
Diferenciačný syndróm	veľmi časté	veľmi časté
Dyspnoe	veľmi časté	časté
Hypoxia	časté	časté
Pleurálna efúzia	časté	časté
Pleuritická bolesť	časté	časté
Pulmonálna alveolárna hemorágia	časté	časté
Pneumonitída	neznáme	neznáme
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>		
Vracanie	veľmi časté	neznáme
Hnačka	veľmi časté	časté
Nauzea	veľmi časté	neznáme
Bolesti brucha	časté	časté
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		
Svrbenie	veľmi časté	neznáme
Vyrážky	veľmi časté	neznáme
Erytém	časté	časté
Opuch tváre	časté	neznáme
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		
Myalgia	veľmi časté	časté
Artralgia	časté	časté
Bolesti kostí	časté	časté
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>		
Zlyhanie obličiek	časté	neznáme
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		
Pyrexia	veľmi časté	časté
Bolesť	veľmi časté	časté
Únava	veľmi časté	neznáme
Edém	veľmi časté	neznáme
Bolesti na hrudníku	časté	časté
Triaška	časté	neznáme
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>		
Zvýšená alanínaminotransferáza	veľmi časté	časté
Zvýšená aspartátaminotransferáza	veľmi časté	časté
Elektrokardiogram predĺžený QT	veľmi časté	časté
Hyperbilirubinémia	časté	časté
Zvýšený kreatinín v krvi	časté	neznáme
Zvýšená telesná hmotnosť	časté	neznáme
Zvýšená gama-glutamyltransferáza*	neznáme*	neznáme*

\*V štúdií CALGB C9710 boli hlásené 2 prípady stupňa zvýšenej gama-glutamyltransferázy > 3 z 200 pacientov, ktorí dostávali cyklus konsolidačnej liečby oxidom arzenitým (cyklus 1 a cyklus 2) v porovnaní s kontrolnou vetvou, v ktorej ju pacienti nedostávali.

#### Popis niektorých nežiaducich reakcií

##### Diferenciačný syndróm

Počas liečby oxidom arzenitým malo 14 z 52 pacientov s APL v štúdiách v situácii s relapsom jeden alebo viaceré symptómy diferenciačného syndrómu APL, charakterizované horúčkou, dyspnoe, prírastkom telesnej hmotnosti, pulmonárnymi infiltrátmi a pleurálnou alebo perikardiálnou efúziou s leukocytózou alebo bez nej (pozri časť 4.4). Dvadsaťsedem pacientov malo počas indukcie

leukocytózu ( $WBC \geq 10 \times 10^3/\mu l$ ), z toho 4 s hodnotami nad  $100\,000/\mu l$ . Východiskové počty bielych krviniek (WBC) nekorelujú s vývojom leukocytózy v priebehu štúdie a počty WBC počas konsolidačnej terapie neboli také vysoké ako počas indukčnej terapie. V týchto štúdiách sa leukocytóza neliečila chemoterapeutikami. Lieky používané na zníženie počtu bielych krviniek často zhoršujú toxicitu spojenú s leukocytózou a žiadny štandardný prístup sa neukázal ako efektívny. Jeden pacient liečený v rámci programu humanitárneho použitia zomrel na mozgovú mŕtvicu v dôsledku leukocytózy po liečbe chemoterapeutikami na zníženie počtu leukocytov. Odporúčaný prístup je pozorovanie a zákrok iba vo vybraných prípadoch.

Mortalita na hemorágiu súvisiacu s diseminovanou intravaskulárnou koaguláciou (DIC) bola v kľúčových štúdiách v situácii s relapsom veľmi častá ( $> 10\%$ ), čo zodpovedá mortalite v ranej fáze uvádzanej v literatúre.

U novodiagnostikovaných pacientov s nízkym až stredne vysokým rizikom APL sa diferenciačný syndróm pozoroval u  $19\%$  pacientov vrátane 5 závažných prípadov.

Po uvedení lieku na trh bol pri použití oxidu arzenitého v liečbe malignít iných ako APL hlásený aj diferenciačný syndróm, ako napríklad syndróm kyseliny retinovej.

#### Predĺženie intervalu QT

Oxid arzenitý môže spôsobiť predĺženie intervalu QT (pozri časť 4.4). Predĺženie QT môže viesť k ventrikulárnej dysrytmii typu torsade de pointes, ktorá môže byť fatálna. Riziko torsade de pointes je závislé od stupňa predĺženia QT, súbežného podávania liekov predlžujúcich QT a anamnézy torsade de pointes, od preexistujúceho predĺženia intervalu QT, kongestívneho zlyhania srdca, podávania diuretik spôsobujúcich stratu draslíka, alebo od iných stavov, ktorých dôsledkom je hypokaliémia alebo hypomagneziémia. Jedna pacientka (užívajúca súbežne viaceré lieky vrátane amfotericínu B) mala počas indukčnej terapie relapsu APL oxidom arzenitým asymptomatickú torsade de pointes. Prešla na konsolidáciu bez ďalších príznakov predĺženia QT.

U novodiagnostikovaných pacientov s nízkym až stredne vysokým rizikom APL sa predĺženie intervalu QTc pozorovalo v  $15,6\%$  prípadoch. U jedného pacienta sa indukčná liečba ukončila z dôvodu závažného predĺženia intervalu QTc a abnormalít elektrolytov na 3. deň.

#### Periférna neuropatia

Periférna neuropatia charakterizovaná parestéziou/dysestéziou je častý a všeobecne známy účinok environmentálneho arzenu. Iba 2 pacienti s relapsujúcou/refraktérnou APL predčasne ukončili liečbu kvôli tejto nežiaducej reakcii a jeden naďalej používal ďalší oxid arzenitý podľa následného protokolu. Štyridsaťštyri percent pacientov s relapsujúcou/refraktérnou APL pociťovalo symptómy, ktoré mohli súvisieť s neuropatiou; väčšinou boli mierne až stredné a boli reverzibilné po skončení liečby oxidom arzenitým.

#### Hepatotoxicita (3. – 4. stupeň)

U novodiagnostikovaných pacientov s nízkym až stredne vysokým rizikom APL sa počas indukčnej alebo konsolidačnej liečby oxidom arzenitým v kombinácii s ATRA v  $63,2\%$  prípadoch vyvinuli hepatálne toxické účinky 3. alebo 4. stupňa. Toxické účinky však po dočasnom vysadení oxidu arzenitého, ATRA alebo oboch ustúpili (pozri časť 4.4).

#### Hematologická a gastrointestinálna toxicita

U novodiagnostikovaných pacientov s nízkym až stredne vysokým rizikom APL sa vyskytla gastrointestinálna toxicita, neutropénia 3. – 4. stupňa a trombocytopénia 3. – 4. stupňa, ktoré však boli 2,2-krát menej časté u pacientov liečených oxidom arzenitým v kombinácii s ATRA v porovnaní s pacientmi liečenými ATRA a chemoterapiou.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

## 4.9 Predávkovanie

Ak sa prejavia symptómy poukazujúce na závažnú akútnu toxicitu arzénu (*napr.* kŕče, svalová slabosť a zmätenosť) podávanie oxidu arzenitého sa musí okamžite ukončiť a môže sa uvážiť nasadenie chelatačnej terapie pomocou penicilamínu pri dennej dávke  $\leq 1$  gram denne. Dĺžka liečby penicilamínom sa musí zhodnotiť berúc do úvahy laboratórne hodnoty arzénu v moči. U pacientov, ktorí nemôžu užívať liek perorálne, sa môže uvažovať o podaní dimerkaprolu v dávke 3 mg/kg intramuskulárne každé 4 hodiny, až dokiaľ neustúpi akákoľvek toxicita bezprostredne ohrozujúca život. Potom možno podávať penicilamín v dennej dávke  $\leq 1$  gramu denne. Pri koagulopatii sa odporúča perorálne podávanie chelatačného lieku (kyseliny dimerkaptojantárovej, sukcimér, DCI) 10 mg/kg alebo 350 mg/m<sup>2</sup> každých 8 hodín počas 5 dní a potom každých 12 hodín počas 2 týždňov. U pacientov so závažným akútnym predávkovaním arzénom by sa malo uvažovať o dialýze.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné antineoplastiká, ATC kód: L01XX27

#### Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku oxidu arzenitého nie je úplne pochopený. Oxid arzenitý spôsobuje morfológické zmeny a fragmentáciu deoxyribonukleovej kyseliny (DNA) charakteristickú pre apoptózu ľudských promyelocytových leukemických buniek NB4 *in vitro*. Oxid arzenitý spôsobuje aj poškodenie alebo rozklad fúzneho proteínu PML/RAR alfa.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### Novodiagnostikovaní pacienti s APL bez vysokého rizika

Oxid arzenitý bol skúmaný u 77 novodiagnostikovaných pacientov s nízkym až stredne vysokým rizikom APL v kontrolovanej, randomizovanej, neinferiórnej klinickej štúdií fázy 3, v ktorej sa porovnávala účinnosť a bezpečnosť oxidu arzenitého kombinovaného s kyselinou all-*trans*-retinovou (ATRA) s účinnosťou a bezpečnosťou ATRA+chemoterapia (*napr.* idarubicín a mitoxantrón) (štúdia APL0406). Zahrnutí boli pacienti s novodiagnostikovanou APL potvrdenou prítomnosťou t(15; 17) alebo PML-RAR alfa prostredníctvom RT-PCR, alebo mikroškvritou nukleárnou distribúciou PML v leukemických bunkách. K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch s variantnými translokáciami ako t(11;17) (PLZF/RAR alfa). Pacienti so závažnými arytmiami, s abnormalitami EKG (vrodeným syndrómom dlhého QT, výraznou komorovou alebo predsieňovou tachyarytmiou v anamnéze alebo aktuálnou, klinicky významnou pokojovou bradykardiou (< 50 úderov za minútu), QTc > 450 ms pri vyšetrení EKG, blokom pravého ramienka a ľavým predným hemiblokom, bifascikulárnou blokádou alebo neuropatiou boli zo štúdie vylúčení. Pacienti v liečebnej skupine s ATRA+ oxid arzenitý dostávali perorálne ATRA v dávke 45 mg/m<sup>2</sup> denne a i.v. oxid arzenitý v dávke 0,15 mg/kg denne až do úplnej remisie. Počas konsolidácie bol ATRA podávaný v rovnakej dávke počas obdobia 2 týždňov s liekom a 2 týždne bez lieku po dobu celkovo 7 cyklov a oxid arzenitý bol podávaný v rovnakej dávke 5 dní v týždni v striedaní 4 týždne s liekom a 4 týždne bez lieku počas celkovo 4 cyklov. Pacienti v liečebnej skupine s ATRA + chemoterapiou dostávali až do úplnej remisie i.v. idarubicín v dávke 12 mg/m<sup>2</sup> na 2., 4., 6. a 8. deň a perorálnu ATRA na v dávke 45 mg/m<sup>2</sup> denne. Počas konsolidácie dostávali pacienti idarubicín v dávke 5 mg/m<sup>2</sup> v 1. až 4. deň a ATRA v dávke 45 mg/m<sup>2</sup> denne po dobu 15 dní, potom i.v. mitoxantrón v dávke 10 mg/m<sup>2</sup> v 1. až 5. deň a ATRA znovu v dávke 45 mg/m<sup>2</sup> denne počas 15 dní a napokon jednorazovú dávku idarubicínu v dávke 12 mg/m<sup>2</sup> a ATRA v dávke 45 mg/m<sup>2</sup> denne počas 15 dní. Každý cyklus konsolidácie bol iniciovaný pri hematologickom zotavení z predchádzajúceho cyklu definovanom ako absolútny počet neutrofilov > 1,5×10<sup>9</sup>/l a trombocytov > 100×10<sup>9</sup>/l. Pacienti v liečebnej skupine s ATRA + chemoterapiou takisto až 2 roky dostávali udržiavaciu liečbu, ktorá pozostávala z perorálneho 6-merkaptopurínu v dávke

50 mg/m<sup>2</sup> denne, intramuskulárneho metotrexátu v dávke 15 mg/m<sup>2</sup> týždenne a ATRA v dávke 45 mg/m<sup>2</sup> denne počas 15 dní každé 3 mesiace.

Kľúčové výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 3 nižšie.

Tabuľka 3

Koncový ukazovateľ	ATRA + oxid arzenitý (n = 77) [%]	ATRA + chemoterapia (n = 79) [%]	Interval spoľahlivosti (IS)	Hodnota p
2-ročné prežívanie bez udalosti (EFS)	97	86	95 % IS pre rozdiel, 2 - 22 percentuálnych bodov	p < 0,001 pre podradenosť  p = 0,02 pre nadradenosť ATRA + oxid arzenitý
Kompletná hematologická remisia (HCR)	100	95		p = 0,12
2-ročné celkové prežívanie (OS)	99	91		p = 0,02
2-ročné prežívanie bez ochorenia (DFS)	97	90		p = 0,11
Kumulatívna incidencia relapsu po 2 rokoch (CIR)	1	6		p = 0,24

APL = akútna promyelocytová leukémia; ATRA = kyselina all-*trans*-retinová.

#### Relapsujúca/refraktérna APL

Oxid arzenitý bol skúšaný na 52 pacientoch s APL, ktorí sa predtým liečili použitím dávkovacej schémy s antracyklínom a retinoidom, v dvoch otvorených, jednoramenných, nekomparatívnych štúdiách. Jednou bola klinická štúdia s jediným skúšajúcim (n = 12) a druhou multicentrická štúdia v 9 inštitúciách (n = 40). Pacienti v prvej štúdii dostávali priemernú dávku 0,16 mg/kg/deň oxidu arzenitého (v rozsahu od 0,06 do 0,20 mg/kg/deň) a pacienti v multicentrickej štúdii dostávali fixnú dávku 0,15 mg/kg/deň. Oxid arzenitý sa podával intravenózne od 1 až 2 hodín dotedy, kým sa kostná dreň nezbavila leukemických buniek, maximálne do 60 dní. Pacienti s úplnou remisiou absolvovali konsolidačnú liečbu oxidom arzenitým vo forme 25 ďalších dávok počas 5 týždňov. Konsolidačná liečba začala 6 týždňov (v rozsahu 3-8) po indukciu v štúdii s jedinou inštitúciou a 4 týždne (v rozsahu 3-6) v multicentrickej štúdii. Úplná remisia (CR) bola definovaná ako neprítomnosť viditeľných leukemických buniek v kostnej dreni a periférne obnovenie krvných doštičiek a bielych krviniek.

U pacientov s jedným centrom štúdie došlo k relapsu po 1-6 predchádzajúcich terapeutických režimoch a u 2 pacientov po transplantácii kmeňových buniek. U pacientov v multicentrickej štúdii došlo k relapsu po 1-4 predchádzajúcich terapeutických režimoch a u 5 pacientov po transplantácii kmeňových buniek. Medián veku v štúdii s jedným centrom bol 33 rokov (vekový rozsah od 9 po 75). Medián veku v multicentrickej štúdii bol 40 rokov (vekový rozsah od 5 po 73).

Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 4 nižšie.

Tabuľka 4

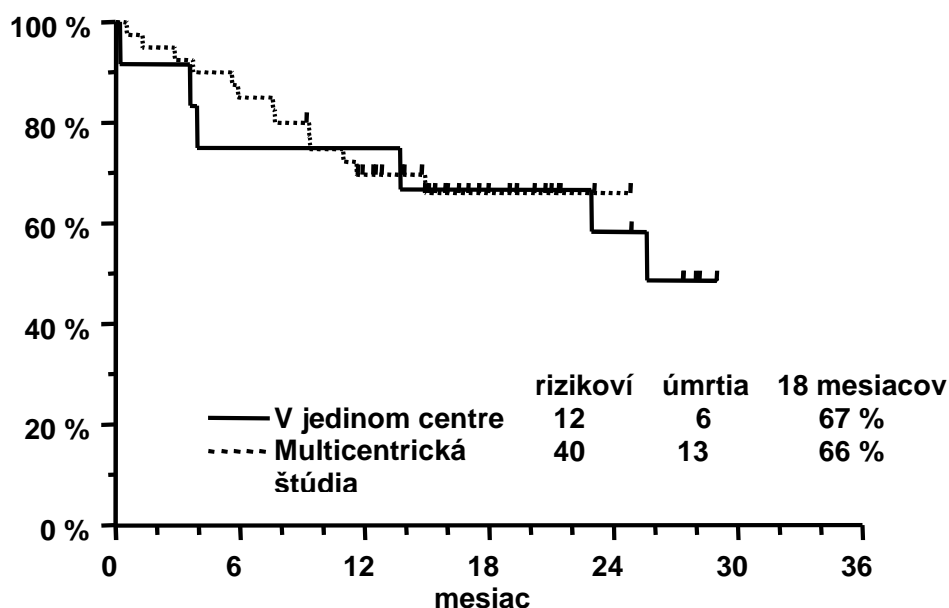
	Skúšanie s jedným centrom	Multicentrické skúšanie
--	---------------------------	-------------------------

	N = 12	N = 40
Dávka oxidu arzenitého, mg/kg/deň (medián, rozsah)	0,16 (0,06 – 0,20)	0,15
Úplná remisia	11 (92 %)	34 (85 %)
Čas do remisie kostnej drene (medián)	32 dní	35 dní
Čas do úplnej remisie (medián)	54 dní	59 dní
18-mesačné prežitie	67 %	66 %

V štúdiu s jednou inštitúciou boli 2 pediatrickí pacienti (< 18 rokov), z ktorých obaja dosiahli úplnú remisiu. V multicentrickej štúdiu bolo 5 pediatrických pacientov (< 18 rokov), z ktorých 3 dosiahli úplnú remisiu. Neboli liečené žiadne deti mladšie ako 5 rokov.

V rámci následnej liečby po konsolidácii dostávali 7 pacienti v štúdiu s jednou inštitúciou a 18 pacientov v multicentrickej štúdiu ďalšiu udržiavaciu liečbu oxidom arzenitým. Trom pacientom zo štúdie s jednou inštitúciou a 15 pacientom z multicentrickej štúdie boli po dokončení liečby oxidom arzenitým transplantované kmeňové bunky. Priemerná dĺžka úplnej remisie podľa Kaplan-Meiera v štúdiu s jednou inštitúciou je 14 mesiacov; v multicentrickej štúdiu nebola dosiahnutá. Pri poslednej kontrole bolo 6 z 12 pacientov v štúdiu s jednou inštitúciou stále nažive, s mediánom času následnej kontroly 28 mesiacov (v rozsahu od 25 po 29).

V multicentrickej štúdiu bolo 27 z 40 pacientov stále nažive, s mediánom času následnej kontroly 16 mesiacov (v rozsahu od 9 po 25). Dolu sa uvádzajú odhady 18-mesačného prežitia podľa Kaplan-Meiera pre každú štúdiu.



V tabuľke 5 nižšie sa uvádza cytogenetické potvrdenie konverzie na normálny genotyp a reverzná transkriptázová polymerázová reťazová reakcia (RT-PCR) na detekciu konverzie PML/RAR $\alpha$  na normál.

#### Cytogenetika po liečbe oxidom arzenitým

Tabuľka 5

	Kľúčové skúšanie s jedným centrom	Multicentrické skúšanie N s CR = 34
--	-----------------------------------	-------------------------------------

	<b>N s CR = 11</b>	
Konvenčná cytogenetika [t(15;17)]		
<b>Nepřítomná</b>	8 (73 %)	31 (91 %)
<b>Prítomná</b>	1 (9 %)	0 %
<b>Nestanoviteľná</b>	2 (18 %)	3 (9 %)
RT-PCR pre PML/RAR $\alpha$		
<b>Negatívna</b>	8 (73 %)	27 (79 %)
<b>Pozitívna</b>	3 (27 %)	4 (12 %)
<b>Nestanoviteľná</b>	0	3 (9 %)

Reakcie boli pozorované vo všetkých testovaných vekových skupinách, v rozsahu od 6 do 75 rokov. Pomer odpovedí bol podobný u oboch pohlaví. Neexistujú žiadne skúsenosti s účinkom oxidu arzenitého na variant APL obsahujúci chromozómové translokácie t(11;17) a t(5;17).

#### Pediatrická populácia

Skúsenosti s podávaním u detí sú obmedzené. Zo 7 pacientov vo veku menej ako 18 (vekový rozsah 5 až 16 rokov) liečených oxidom arzenitým s odporúčanou dávkou 0,15 mg/kg/deň, 5 pacientov dosiahlo úplnú odpoveď (pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Anorganická lyofilizovaná forma oxidu arzenového vo forme roztoku ihneď formuje hydrolyzovaný produkt kyseliny arzenitú (As<sup>III</sup>). As<sup>III</sup> je farmakologicky aktívny látka oxidu arzenového.

#### Distribúcia

Distribučný objem ( $V_d$ ) pre As<sup>III</sup> je veľký (> 400 l), čo naznačuje značnú distribúciu do tkanív so zanedbateľnou väzbou na proteíny.  $V_d$  tiež závisí od telesnej hmotnosti a zvyšuje sa s narastajúcou telesnou hmotnosťou. Celkovo sa arzén akumuluje hlavne v pečeni, obličkách a srdci a v menšej miere v pľúcach, vlasoch a nechtoch.

#### Biotransformácia

Metabolizmus oxidu arzenového zahŕňa oxidáciu kyseliny arzenitej (As<sup>III</sup>), aktívnej súčasti oxidu arzenového, na kyselinu arzeničnú (As<sup>V</sup>) ako aj oxidatívnu metyláciu na kyselinu monometylarzónu (MMA<sup>V</sup>) a kyselinu dimetylazónu (DMA<sup>V</sup>) pomocou metyltransferáz hlavne v pečeni. Pentavalentné metabolity MMA<sup>V</sup> a DMA<sup>V</sup> sa v plazme objavujú pomaly (približne 10-24 hodín po prvom podaní oxidu arzenového), ale sa po mnohonásobnom podaní vďaka dlhému polčasu akumuluje viac ako As<sup>III</sup>. Rozsah akumulácie týchto metabolitov závisí na dávkovacom režime. Približná akumulácia bola v rozpätí 1,4 – až 8- násobok po podaní viacnásobných dávok v porovnaní s jednou dávkou. As<sup>V</sup> sa v plazme nachádza len v relatívne nízkych hladinách.

*In vitro* enzymatické štúdie s ľudskými pečňovými mikrozómami odhalili, že oxid arzenový nemá inhibičnú aktivitu na substráty hlavných enzýmov cytochrómu P450 ako 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Neočakáva sa, že látky, ktoré sú pre tieto P450 enzýmy substrátmi, budú interagovať s oxidom arzenitým.

#### Eliminácia

Približne 15 % podanej dávky oxidu arzenitého sa v moči vylučuje ako nezmenený As<sup>III</sup>. Metylované metabolity As<sup>III</sup> (MMA<sup>V</sup>, DMA<sup>V</sup>) sú primárne vylučované močom. Plazmatická koncentrácia As<sup>III</sup> klesá z maximálnej plazmatickej koncentrácie dvojfázovo s priemerným terminálnym eliminačným polčasom 10 až 14 hodín. Celkový klírens As<sup>III</sup> počas rozpätia jednorazovej dávky 7–32 mg (podanej ako 0,15 mg/kg) je 49 l/h a renálny klírens je 9 l/h. Klírens nezávisí od telesnej hmotnosti jedinca alebo od dávky podanej v študovanom dávkovacom režime. Priemerný predpokladaný terminálny eliminačný polčas metabolitov MMA<sup>V</sup> je 32 hodín, a DMA<sup>V</sup> 70 hodín.

### Porucha funkcie obličiek

Plazmatický klírens  $\text{As}^{\text{III}}$  sa nezmenil u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50–80 ml/min) alebo so strednou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30–49 ml/min). Plazmatický klírens  $\text{As}^{\text{III}}$  u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min) bol o 40 % nižší v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek (pozri časť 4.4).

Systémová expozícia  $\text{MMA}^{\text{V}}$  a  $\text{DMA}^{\text{V}}$  sa zdala byť vyššia u pacientov s poškodenou poruchou obličiek; klinické dôsledky tohto javu sú neznáme, ale nepozorovala sa zvýšená toxicita.

### Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické údaje od pacientov s hepatocelulárnym karcinómom s miernou alebo strednou poruchou funkcie pečene naznačujú, že  $\text{As}^{\text{III}}$  alebo  $\text{As}^{\text{V}}$  po dvojtýždňových infúziách neakumulujú. Nepozoroval sa žiadny jasný trend voči zvýšeniu systémovej expozície  $\text{As}^{\text{III}}$ ,  $\text{As}^{\text{V}}$ ,  $\text{MMA}^{\text{V}}$  alebo  $\text{DMA}^{\text{V}}$  s klesajúcou hladinou pečeneových funkcií, ako sa zhodnotili pomocou AUC (per mg dávky) normalizovaného na dávku.

### Linearita/nelinearita

V celkovom dávkovacom rozpätí jednej dávky 7 až 32 mg (podanej ako 0,15 mg/kg) sa systémová expozícia (AUC) zdá byť lineárna. Pokles z maximálnej koncentrácie  $\text{As}^{\text{III}}$  sa objavuje dvojfázovo a je charakterizovaný iniciálnou rýchlou distribučnou fázou, po ktorej nasleduje pomalá terminálna eliminačná fáza. Po podaní 0,15 mg/kg v dennom (n=6) alebo dvojtýždňovom (n=3) režime sa pozorovala približne 2-násobná akumulácia  $\text{As}^{\text{III}}$  v porovnaní s jednorazovou infúziou. Táto akumulácia bola mierne vyššia, ako sa očakávalo podľa výsledkov z podania jednej dávky.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Obmedzené štúdie reprodukčnej toxicity oxidu arzenitého na zvieratách svedčia o embryotoxicite a teratogenicite (defekty nervovej rúrky, anoftalmia a mikroftalmia) pri podávaní 1 - 10 násobku odporúčanej klinickej dávky ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Štúdie plodnosti s oxidom arzenitým neboli uskutočňované. Zlúčeniny arzenu vyvolávajú chromozómové aberácie a morfológické transformácie buniek cicavcov *in vitro* a *in vivo*. Neuskutočnili sa žiadne oficiálne štúdie karcinogenity oxidu arzenitého. Oxid arzenitý a ďalšie anorganické zlúčeniny arzenu sa však považujú za ľudské karcinogény.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

hydroxid sodný  
kyselina chlorovodíková, koncentrovaná (na úpravu pH)  
voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonali sa štúdie inkompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

#### Neotvorená injekčná liekovka

2 roky

#### *Po prvom otvorení*

Po otvorení sa musí liek ihneď použiť.

#### *Po nariadení*

Chemická a fyzikálna stabilita po otvorení sa preukázala počas 168 hodín pri 25 °C a pri 2 °C – 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ. Spravidla sa nesmie uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri 2 °C – 8 °C, pokiaľ sa však nariadenie neuskutočňuje za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po riedení alebo prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Injekčná liekovka z priehľadného bezfarebného skla typu I uzatvorená nesilikónovou elastomérovou šedou gumenou zátkou vyrobenou z bromobutylovej gummy a hliníkovej fóliou s plastovým vyklápacím viečkom obsahujúca 10 ml koncentráta.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

##### Príprava lieku Arsenic trioxide Accord

Počas celého času manipulácie s liekom Arsenic trioxide Accord musia byť striktné dodržiavané aseptické podmienky, pretože neobsahuje žiadnu konzervačnú látku.

Arsenic trioxide Accord sa musí nariediť so 100 až 250 ml injekčného roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) alebo s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), okamžite po vytiahnutí z injekčnej liekovky. Je treba použiť plastové vrecká bez PVC. Je určený iba na jednorazové použitie a akékoľvek nespotrebované zvyšky každej ampulky alebo každej injekčnej liekovky sa musia vhodným spôsobom zlikvidovať. Akékoľvek nespotrebované zvyšky si neodkladajte na neskoršie podanie.

Arsenic trioxide Accord sa nesmie miešať ani súčasne podávať rovnakou infúznou hadičkou s inými liekmi.

Arsenic trioxide Accord sa musí podávať intravenózne v priebehu 1–2 hodín. Ak spozorujete vazomotorické reakcie, dĺžka trvania infúzie sa môže predĺžiť na 4 hodiny. Centrálny žilový katéter nie je potrebný.

Nariadený roztok musí byť číry a bezfarebný. Všetky parenterálne roztoky sa pred podávaním musia vizuálne skontrolovať, či neobsahujú častice alebo či nedošlo k zmene sfarbenia. Liek nepoužívajte, ak obsahuje cudzie častice.

##### Správny postup likvidácie

Všetok nepoužitý liek, všetky predmety, ktoré sa dostali do kontaktu s liekom, alebo odpad vzniknutý z lieku sa majú zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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



Španielsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EÚ/1/19/1398/001 (balenie 1 injekčnej liekovky)

EÚ/1/19/1398/002 (balenie 5 injekčných liekoviek)

EU/1/19/1398/003 (balenie 10 injekčných liekoviek)

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 14. novembra 2019

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### **• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

### **• Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**PAPIEROVÁ SKLADAČKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Arsenic trioxide Accord 1 mg/ml infúzny koncentrát  
oxid arzenitý

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jeden ml obsahuje 1 mg oxidu arzenitého.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

hydroxid sodný  
kyselina chlorovodíková, koncentrovaná (na úpravu pH)  
voda na injekcie

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny koncentrát  
1 injekčná liekovka o obsahu 10 ml (10 mg/10 ml)  
5 injekčných liekoviek o obsahu 10 ml (10 mg/10 ml)  
10 injekčných liekoviek o obsahu 10 ml (10 mg/10 ml)

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na intravenózne použitie. Pred použitím je treba nariediť.  
Iba na jednorazové použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Cytotoxická látka: zaobchádzajte opatrne.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE****10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EÚ/1/02/204/001 (balenie 1 injekčnej liekovky)  
EU/1/19/1398/002 (balenie 5 injekčných liekoviek)  
EU/1/19/1398/003 (balenie 10 injekčných liekoviek)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
INJEKČNÁ LIEKOVKA**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Arsenic trioxide Accord 1 mg/ml infúzny koncentrát  
oxid arzenitý  
i.v. použitie po rozriedení

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

10 mg/10 ml

**6. INÉ**

Cytotoxický



## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Arsenic trioxide Accord 1 mg/ml infúzny koncentrát oxid arzenitý

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Arsenic trioxide Accord a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Arsenic trioxide Accord
3. Ako sa podáva Arsenic trioxide Accord
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Arsenic trioxide Accord
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Arsenic trioxide Accord a na čo sa používa**

Arsenic trioxide Accord obsahuje oxid arzenitý, čo je protinádorový liek. Používa sa u dospelých pacientov s novodiagnostikovanou akútnou promyelocytovou leukémiou (APL) s nízkym až stredne vysokým rizikom a u dospelých pacientov, ktorých ochorenie nereagovalo na iné liečby. APL je osobitný typ myeloidnej leukémie, choroby, pri ktorej sa vyskytuje tvorba abnormálnych bielych krviniek, abnormálne krvácanie a podliatiny.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Arsenic trioxide Accord**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Arsenic trioxide Accord sa musí podávať pod dohľadom lekára so skúsenosťami v liečbe akútnych leukémií.

#### **Nepoužívajte Arsenic trioxide Accord**

- ak ste alergický na oxid arzenitý alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

#### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete používať Arsenic trioxide Accord, sa musíte obrátiť na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak:

- máte porušenú funkciu obličiek.
- máte problémy s pečeňou.

Váš lekár urobí nasledovné opatrenia:

- vyšetrenia na kontrolu hladín draslíka, horčíka, vápnika a kreatinínu vo vašej krvi pred prvým podaním lieku Arsenic trioxide Accord,

- pred prvým podaním vám musí byť urobený aj elektrický záznam srdca (elektrokardiogram EKG),
- počas liečby oxidom arzenitým sa musia opakovať krvné vyšetrenia (draslík, vápnik, horčík a funkcia pečene),
- okrem toho vám dvakrát týždenne spravia elektrokardiogram,
- ak vám hrozí riziko vzniku určitého druhu abnormálneho srdcového rytmu (napr. torsade de pointes alebo predĺženie QTc), vaše srdce bude sledované nepretržite.
- váš lekár môže monitorovať vaše zdravie počas liečby a po nej, pretože oxid arzenitý, liečivo v lieku Arsenic trioxide Accord, môže spôsobiť iné druhy rakoviny. Vždy, keď navštívite svojho lekára, je potrebné nahlásiť všetky nové a výnimočné príznaky a okolnosti.

### **Deti a dospelávajúci**

Arsenic trioxide Accord sa neodporúča u detí a dospelávajúcich vo veku do 18 rokov.

### **Iné lieky a Arsenic trioxide Accord**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Predovšetkým povedzte svojmu lekárovi

- Ak teraz užívate niektorý typ liekov, ktoré môžu spôsobovať zmeny srdcového rytmu. Medzi ne patria:
  - niektoré druhy antiarytmík (lieky používané na úpravu nepravidelného srdcového rytmu, napr. chinidín, amiodarón, sotalol, dofetilid)
  - lieky na liečbu psychózy (strata kontaktu s realitou, napr. tioridazín)
  - lieky na liečbu depresiu (napr. amitriptylín)
  - niektoré druhy liekov na liečbu bakteriálnych infekcií (napr. erytromycín a sparfloxacín)
  - niektoré lieky na liečbu alergií, ako napríklad senná nádcha, nazývané antihistaminiká (napr. terfenadín a astemizol)
  - akékoľvek lieky, ktoré spôsobujú zníženie horčíka alebo draslíka vo vašej krvi (napr. amfotericín B)
  - cisaprid (liek používaný na zmiernenie určitých žalúdočných problémov).

Účinok týchto liekov na váš srdcový rytmus môže Arsenic trioxide Accord zhoršiť. Určite musíte povedať svojmu lekárovi o všetkých liekoch, ktoré užívate.

- Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali liek, ktorý môže ovplyvňovať pečeň. Ak si nie ste istí, ukážte fľaštičku alebo obal svojmu lekárovi.

### **Arsenic trioxide Accord a jedlo a nápoje**

Pri používaní lieku Arsenic trioxide Accord nie sú nutné žiadne obmedzenia pri jedlách alebo nápojoch.

### **Tehotenstvo**

Poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať akýkoľvek liek.

Ak Arsenic trioxide Accord používajú tehotné ženy, môže spôsobiť poškodenie plodu.

Ak by ste mohli otehotnieť, musíte pri používaní lieku Arsenic trioxide Accord používať účinné antikoncepcčné prostriedky.

Ak ste tehotná alebo ak otehotníte počas liečby liekom Arsenic trioxide Accord, musíte sa poradiť s lekárom.

Počas liečby liekom Arsenic trioxide Accord musia účinnú antikoncepciu používať aj muži.

### **Dojčenie**

Poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať akýkoľvek liek.

Arzén v lieku Arsenic trioxide Accord prechádza do ľudského mlieka.

Dojčenie je počas používania lieku Arsenic trioxide Accord zakázané, pretože Arsenic trioxide Accord môže mať škodlivý účinok na dojčatá.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Pre liek Arsenic trioxide Accord sa neočakáva žiadny alebo sa očakáva zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak po injekcii lieku Arsenic trioxide Accord pocítite nevoľnosť alebo ak sa necítite dobre, pred vedením vozidiel alebo obsluhou strojov musíte počkať, kým príznaky neustúpia.

### **Arsenic trioxide Accord obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako sa podáva Arsenic trioxide Accord**

### **Trvanie a frekvencia podávania liečby**

#### Pacienti s novodiagnostikovanou akútnou promyelocytovou leukémiou

Váš lekár vám bude podávať Arsenic trioxide Accord každý deň formou infúzie. Počas vášho prvého liečebného cyklu môžete dostávať liečbu najdlhšie 60 dní, alebo pokiaľ váš lekár rozhodne, že sa vaša choroba zlepšila. Ak vaše ochorenie zareaguje na liečbu liekom Arsenic trioxide Accord, dostanete 4 ďalšie liečebné cykly. Každý cyklus pozostáva z 20 dávok podávaných 5 dní v týždni (po ktorých nasleduje 2 dni prestávka) počas 4 týždňov, po ktorých nasleduje 4 týždne prestávka. Váš lekár presne určí, ako dlho musí pokračovať vaša liečba liekom Arsenic trioxide Accord.

#### Pacienti s akútnou promyelocytovou leukémiou, ktorých ochorenie nereagovalo na iné terapie

Váš lekár vám dá Arsenic trioxide Accord raz denne ako infúziu. V prvom liečebnom cykle môžete byť liečení každý deň maximálne 50 dní, alebo až kým lekár neurčí, že vaše ochorenie sa zlepšilo. Ak vaše ochorenie zareaguje na liečbu liekom Arsenic trioxide Accord, dostanete druhý liečebný cyklus pozostávajúci z 25 dávok podávaných 5 dní v týždni (po ktorých nasleduje 2 dni prestávka) počas 5 týždňov. Váš lekár presne určí ako dlho musíte pokračovať v liečbe liekom Arsenic trioxide Accord.

### **Spôsob a cesta podávania**

Arsenic trioxide Accord sa musí nariediť roztokom s obsahom glukózy alebo roztokom s obsahom chloridu sodného.

Arsenic trioxide Accord bežne podáva lekár alebo zdravotná sestra. Podáva sa vo forme kvapkania (infúzia) do žily v priebehu 1 – 2 hodín, no infúzia môže trvať aj dlhšie, ak sa vyskytnú vedľajšie účinky, ako sú návaly horúčavy a závrat.

Arsenic trioxide Accord sa nesmie miešať ani súčasne podávať rovnakou infúznou hadičkou s inými liekmi.

### **Ak vám lekár podá viac lieku Arsenic trioxide Accord, ako by mal**

Môžete mať kŕče, svalovú slabosť a zmätenosť. Ak sa tak stane, liečba liekom Arsenic trioxide Accord sa musí okamžite ukončiť a váš lekár vás bude liečiť na predávkovanie arzénom.

Ak máte akúkoľvek ďalšiu otázku týkajúcu sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Okamžite informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak by ste pocítovali nasledujúce vedľajšie účinky, pretože by mohli predstavovať prejavy závažného zdravotného stavu nazývaného „diferenciačný syndróm“, ktorý môže mať fatálne následky:**

- problémy pri dýchaní,
- kašeľ,
- bolesti na hrudníku,
- horúčka.

**Okamžite informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak by ste pocítovali jeden alebo viacero z nasledujúcich vedľajších účinkov, pretože by mohli predstavovať prejavy alergickej reakcie:**

- problémy pri dýchaní,
- horúčka,
- náhly prírastok na telesnej hmotnosti,
- hromadenie vody,
- mdloby,
- palpitácie (silný srdcový tep v hrudníku).

Počas liečby liekom Arsenic trioxide Accord môžete mať niektoré z nasledovných reakcií:

*Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí):*

- únava (ustatnosť), bolesť, horúčka, bolesť hlavy
- nauzea, vracanie, hnačka
- vyrážka alebo svrbenie
- zvýšená hladina cukru v krvi, edém (opuchlina spôsobená nadmerným hromadením tekutín)
- dýchavičnosť, zrýchlený srdcový tep, abnormálny EKG
- znížený draslík alebo horčík v krvi, abnormálne pečenevé funkčné testy, vrátane prítomnosti nadmerného množstva bilirubínu alebo gama-glutamyltransferázy v krvi

*Časté (môžu postihnúť najviac 1 z 10 ľudí):*

- zníženie počtu krviniek (krvné doštičky, červené alebo biele krvinky), zvýšené biele krvinky
- triaška, zvýšená telesná hmotnosť
- horúčka spôsobená infekciou a nízkymi hladinami bielych krviniek, infekcia herpes zoster
- bolesti na hrudníku, krvácanie do pľúc, hypoxia (nízka hladina kyslíka), hromadenie tekutín okolo srdca alebo pľúc, nízky krvný tlak, abnormálny srdcový rytmus
- bolesti úponov, kĺbov alebo kostí, zápal krvných ciev
- zvýšený sodík alebo horčík, ketóny v krvi a moči (ketoacidóza), abnormálne funkčné testy obličky, zlyhanie obličky
- žalúdočné (abdominálne) bolesti
- sčervenanie kože, opuchnutá tvár, neostré videnie

*Neznáme (častot' výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):*

- pľúcna infekcia, infekcia v krvi
- zápal pľúc spôsobujúci bolesti hrudníka a dýchavičnosť, zlyhanie srdca
- dehydratácia, zmätenosť.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Arsenic trioxide Accord**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení injekčnej liekovky a na škatuli. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Po prvom otvorení: Po otvorení sa musí liek ihneď použiť.

Čas použiteľnosti po nariadení: Chemická a fyzikálna stabilita po otvorení sa preukázala počas 168 hodín pri 25 °C a pri 2 °C až 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ. Spravidla sa nesmie uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri 2 °C – 8 °C, pokiaľ sa však nariadenie neuskutočňuje za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Tento liek sa nesmie používať, ak spozorujete prítomnosť cudzích častíc alebo zmenu sfarbenia roztoku.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Arsenic trioxide Accord obsahuje**

- Liečivo je oxid arzenitý. Jeden ml koncentráту obsahuje 1 mg oxidu arzenitého. Jedna injekčná liekovka obsahuje 10 mg oxidu arzenitého.
- Ďalšie zložky sú hydroxid sodný, koncentrovaná kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) a voda na injekciu. Pozri časť 2.2 „Arsenic trioxide Accord obsahuje sodík“.

### **Ako vyzerá Arsenic trioxide Accord a obsah balenia**

Arsenic trioxide Accord je infúzny koncentrát. Arsenic trioxide Accord sa dodáva v sklenených injekčných liekovkách ako koncentrovaný sterilný číry, bezfarebný vodný roztok. Každá škatuľka obsahuje 1, 5 alebo 10 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

### **Výrobca**

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

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

### **Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

---

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

POČAS CELÉHO ČASU MANIPULÁCIE S LIEKOM ARSENIC TRIOXIDE ACCORD MUSIA BYŤ STRIKTNE DODRŽIAVANÉ ASEPTICKÉ PODMIENKY, PRETOŽE NEOBSAHUJE ŽIADNU KONZERVAČNÚ LÁTKU.

#### **Riedenie lieku Arsenic trioxide Accord**

Arsenic trioxide Accord sa musí pred podaním nariediť. Je treba použiť plastové vrecká bez PVC. Personál musí byť vyškolený na manipuláciu a riedenie oxidu arzenitého a musí používať vhodné ochranné oblečenie.

Riedenie: opatrne vložte ihlu striekačky cez gumenú zátku do injekčnej liekovky a natiahnite jej celý obsah. Arsenic trioxide Accord musí byť následne okamžite nariedený so 100 až 250 ml injekčného roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %), alebo s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Nepoužitú zvyšky z každej injekčnej liekovky sa musia vhodným spôsobom znehodnotiť. Neodkladajte si žiadne nepoužitú zvyšky na neskoršie podanie.

#### **Použitie lieku Arsenic trioxide Accord**

Iba na jednorazové použitie. Nesmie sa miešať ani súčasne podávať rovnakou infúznou hadičkou s inými liekmi.

Arsenic trioxide Accord sa musí podávať intravenózne v priebehu 1–2 hodín. Ak spozorujete vazomotorické reakcie, dĺžka trvania infúzie sa môže predĺžiť na 4 hodiny. Centrálny žilový katéter nie je potrebný.

Nariedený roztok musí byť číry a bezfarebný. Všetky parenterálne roztoky sa musia pred podávaním vizuálne skontrolovať, či neobsahujú častice alebo či nedošlo k zmene sfarbenia. Liek nepoužívajte, ak obsahuje cudzie častice.

Arsenic trioxide Accord je po nariedení na intravenózny roztok chemicky a fyzikálne stály 168 hodín pri 25 °C a pri ochladení na 2–8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ. Spravidla sa nesmie uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri 2–8 °C, pokiaľ sa však nariedenie neuskutočňuje za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

#### **Správny postup likvidácie**

Všetok nepoužitý liek, všetky predmety, ktoré sa dostali do kontaktu s liekom, a odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.