

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Arsenic trioxide medac 1 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename koncentrato ml yra 1 mg arseno trioksido.

Viename 10 ml flakone yra 10 mg arseno trioksido.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Sterilus, skaidrus, bespalvis vandeninis tirpalas, kuriame nėra dalelių. Tirpalo pH yra 6,0–8,0.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Arsenic trioxide medac skirtas suaugusių pacientų, sergančių:

- pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ūmine promielocitine leukemija (ŪPL) (baltųjų kraujo ląstelių kiekis $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$), derinyje su politransretino rūgštimi (PTRR);
- recidyvuojančia /refrakterine ŪPL (ankstesnis gydymas turėjo būti retinoidais ir chemoterapija), kuriai būdinga t(15; 17) translokacija ir (arba) promielocitinės leukemijos/retino rūgšties alfa receptoriaus (PML/RRR α) genas, remisijai pasiekti ir būklei stabilizuoti.

Arseno trioksido poveikis kitiems ūminės mielogeninės leukemijos porūšiams nėra ištirtas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Arsenic trioxide medac turi būti paskirtas vadovaujant gydytojui, patyrusiam ūminės leukemijos gydyme – ir kuris turi laikytis 4.4 skyriuje nurodytų specialių nuolatinio stebėjimo procedūrų.

Dozavimas

Rekomenduojama skirti tokią pačią dozę suaugusiesiems ir senyvo amžiaus pacientams.

Pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ŪPL

Ivadinio gydymo planas

0,15 mg/kg Arsenic trioxide medac dozė turi būti leidžiama į veną kartą per parą, kasdien, kol pasiekama visiška remisija (VR). Jei per 60 dienų VR neįvyksta, gydymas turi būti nutrauktas.

Stiprinančiojo gydymo planas

0,15 mg/kg Arsenic trioxide medac dozė turi būti leidžiama į veną kartą per parą, 5 dienas per savaitę. Gydymą reikia tęsti 4 savaites vartojant vaistinį preparatą ir 4 savaites jo nevartojant, iš viso 4 ciklus.

Recidyvuojanti / refrakterinė ŪPL

Ivadinio gydymo planas

Pastovi 0,15 mg/kg Arsenic trioxide medac dozė turi būti leidžiama į veną kartą per dieną, kasdien, kol pasiekama VR (mažiau nei 5 % blastų kaulų čiulpų ląstelėse, nesimatant leukeminių ląstelių). Jei per 50 dienų VR neįvyksta, gydymas turi būti nutrauktas.

Stiprinančiojo gydymo planas

Stiprinantysis gydymas turi būti pradėtas praėjus 3–4 savaitėms po įvadinio gydymo etapo. 0,15 mg/kg Arsenic trioxide medac dozė per dieną leidžiama į veną 5 dienas iš eilės darant 2 dienų pertrauką. Iš viso skiriamos 25 dozės 5 savaites.

Dozės atidėjimas, pakeitimas ir atnaujinimas

Gydymas Arsenic trioxide medac turi būti laikinai sustabdytas bet kuriuo metu, nelaukiant numatyto gydymo kurso pabaigos, pastebėjus trečiosios ar didesnės klasės intoksikaciją pagal Nacionalinio vėžio instituto bendruosius toksiškumo kriterijus (BTK) ir nusprendus, kad tai gali būti susiję su gydymu Arsenic trioxide medac. Pacientams, kuriems pasireiškia šios, kaip manoma, su gydymu Arsenic trioxide medac susijusios reakcijos, gydymą galima atnaujinti tik visiškai išnykus intoksikacijos požymiams ar nukrypimams, dėl kurių buvo nutrauktas gydymas, sugrįžus į pradinę būklę. Tokiais atvejais gydymą galima tęsti skiriant 50 % anksčiau vartotos vaistinio preparato dozės. Jei atnaujinus gydymą ir skiriant sumažintą dozę intoksikacijos požymiai per 7 paras nepasireiškia, galima vėl skirti 100 % ankstesnės paros dozės. Pacientams, kuriems intoksikacija pasikartoja, tolesnį gydymą būtina nutraukti. Dėl elektrokardiogramos (EKG), elektrolitų sutrikimų ir toksinio poveikio kepenims žr. 4.4 skyrių.

Ypatingosios populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Kadangi apie vaistinio preparato vartojimą visose pacientų, sergančių įvairaus sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, grupėse duomenų nėra ir gydymo Arsenic trioxide medac metu gali pasireikšti toksinis poveikis kepenims, pacientams, sergantiems kepenų funkcijos sutrikimu, Arsenic trioxide medac reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Kadangi apie vaistinio preparato vartojimą visose pacientų, sergančių įvairaus sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu, grupėse duomenų nėra, pacientams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu, Arsenic trioxide medac reikia vartoti atsargiai.

Vaikų populiacija

Arsenic trioxide medac saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 17 metų neištirti. Turimi duomenys dėl vartojimo vaikams nuo 5 iki 16 metų pateikiami 5.1 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima. Duomenų apie jaunesnius kaip 5 metų vaikus nėra.

Vartojimo metodas

Arsenic trioxide medac turi būti leidžiamas į veną per 1-2 valandas. Pastebėjus vazomotorinių reakcijų, infuzija gali būti pratęsta iki 4 valandų. Centrinio venos kateterio naudoti nereikia. Pasireiškus ligos simptomams, pacientai turi būti gydomi stacionare siekiant užtikrinti tinkamą jų stebėjimą.

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

ŪPL sergantys pacientai, kurių klinikinė būklė nestabili, yra ypatinga rizikos grupė, kuriai būtinas dažnesnis elektrolitų ir glikemijos stebėjimas, taip pat būtina dažniau atlikti jų hematologinius, kepenų, inkstų ir kraujo krešėjimo tyrimus.

Leukocitų aktyvacijos sindromas (ŪPL diferenciacijos sindromas)

27 % recidyvuojančia / refrakterine ŪPL sergančių pacientų, gydytų arseno trioksidu, buvo simptomų, panašių į sergančių ūmine promielocitine retino rūgšties leukemija (RR-ŪPL) arba ŪPL diferenciacijos sindromu: karščiavimas, dusulys, svorio didėjimas, plaučių infiltratai, skysčio kaupimasis pleuroje ar perikarde, galimas leukocitų skaičiaus kraujyje padidėjimas. Šis sindromas gali būti letalus. Pirmą kartą diagnozuota ŪPL sergantiems pacientams, gydomiems arseno trioksidu ir PTRR, ŪPL diferenciacijos sindromas nustatytas 19 % pacientų, įskaitant 5 sunkius atvejus. Todėl, atsiradus pirmų sindromo požymių (nepaaiškinamam karščiavimui, dusuliui ir (arba) svorio didėjimui, patologinių krūtinės ląstos auskultacijos ar rentgenografinių duomenų pokyčių), privalu laikinai nutraukti gydymą Arsenic trioxide medac ir nedelsiant, neatsižvelgiant į leukocitų skaičių kraujyje, į veną pradėti leisti dideles steroidų dozes (10 mg deksametazono į veną 2 kartus per dieną) ir tai tęsti mažiausiai 3 dienas ar ilgiau, kol požymiai ar simptomai ims nykti. Jei kliniškai pagrįsta ar reikalinga, taip pat rekomenduojama tuo pačiu metu taikyti gydymą diuretikais. Daugumai pacientų nereikia visam laikui nutraukti gydymo Arsenic trioxide medac pradėjus gydyti ŪPL diferenciacijos sindromą. Kai tik sumažėja požymiai ir simptomai, gydymą Arsenic trioxide medac galima tęsti, pirmąsias 7 dienas skiriant 50 % anksčiau vartotos vaistinio preparato dozės. Po to, jei ankstesnis toksinis poveikis nesunkėja, galima skirti visą Arsenic trioxide medac dozę. Jei vėl pasireiškia simptomai, Arsenic trioxide medac dozę reikia sumažinti iki ankstesnės dozės. Siekiant išvengti ŪPL diferenciacijos sindromo įvadinio gydymo metu, ŪPL sergantiems pacientams galima skirti prednizono (0,5 mg/kg kūno svorio per parą viso įvadinio gydymo metu) nuo 1-osios Arsenic trioxide medac vartojimo dienos iki įvadinio gydymo pabaigos. Skiriant steroidus nerekomenduojama papildomai skirti chemoterapijos, nes patirties gydant Arsenic trioxide medac sukeltą leukocitų aktyvacijos sindromą kartu steroidais ir chemoterapija nėra. Duomenys, gauti vaistinių preparatų patiekus į rinką rodo, kad panašūs sindromai gali pasireikšti pacientams sergantiems kitomis piktybinėmis ligomis. Nuolatinis tokių pacientų stebėjimas turi būti toks, kaip nurodyta aukščiau.

EKG pokyčiai

Arseno trioksidas gali sukelti QT intervalo pailgėjimą ir visišką atrioventrikulinę blokadą. Pailgėjus QT, gali kilti ir mirtinai pavojinga skilvelinė *torsade de pointes* pobūdžio aritmija. Jei anksčiau buvo gydoma antracikliniais, rizika QT pailgėti didėja. *Torsade de pointes* rizika priklauso nuo to, kiek pailgėja QT, ar kartu leidžiami QT intervalą prailginantys vaistiniai preparatai (tokie kaip I ir III klasės antiaritminiai vaistiniai preparatai (pvz. chinidinas, amiodaronas, sotalolis, dofetilidas), antipsichotikai (pvz., tiordazinas), antidepresantai (pvz., amitriptilinas), kai kurie makrolidai (pvz., eritromicinas), kai kurie antihistamininiai vaistiniai preparatai (pvz., terfīnadinai ir astemizolis), chinolono antibiotikai (pvz., sparfloksacinai) ir kiti QT intervalą prailginantys vaistiniai preparatai (pvz., cisapridas)), taip pat nuo *torsade de pointes* ligos istorijos, išankstinio QT intervalo pailgėjimo, užsitęsusių širdies nepakankamumo, diuretikų, šalinančių iš organizmo kalį, amfotericino B vartojimo ar kitų aplinkybių, sukeliančių hipokalemiją ar hipomagnezemiją. Klinikiniai tyrimai parodė, kad 40 % visų arseno trioksidu gydytų recidyvuojančia / refrakterine ŪPL sergančių pacientų koreguotasis QT (QTc) intervalas pailgėjo mažiausiai vieną kartą ir siekė daugiau nei 500 ms. Po arseno trioksido infuzijos QTc intervalas pailgėdavo laikotarpyje tarp 1-os ir 5-tos savaitės, o po 8 savaitių po arseno trioksido infuzijos grįždavo į pradinį lygį. Vienam pacientui (kuriam vienu metu buvo skiriami ir įvairūs vaistiniai preparatai, iš jų amfotericinas B), įvadinio kurso metu, gydant pakartotinį ŪPL arseno trioksidu, pasireiškė besimptomis *torsades de pointes*. 15,6 % pirmą kartą diagnozuota ŪPL sergančių pacientų nustatytas pailgėjęs QTc intervalas vartojant arseno trioksidą kartu su PTRR (žr. 4.8 skyrių). Vienam pacientui, sergančiam pirmą kartą diagnozuota ŪPL, įvadinis gydymas buvo nutrauktas dėl labai pailgėjusio QTc intervalo ir elektrolitų pokyčių įvadinio gydymo 3-iają dieną.

EKG ir elektrolitų stebėjimo rekomendacijos

Prieš pradėdant gydyti Arsenic trioxide medac, reikia atlikti dvylikos derivacijų EKG, serumo elektrolitų (kalio, kalcio ir magnio) tyrimus, nustatyti kreatinino kiekį, pašalinti buvusius elektrolitų pokyčius ir, jeigu galima, nutraukti QT intervalą prailginančių vaistinių preparatų vartojimą. Pacientų, kuriems yra QTc intervalo pailgėjimo ar *torsades de pointes* rizika, širdies veikla turi būti nuolat stebima (EKG). Jei QTc intervalas yra ilgesnis kaip 500 ms, privalu imtis visų intervalo atkūrimo priemonių ir pakartotinai pamatuoti QTc ir, jei įmanoma, pasitarti su specialistu, prieš priimant sprendimą skirti preparatą Arsenic trioxide medac. Gydant Arsenic trioxide medac, kalio koncentracija turi būti didesnė nei 4 mEq/l, o magnio koncentracija – didesnė nei 1,8 mg/dl. Pacientus, kurių absoliutus QT intervalo dydis siekia daugiau kaip 500 ms, būtina pakartotinai iširti ir nedelsiant imtis veiksmų rizikos veiksniams sumažinti, įvertinant tolesnio gydymo Arsenic trioxide medac arba jo nutraukimo pranašumus ir trūkumus. Pacientą, kuris alpsta ir kurio širdies ritmas greitėja ar sutrinka, privalu guldyti į ligoninę ir nuolat stebėti, įvertinti serumo elektrolitus, gydymą Arsenic trioxide medac laikinai nutraukti, kol QTc intervalas sutrumpėja iki mažesnio nei 460 ms, elektrolitų pokyčiai dingsta, pacientas nustoja alpti ir normalizuojasi širdies ritmas. Sugrįžus į pradinę būklę, gydymą galima tęsti skiriant 50 % anksčiau vartotos vaistinio preparato paros dozės. Jei per 7 dienas nuo gydymo, skiriant sumažintą dozę, pradžios QTc intervalas daugiau nepailgėjo, antrą savaitę gydymą Arsenic trioxide medac galima tęsti vartojant 0,11 mg/kg kūno svorio per parą. Jei QTc intervalas nebeilgėja, paros dozę galima vėl padidinti iki 100 % pradinės dozės. Nėra duomenų apie arseno trioksido įtaką QTc intervalo pokyčiams atliekant infuziją. EKG turi būti daroma 2 kartus per savaitę, o nestabilios klinikinės būklės pacientams – gerokai dažniau, skiriant ir įvadinį, ir stiprinantįjį gydymą.

Toksinis poveikis kepenims (3 ar didesnio laipsnio)

Įvadinio arba stiprinančiojo gydymo metu, skiriant arseno trioksidą kartu su PTRR, 63,2 % pacientų, kuriems pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ŪPL, pasireiškė 3 ar 4 laipsnio toksinis poveikis kepenims (žr. 4.8 skyrių). Vis dėlto laikinai nutraukus arseno trioksido, PTRR ar abiejų vartojimą, toksinis poveikis praėjo. Pastebėjus 3 ar didesnio laipsnio toksinį poveikį kepenims pagal BTK, gydymą Arsenic trioxide medac reikia nutraukti bet kuriuo metu, nelaukiant terapinio kurso pabaigos. Kai tik bilirubino ir (arba) SGOT ir (arba) šarminės fosfatazės kiekis sumažėja ir nebesiekia ribos, 4 kartus viršijančios viršutinę normos ribą, gydymą Arsenic trioxide medac reikia tęsti, pirmąsias 7 dienas skiriant 50 % anksčiau vartotos vaistinio preparato dozės. Po to, jei ankstesnis toksinis poveikis nesunkėja, galima skirti visą Arsenic trioxide medac dozę. Jei vėl pasireiškia toksinis poveikis kepenims, Arsenic trioxide medac vartojimą reikia nutraukti visam laikui.

Dozės atidėjimas ir pakeitimas

Gydymą Arsenic trioxide medac reikia laikinai nutraukti bet kuriuo metu, nelaukiant terapinio kurso pabaigos, pastebėjus trečiosios ar didesnės klasės intoksikaciją pagal Nacionalinio vėžio instituto BTK ir nusprendus, kad tai gali būti susiję su gydymu Arsenic trioxide medac (žr. 4.2 skyrių).

Laboratoriniai tyrimai

Elektrolitų ir glikemijos parodymai, taip pat hematologiniai, kepenų, inkstų ir koaguliacijos tyrimų rezultatai turi būti stebimi mažiausiai 2 kartus per savaitę, ir dažniau, jei pacientas yra nepastovios klinikinės būklės įvadinio gydymo metu ir mažiausiai kartą per savaitę, stiprinančiojo gydymo metu.

Sutrikusi inkstų funkcija

Kadangi apie vaistinio preparato skyrimą visose pacientų, sergančių įvairaus sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu, grupėse duomenų nėra, pacientams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu, Arsenic trioxide medac reikia skirti atsargiai. Vaistinio preparato vartojimo pacientams, turintiems sunkų inkstų funkcijos sutrikimą, patirties nepakanka nustatyti, ar reikia koreguoti dozę. Arsenic trioxide medac skyrimo dializuojamiems pacientams tyrimų neatlikta.

Sutrikusi kepenų funkcija

Kadangi apie vaistinio preparato skyrimą visose kepenų funkcijos sutrikimo grupėse duomenų nėra ir gydymo arseno trioksidu metu gali pasireikšti toksinis poveikis kepenims, pacientams, sergantiems kepenų funkcijos sutrikimu, Arsenic trioxide medac, reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 skyrių apie toksinį poveikį kepenims ir 4.8 skyrių). Vaistinio preparato vartojimo pacientams, turintiems sunkių kepenų funkcijos sutrikimą, patirties nepakanka nustatyti, ar reikia koreguoti dozę.

Senyvo amžiaus žmonės

Klinikinių tyrimų duomenų apie Arsenic trioxide medac vartojimą senyvo amžiaus pacientams yra maži. Vaistinis preparatas šiems pacientams turi būti skiriamas atsargiai.

Hiperleukocitozė

Vartojant arseno trioksidą, kai kurių recidyvuojančių / refrakterine ŪPL sergančių pacientų kraujyje išsivysto hiperleukocitozė ($\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$). Atrodo, kad sąryšio tarp pradinio baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus ir hiperleukocitozės išsivystymo, taip pat sąsajos tarp pradinio ir didžiausio baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus nėra. Hiperleukocitozė niekada nebuvo papildomai gydoma chemoterapija, ji pranykdavo toliau gydant arseno trioksidu. Stiprinančiojo gydymo etape, baltųjų kraujo kūnelių skaičius pacientų kraujyje buvo mažesnis nei pradinio gydymo etape ir siekė $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$, išskyrus vieną pacientą, kurio kraujyje rasta $22 \times 10^3/\mu\text{l}$ leukocitų. Dvidešimties recidyvuojančių / refrakterine ŪPL sergančių pacientų (t. y. 50 %) kraujyje nustatytas leukocitų skaičiaus padidėjimas, tačiau visų pacientų kraujyje leukocitų skaičius mažėjo ar normalizavosi įvykus kaulų čiulpų remisijai, ir jiems nereikėjo skirti citotoksinės chemoterapijos ir leukoferezės. 35 iš 74 (47 %) pacientų, kuriems pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ŪPL, įvadinio gydymo metu pasireiškė leukocitozė (žr. 4.8 skyrių). Vis dėlto visi atvejai buvo sėkmingai išgydyti hidroksikarbamidu.

Pirmą kartą diagnozuota ir recidyvuojančių / refrakterine ŪPL sergantiems pacientams, kuriems pradėjus gydymą pasireiškia ilgalaikė leukocitozė, reikia skirti hidroksikarbamidą. Reikia toliau vartoti nurodytą hidroksikarbamido dozę, kad būtų išlaikomas $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ baltųjų kraujo ląstelių kiekis, ir po to ją palaipsniui mažinti.

1 lentelė. Rekomendacija dėl hidroksikarbamido skyrimo

WBC	Hidroksikarbamidas
$10-50 \times 10^3/\mu\text{l}$	500 mg keturis kartus per parą
$> 50 \times 10^3/\mu\text{l}$	1 000 mg keturis kartus per parą

Antrų pirminių piktybinių navikų atsiradimas

Veiklioji Arsenic trioxide medac medžiaga arseno trioksidas yra žmogaus kancerogenas. Stebėkite, ar pacientams neatsiranda antrų pirminių piktybinių navikų.

Encefalopatija

Gydant arseno trioksidu, nustatyti encefalopatijos atvejai. *Wernicke* encefalopatija po gydymo arseno trioksidu nustatyta pacientams, kuriems buvo vitamino B1 stoka. Reikia atidžiai stebėti, ar po gydymo arseno trioksidu pacientams, kuriems yra vitamino B1 stokos rizika, nepasireiškia encefalopatijos požymių ir simptomų. Kai kuriais atvejais pacientai pasveiko pavartoję B1 papildų.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Oficialiai farmakokinetinė Arsenic trioxide medac ir kitų vaistinių preparatų sąveika nebuvo vertinta.

Vaistiniai preparatai, kurie sukelia QT/QTc intervalo pailgėjimą, hipokalemiją ar hipomagnezemiją

Gydymo arseno trioksidu metu tikėtinas QT/QTc intervalo pailgėjimas, taip pat nustatytas *torsade de pointes* pasireiškimas bei visiška širdies blokada. Pacientams, kurie vartoja ar vartojo vaistinius preparatus, galinčius sukelti hipokalemiją ar hipomagnezemiją, tokius kaip diuretikai ar amfotericinas B, kyla didesnė *torsade de pointes* atsiradimo rizika. Arsenic trioxide medac patariama atsargiai skirti tiems pacientams, kurie vartoja vaistinius preparatus, galinčius sukelti QT/QTc intervalo pailgėjimą, pavyzdžiui, makrolidinius antibiotikus, antipsichotiką tioridaziną, arba vaistinius preparatus, galinčius sukelti hipokalemiją ar hipomagnezemiją. Papildoma informacija apie QT intervalą prailginančius vaistinius preparatus yra pateikta 4.4 skyriuje.

Vaistiniai preparatai, kurie sukelia toksinį poveikį kepenims

Gydymo arseno trioksidu metu gali pasireikšti toksinis poveikis kepenims, kartu su kitais toksinį poveikį kepenims sukeliančiais vaistiniais preparatais Arsenic trioxide medac reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Kiti antileukeminiai vaistiniai preparatai

Arsenic trioxide medac poveikis kitų antileukeminių vaistinių preparatų veiksmingumui nėra žinomas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys ir vyrai turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Arsenic trioxide medac metu.

Nėštumas

Tyrimų su gyvūnais metu pastebėtas arseno trioksido embriotoksinis ir teratogeninis poveikis (žr. 5.3 skyrių). Nėra jokių duomenų apie Arsenic trioxide medac vartojimą nėštumo metu. Šį vaistinį preparatą vartodama nėštumo metu ar vartodama vaistinį preparatą tapusi nėščia pacientė turi būti įspėta apie galimą žalingą poveikį vaisiui.

Žindymas

Arsenas išsiskiria į motinos pieną. Dėl galimų nepageidaujamų reakcijų žindomiems vaikams, prieš pradėdant vartoti Arsenic trioxide medac ir jį vartojant žindymą būtina nutraukti.

Vaisingumas

Klinikinių arba ikiklinikinių vaisingumo tyrimų su Arsenic trioxide medac nebuvo atlikta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Arsenic trioxide medac gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

37 % recidyvuojančia / refrakterine ŪPL sergančių pacientų, dalyvavusių klinikiniuose tyrimuose, patyrė susijusias 3 ir 4 klasės pagal Bendruosius toksiškumo kriterijus nepageidaujamas reakcijas. Dažniausiai buvo nurodoma: hiperglikemija, hipokalemija, neutropenija ir padidėjęs alanininės aminotransferazės (ALT) kiekis. Hematologiniai tyrimai parodė, kad 50 % recidyvuojančia / refrakterine ŪPL sergančių pacientų kraujyje pasireiškė leukocitozė.

Recidyvuojančia / refrakterine ŪPL sergantys pacientai dažnai (apie 1-10 %) patyrė sunkių nepageidaujamų reakcijų. Tarp šių sunkių nepageidaujamų reakcijų, susijusių su arseno trioksidu, yra ŪPL diferenciacijos sindromas (3), leukocitozė (3), pailgėjęs QT intervalas (4, 1 įskaitant *torsade de pointes*), prieširdžių virpėjimas ir (arba) prieširdžių plazdėjimas (1), hiperglikemija (2), taip pat įvairios sunkios nepageidaujamos reakcijos, susijusios su hemoragija, infekcija, skausmu, viduriavimu, pykinimu.

Bendrai, tolesnio gydymo metu nepageidaujamų reiškinių mažėja, ir tai, turbūt, lemia sveikatos būklės pagerėjimas recidyvuojančia / refrakterine ŪPL sergantiems pacientams. Pacientų organizmo intoksikacija tapdavo mažesne, taikant stiprinantį ir palaikomąjį gydymą negu įvadinio gydymo metu. Šitaip, turbūt, atsitinka dėl įvairių nepageidaujamų reiškinių ankstyvuojančio ligos gydymo periodu ir dėl daugybės įvairiausių vaistinių preparatų jos simptomams ir liguistumui sumažinti.

Atliekant 3 fazės, daugiacentrį, ne mažesnio veiksmingumo tyrimą, kuriuo buvo lyginamas gydymas PTRR kartu su chemoterapija ir PTRR kartu su arseno trioksidu pacientams, kuriems pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ŪPL (tyrimas APL0406; taip pat žr. 5.1 skyrių), arseno trioksidu gydomiems pacientams nustatytos sunkios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant toksinį poveikį kepenims, trombocitopeniją, neutropeniją ir QTc intervalo pailgėjimą.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Apie toliau pateiktus nepageidaujamus poveikius duomenys gauti iš tyrimo APL0406, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems pirmą kartą diagnozuota ŪPL, ir iš klinikinių tyrimų ir (arba) vaistiniame preparate esant rinkoje recidyvuojančia/refrakterine ŪPL sergantiems pacientams. Toliau 2 lentelėje nurodytas nepageidaujamas poveikis pagal *MedDRA* organų sistemų klases ir dažnį, stebėtą klinikiniuose tyrimuose, kurių metu arseno trioksidas buvo skiriamas 52 pacientams, sergantiems gydymui nepasiduodančia / recidyvuojančia ŪPL. Dažnis apibūdinamas kaip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje grupėje, suskirstytoje pagal dažnumą, nepageidaujami poveikiai pateikti pagal jų sunkumo pobūdį, mažėjančia tvarka

2 lentelė

	Visos klasės	≥ 3 klasė
Infekcijos ir infestacijos		
<i>Herpes zoster</i>	Dažni	Dažnis nežinomas
Sepsis	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Pneumonija	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Mažakraujystė	Dažni	Dažnis nežinomas
Febrili neutropenija	Dažni	Dažni
Leukocitozė	Dažni	Dažni
Neutropenija	Dažni	Dažni
Pancitopenija	Dažni	Dažni
Trombocitopenija	Dažni	Dažni
Leukopenija	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Limfopenija	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Hiperglikemija	Labai dažni	Labai dažni
Hipokalemija	Labai dažni	Labai dažni

Hipomagnezemija	Labai dažni	Dažni
Hipermagnezemija	Dažni	Dažnis nežinomas
Hipernatremija	Dažni	Dažni
Ketoacidozė	Dažni	Dažni
Dehidratacija	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Skysčių susilaikymas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Psichikos sutrikimai		
Sumišimo būklė	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai		
Galvos svaigimas	Labai dažni	Dažnis nežinomas
Parestezija	Labai dažni	Dažni
Galvos skausmas	Labai dažni	Dažnis nežinomas
Traukuliai	Dažni	Dažnis nežinomas
Encefalopatija, <i>Wernicke</i> encefalopatija	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Akių sutrikimai		
Neryškus matymas	Dažni	Dažnis nežinomas
Širdies sutrikimai		
Tachikardija	Labai dažni	Dažni
Skysčio kaupimasis perikarde	Dažni	Dažni
Skilvelinės ekstrasistolės	Dažni	Dažnis nežinomas
Širdies nepakankamumas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Skilvelinė tachikardija	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Kraujagyslių sutrikimai		
Hipotenzija	Dažni	Dažnis nežinomas
Vaskulitas	Dažni	Dažni
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Diferenciacijos sindromas	Labai dažni	Labai dažni
Dusulys	Labai dažni	Dažni
Hipoksija	Dažni	Dažni
Skystis pleuros ertmėje	Dažni	Dažni
Pleuritinis skausmas	Dažni	Dažni
Kraujosrūvos į plaučių alveoles	Dažni	Dažni
Pneumonitas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai		
Vėmimas	Labai dažni	Dažnis nežinomas
Viduriavimas	Labai dažni	Dažni
Pykinimas	Labai dažni	Dažnis nežinomas
Pilvo skausmas	Dažni	Dažni
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Niežulys	Labai dažni	Dažnis nežinomas
Bėrimas	Labai dažni	Dažnis nežinomas
Eritema	Dažni	Dažni
Veido paburkimas	Dažni	Dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
Raumenų skausmas	Labai dažni	Dažni
Šnarių skausmas	Dažni	Dažni
Kaulų skausmas	Dažni	Dažni
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		
Inkstų nepakankamumas	Dažni	Dažnis nežinomas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Pireksija	Labai dažni	Dažni
Skausmas	Labai dažni	Dažni
Nuovargis	Labai dažni	Dažnis nežinomas
Paburkimas	Labai dažni	Dažnis nežinomas
Skausmas krūtinėje	Dažni	Dažni
Šaltkrėtis	Dažni	Dažnis nežinomas

Tyrimai		
Alanininės aminotferazės padidėjimas	Labai dažni	Dažni
Asparagininės aminotferazės padidėjimas	Labai dažni	Dažni
QT segmento elektrokardiogramoje pailgėjimas	Labai dažni	Dažni
Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas	Dažni	Dažnis nežinomas
Hiperbilirubinemija	Dažni	Dažni
Kūno masės padidėjimas	Dažni	Dažnis nežinomas
Gama gliutamiltferazės koncentracijos padidėjimas*	Dažnis nežinomas*	Dažnis nežinomas*

*CALGB tyrime C9710 buvo pranešta apie du ≥ 3 laipsnio padidėjusios GGT koncentracijos atvejus tarp 200 pacientų, kuriems buvo skiriamas stiprinančiojo gydymo arseno trioksidu ciklas (1 ciklas ir 2 ciklas), palyginti su nė vienu atveju kontrolinėje grupėje.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Diferenciacijos sindromas

Atliekant recidyvuojančios ŪPL gydymo arseno trioksidu tyrimą, 14 iš 52 pacientų pasireiškė vienas ar daugiau ŪPL diferenciacijos sindromo simptomų, pasireiškiančių karščiavimu, dusuliu, svorio padidėjimu, plaučių infiltratais ir skysčio kaupimusi pleuroje ar perikarde, galimu leukocitų skaičiaus padidėjimu kraujyje (žr. 4.4 skyrių). Įvadinio gydymo metu 27 pacientams nustatyta leukocitozė (leukocitų $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$), keturiems iš jų ji siekė daugiau kaip $100\,000/\mu\text{l}$. Pradinio leukocitų skaičiaus ir leukocitozės išsivystymo sąsajos nenustatyta, o stiprinančiojo gydymo metu leukocitų skaičius nebebuvo toks didelis. Atliekant tyrimą, leukocitozė nebuvo gydyta chemoterapiniais vaistiniais preparatais. Vaistiniai preparatai, skiriami leukocitų skaičiui kraujyje mažinti, dažnai padidina su leukocitoze siejamą organizmo intoksikaciją, todėl joks standartinis sprendimas nepasirodė veiksmingas. Vienas pacientas, gydytas pagal labdaros programą, mirė nuo leukocitozės sukulto smegenų infarkto skyrus gydymą chemoterapiniais vaistiniais preparatais siekiant sumažinti leukocitų skaičių kraujyje. Todėl rekomenduojama toliau stebėti pacientą, o intervencija galima tik išimtiniais atvejais.

Pagrindiniuose recidyvuojančios ŪPL tyrimuose mirtingumas dėl hemoragijos, sukeltos diseminuotos intravaskulinės koaguliacijos, buvo labai dažnas ($> 10\%$), kas atitinka ir literatūroje pateiktus pirmalaikio mirtingumo statistikos rezultatus.

Diferenciacijos sindromas nustatytas 19 % pacientų, kuriems pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ŪPL, įskaitant 5 sunkius atvejus.

Vaistinių preparatų pateikus į rinką, arseno trioksidu gydant ne ŪPL, o kitus piktybinius navikus, taip pat nustatytas diferenciacijos sindromas, pvz., retino rūgšties sindromas.

Pailgėjęs QT intervalas

Dėl arseno trioksido gali pailgėti QT intervalas (žr. 4.4 skyrių). Pailgėjus QT gali kilti ir mirtinai pavojinga skilvelinė *torsade de pointes* pobūdžio aritmija. *Torsade de pointes* rizika priklauso nuo to, kiek pailgėja QT, ar kartu skiriami QT prailginantys vaistiniai preparatai, taip pat nuo *torsade de pointes* ligos istorijos, išankstinio QT intervalo pailgėjimo, užsitęsusių širdies nepakankamumo, kalį iš organizmo šalinančių diuretikų vartojimo ar dėl kitų aplinkybių, sukeliančių hipokalemiją ar hipomagnezemiją. Vienai pacientei (kuriai vienu metu buvo skiriami keli vaistiniai preparatai, iš jų amfotericinas B) įvadinio gydymo kurso metu, gydant recidyvavusią ŪPL arseno trioksidu, pasireiškė besimptomis *torsade de pointes*. Jai toliau skiriant stiprinantįjį gydymą akivaizdus QT pailgėjimo nebuvo stebėta.

Pailgėjęs QT intervalas nustatytas 15,6 % pacientų, kuriems pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ŪPL. Vienam pacientui įvadinis gydymas buvo nutrauktas dėl labai pailgėjusio QTc intervalo ir elektrolitų pokyčių 3-iąją dieną.

Periferinė neuropatija

Periferinė neuropatija, pasireiškianti parestezija (dizestezija), yra dažnas ir gerai žinomas aplinkoje esančio arseno poveikio požymis. Šiai nepageidaujamai reakcijai pasireiškus, tik dviejų recidyvuojančia / refrakterine ŪPL sergančių pacientų gydymas buvo anksti nutrauktas, o vienas pacientas buvo toliau gydomas arseno trioksidu pagal atliekamo tyrimo protokolą. 44 % recidyvuojančia / refrakterine ŪPL sergančių pacientų patyrė simptomų, kurie galėjo būti susiję su neuropatija; dauguma jų nebuvo labai ryškūs ir išnyko, nutraukus arseno trioksido vartojimą.

Toksinis poveikis kepenims (3-4 laipsnio)

Įvadinio arba stiprinančiojo gydymo metu, skiriant arseno trioksidą kartu su PTRR, 63,2 % pacientų, kuriems pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ŪPL, pasireiškė 3 ar 4 laipsnio toksinis poveikis kepenims. Vis dėlto, laikinai nutraukus arseno trioksido, PTRR ar abiejų vartojimą, toksinis poveikis praėjo (žr. 4.4 skyrių).

Hematologinis toksinis poveikis ir toksinis poveikis virškinimo traktui

Pacientams, kuriems pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ŪPL, pasireiškė 3-4 laipsnio neutropenija ir 3 arba 4 laipsnio trombocitopenija, tačiau šie reiškiniai 2,2 karto rečiau pastebėti pacientams, gydomiems arseno trioksidu kartu su PTRR, nei pacientams, gydomiems PTRR + chemoterapija.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pasireiškus sunkios ūminės arseno intoksikacijos simptomams (pvz. traukuliams, raumenų silpnumui ir sąmonės sutrikimui), Arsenic trioxide medac vartojimą būtina nutraukti ir gydyti chelatus sudarančiu penicilaminu, iki 1 g per parą doze. Gydymo penicilaminu trukmė turi būti nustatoma pagal arseno kiekį šlapime. Pacientams kurie negali vartoti geriamų vaistinių preparatų, į raumenis leidžiama 3 mg/kg dimerkaprolo dozė kas 4 valandas, kol išnyksta kurios nors gyvybei grėsmingos intoksikacijos požymiai. Po to galima skirti penicilamino ≤ 1 g dozę per parą. Esant koagulopatijai, skiriamas kompleksus sudarantis preparatas Dimercaptosuccinic Acid Succimer (DCI) 10 mg/kg arba 350 mg/m² dozė kas 8 valandas 5 dienas, o vėliau rekomenduojama vartoti kas 12 valandų dar 2 savaites. Pacientams su sunkiu ūminiu arseno perdozavimu reikėtų apsvarstyti dializės galimybę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti antineoplastiniai preparatai, ATC kodas – L01XX27

Veikimo mechanizmas

Arsenic trioxide medac veikimo mechanizmas nėra visiškai aiškus. Arseno trioksidas sukelia morfologinių pokyčių ir dezoksiribonukleininės rūgšties (DNR) fragmentaciją, būdingą NB4 žmogaus

promielocitinės leukemijos ląstelių apoptozei *in vitro*. Arseno trioksidas taip pat pažeidžia PML/RAR α baltymo jungimąsi arba sukelia jo degradaciją.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Pacientai, kuriems pirmą kartą diagnozuota rizikos nekelianti ŪPL

Arsenic trioxide medac iširtas 77 pacientams, kuriems pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ŪPL, atliekant kontroliuojamą, atsitiktinių imčių, ne mažesnio veiksmingumo 3 fazės klinikinį tyrimą, kuriuo buvo lyginamas arseno trioksido, skiriamo kartu su politransretino rūgštimi (PTRR), ir PTRR + chemoterapijos (pvz., idarubicino ir mitoksantrono) veiksmingumas ir saugumas (tyrimas APL0406). Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems pirmą kartą diagnozuota ŪPL, patvirtinta pagal t(15; 17) buvimą arba ŪML/RAR α pagal RT-PCR arba ŪML branduolių pasiskirstymą mikro taškeliais leukeminėse ląstelėse. Duomenų apie pacientus, kuriems buvo variantų translokacijos, pvz., t(11;17) (PLZF/RAR α), nėra. Pacientai, kuriems nustatytos reikšmingos aritmijos, EKG pokyčiai (įgimtas ilgo QT intervalo sindromas, buvusi arba esama reikšminga skilvelių arba prieširdžių tachiaritmija, kliniškai reikšminga ramybės būsenos bradikardija (< 50 tvinksnų per minutę), QTc > 450 ms per atranką užrašant EKG, dešinės Hiso pluošto kojytės blokada ir kairės Hiso pluošto kojytės priekinės šakos blokada, bifascikulinė blokada) arba neuropatija, į tyrimą įtraukti nebuvo. Gydomo PTRR + arseno trioksido grupės pacientams per parą buvo skiriama gerti 45 mg/m² PTRR ir leisti į veną 0,15 mg/kg arseno trioksido iki visiškos remisijos. Stiprinančiojo gydymo metu buvo skiriama ta pati PTRR dozė 2 savaites vartoti ir 2 savaites nevartoti, iš viso 7 kursus, ir ta pati arseno trioksido dozė 5 dienas per savaitę 4 savaites vartoti ir 4 savaites nevartoti, iš viso 4 kursus. Gydomo PTRR + chemoterapijos grupės pacientams buvo skiriama leisti į veną 12 mg/m² idarubicino 2, 4, 6 bei 8 dienomis ir gerti 45 mg/m² per parą PTRR iki visiškos remisijos. Stiprinančiojo gydymo metu pacientams buvo skiriama 5 mg/m² idarubicino 1-4 dienomis ir 45 mg/m² per parą PTRR 15 dienų, tada į veną buvo leidžiama 10 mg/m² mitoksantrono 1-5 dienomis ir 45 mg/m² per parą PTRR 15 dienų, galiausiai paskirta viena 12 mg/m² idarubicino dozė ir 45 mg/m² per parą PTRR 15 dienų. Kiekvienas stiprinančiojo gydymo kursas buvo pradedamas, hematologinei būklei po ankstesnio kurso grįžus į pradinę būklę, kuri apibrėžiama kaip > 1,5 x 10⁹/l absoliutus neutrofilų skaičius ir > 100 x 10⁹/l trombocitų skaičius. Be to, gydymo PTRR + chemoterapija grupės pacientams iki 2 metų buvo taikomas palaikomasis gydymas, kurį sudarė 50 mg/m² geriamojo 6-merkaptopurino per parą, 15 mg/m² į raumenis leidžiamo metotreksato per savaitę ir 45 mg/m² per parą PTRR 15 dienų kas 3 mėnesius.

Pagrindiniai veiksmingumo rezultatai apibendrinami toliau 3 lentelėje.

3 lentelė

Vertinamoji baigtis	PTRR + arseno trioksidas (n = 77) [%]	PTRR + chemoterapija (n = 79) [%]	Pasikliautinasis intervalas (PI)	P vertė
2 metų išgyvenamumas be nepageidaujamų reiškinių (IBNR)	97	86	95 % PI skirtumas, 2-22 procentiniai punktai	p < 0,001 ne mažesnis veiksmingumas p = 0,02 didesnis PTRR + arseno trioksido veiksmingumas
Visiška hematologinė remisija (VHR)	100	95		p = 0,12

2 metų bendras išgyvenamumas (BI)	99	91		p = 0,02
2 metų išgyvenamumas be ligų (IBL)	97	90		p = 0,11
2 metų bendrasis dažnis be atkryčių (BDBA)	1	6		p = 0,24

ŪPL = ūminė promielocitinė leukemija; PTRR = politransretino rūgštis

Recidyvuojanti / refrakterinė ŪPL

Arseno trioksido poveikis tirtas atliekant du atvirus, vienos grupės nelyginamojo pobūdžio tyrimus, kuriuose dalyvavo 52 ŪPL sergantys ligoniai, kurie anksčiau gydyti antraciklinu ir retinoidais. Vienas klinikinis tyrimas buvo vieno tyrėjo (n = 12), o kitas tyrimas buvo daugiacentris, apimantis devynias institucijas (n = 40). Pirmame tyrime dalyvavusiems pacientams skirta vidutinė 0,16 mg/kg (0,06–0,20 mg/kg) arseno trioksido dozė per parą, o dalyvavusiems daugiacentriame tyrime buvo skiriama pastovi 0,15 mg/kg arseno trioksido dozė per parą. Vaistinis preparatas buvo leidžiamas į veną per 1–2 valandas, kol kaulų čiulpuose nebelikdavo leukeminių ląstelių. Maksimalus gydymo kursas siekė 60 dienų. Pacientams, kuriems buvo pasiekta VR buvo skirtas papildomas stiprinantysis gydymas – 25 arseno trioksido dozės 5 savaites. Stiprinantysis gydymas prasidėjo praėjus 6 savaitėms (tarp 3–8 sav.) po įvadinio gydymo, atliekant vienacentrį tyrimą ir praėjus 4 savaitėms (tarp 3–6 sav.) atliekant daugiacentrį tyrimą. VR laikoma būklė, kai nebeaptinkama leukeminių ląstelių kaulų čiulpuose ir atsistato normalus leukocitų ir trombocitų kiekis kraujyje.

Ligoniams, dalyvavusiems vieno centro tyrime, recidyvai buvo po 1–6 ankstesnių gydymo režimų, o dviem ligoniams liga pasikartojė po kamieninių ląstelių transplantacijos. Daugiacentriame tyrime pacientams recidyvai buvo po 1–4 ankstesnių gydymo režimų, o penkiems – po kamieninių ląstelių transplantacijos. Vidutinis vieno centro tyrime dalyvavusių ligonių amžius – 33 metai (9-75 m.). Vidutinis daugiacentriame tyrime dalyvavusių ligonių amžius – 40 metų (5-73 m.).

Tyrimų rezultatai apibendrinami 4 lentelėje.

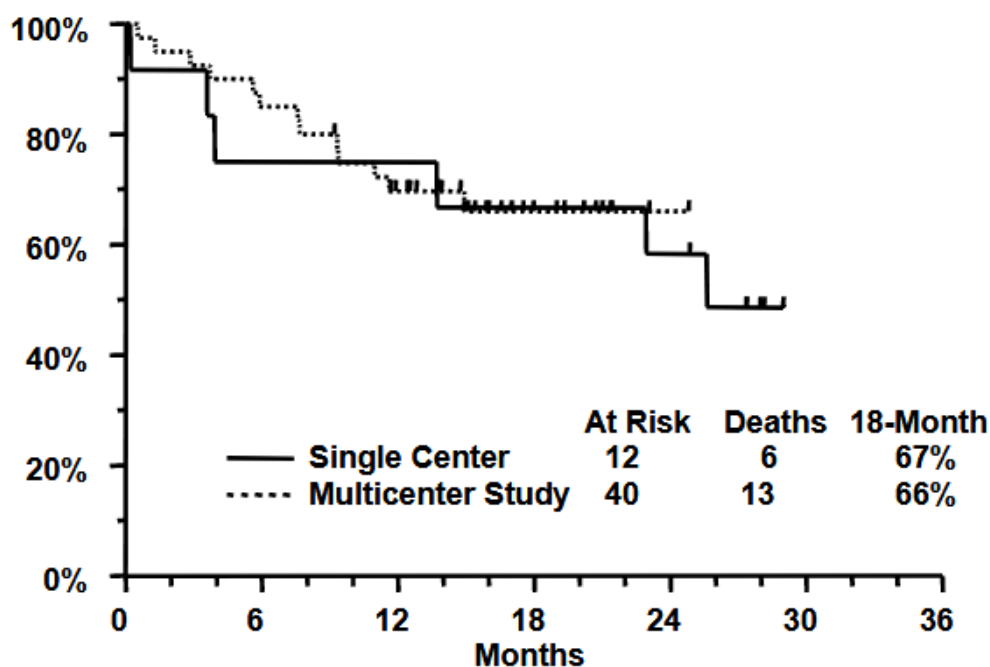
4 lentelė

	Vieno centro tyrimas N=12	Daugiacentris tyrimas N=40
Arseno trioksido dozė mg/kg per parą (mediana, ribos)	0,16 (0,06–0,20)	0,15
Visiška remisija	11 (92 %)	34 (85 %)
Laikas iki kaulų čiulpų remisijos (mediana)	32 dienos	35 dienos
Laikas iki visiškos remisijos (mediana)	54 dienos	59 dienos
18 mėnesių išgyvenimas	67 %	66 %

Vieno centro tyrime dalyvavo du vaikai (< 18 m.), abiejų atveju pasiekta visiška remisija. Daugiacentriame tyrime dalyvavo penki vaikai (< 18 m.), iš jų trys pasiekė visišką remisiją. Nė vienas gydytas vaikas nebuvo jaunesnis nei 5 metų amžiaus.

Baigus stiprinantį gydymą vieno centro tyrime dalyvavusiems septyniems ligoniams ir daugiacentriame tyrime dalyvavusiems aštuoniolikai ligonių skirtas palaikomasis gydymas arseno trioksidu. Trims vienacentriame tyrime ir penkiolikai daugiacentriame tyrime dalyvavusiems ligoniams baigus gydymą arseno trioksidu persodintos kamieninės ląstelės. Pagal Kaplano–Mejerio metodą visiškos remisijos trukmės mediana, atliekant vieno centro tyrimą, yra 14 mėnesių, o atliekant daugiacentrį tyrimą jos nepasiekta. Tolesnis tyrimas parodė, kad šeši iš dvylikos vieno centro tyrime dalyvavusių pacientų išgyveno vidutiniškai 28 mėnesius (25–29 mėn.). Dvidešimt septyni iš

keturiasdešimties daugiacentriame tyrime dalyvavusių pacientų išgyveno vidutiniškai 16 mėnesių (9-25 mėn.). Aštuoniolika mėnesių išgyvenusiųjų statistika pagal Kaplano–Mejerio metodą:



	Rizikos poveikyje	Mirtys	18 mėnesių
Vieno centro tyrimas	12	6	67 %
Daugiacentris tyrimas	40	13	66 %

Mėnesiai

Toliau 5 lentelėje parodytas pasikeitimo į normalų genotipą citogenetinis patvirtinimas ir atvirkštinės transkriptazės-polimerazės grandininė reakcija (AT-PGR) nustatyta PML/RRR alfa konversija į normą.

Citogenetika po arseno trioksido terapijos

5 lentelė

	Vieno centro tyrimas N su VR=11	Daugiacentris tyrimas N su VR=34
Įprastinė citogenetika [t(15; 17)]		
Nėra	8 (73 %)	31 (91 %)
Yra	1 (9 %)	0 %
Nenustatyta	2 (18 %)	3 (9 %)
AT-PGR dėl PML/RRR alfa		
Neigiama	8 (73 %)	27 (79 %)
Teigiama	3 (27 %)	4 (12 %)
Nenustatyta	0	3 (9 %)

Atsakas buvo matomas visose trijose amžiaus grupėse, pradedant nuo 6 ir baigiant 75 metais. Abiejų lyčių pacientų atsako lygis buvo panašus. Arseno trioksido poveikis ŪPL variantui esant t(11; 17) ir t(5; 17) chromosomų translokacijoms nebuvo iširtas.

Vaikų populiacija

Vartojimo vaikams patirtis yra ribota. Iš 7 pacientų iki 18 metų (5–16 metų amžiaus), gydytų rekomenduota 0,15 mg/kg/parą arseno trioksido doze, 5 pacientams pasiektas visiškasis atsakas (žr. 4.2 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Neorganinį liofilizuotos formos arseno trioksidą sudėjus į tirpalą, hidrolizės būdu iškart susidaro arseno rūgštis (As^{III}). As^{III} yra farmakologiškai veikli arseno trioksido forma.

Pasiskirstymas

As^{III} pasiskirstymo tūris (V_d) yra didelis (> 400 l); tai rodo stiprų pasiskirstymą audiniuose ir nežymų rišimąsi su baltymais. V_d taip pat priklauso nuo kūno masės – kuo didesnė kūno masė, tuo didesnis pasiskirstymo tūris. Visas arseno kiekis daugiausia kaupiasi kepenyse, inkstuose ir širdyje; mažiau jo aptinkama plaučiuose, plaukuose ir naguose.

Biotransformacija

Arseno trioksido metabolizmą sudaro veikliosios arseno trioksido formos arseno rūgštis (As^{III}) oksidacija į arseno rūgštį (As^{V}) bei monometilarsono rūgštis (MMA^{V}) ir dimetilarsino rūgštis (DMA^{V}) metiltransferazių atliekamas oksidacinis metilinimas, vykstantis daugiausia kepenyse. Penkiavalentiniai metabolitai MMA^{V} ir DMA^{V} į plazmą patenka lėtai (maždaug 10-24 val. po pirmojo arseno trioksido suvartojimo), bet dėl ilgesnio pusperiodžio po daugiųjų dozių suvartojimo jie kaupiasi labiau, negu As^{III} . Šių metabolitų kaupimosi apimtis priklauso nuo dozavimo režimo. Palyginus su vienkartinėmis dozėmis, suvartojus kartotines dozes kaupimasis padidėjo 1,4-8 kartus. As^{V} plazmoje yra santykinai mažai.

In vitro fermentų tyrimai su žmogaus kepenų mikrosomomis parodė, kad arsenas neturi slopinančio poveikio pagrindiniams citochromo P450 fermento substratams, pvz., 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Medžiagos, kurios yra šių P450 fermentų substratai, neturėtų sąveikauti su Arsenic trioxid medac.

Eliminacija

Maždaug 15 % suvartotos arseno trioksido dozės į šlapimą išsiskiria nepakitusios As^{III} formos. Metilinti As^{III} metabolitai (MMA^{V} ir DMA^{V}) daugiausia išsiskiria į šlapimą. As^{III} koncentracija plazmoje mažėja palyginti su didžiausia koncentracija plazmoje dvejomis fazėmis; vidutinis galinės eliminacijos pusperiodis yra 10–14 valandų. Bendrasis As^{III} klirensas po vienkartinės 7-32 mg dozės (skiriamos kaip 0,15 mg/kg dozė) yra 49 l/h, o inkstų klirensas – 9 l/h. Tirtų dozių diapazone klirensas nuo paciento kūno masės arba nuo suvartotos dozės nepriklausė. Vidutinis nustatytas metabolito MMA^{V} galutinės eliminacijos pusperiodis yra 32 valandos, o metabolito DMA^{V} – 70 valandų.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientų, sergančių lengvu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas 50-80 ml/min.) arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas 30-49 ml/min.), As^{III} klirensas iš plazmos nepakito. Pacientų, sergančių sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas mažesnis nei 30 ml/min.), As^{III} klirensas iš plazmos buvo 40 % mažesnis nei pacientų, kurių inkstų veikla nesutrikusi (žr. 4.4 skyrių).

Nustatyta tendencija, kad MMA^{V} ir DMA^{V} sisteminė ekspozicija didesnė pacientams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu; šio reiškinio klinikinės pasekmės nežinomos, tačiau didesnio toksinio poveikio nepastebėta.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientų, sergančių hepatoceliuline karcinoma ir lengvu arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, farmakokinetiniai duomenys rodo, kad As^{III} arba As^{V} po dukart per savaitę atliekamų

infuzijų nesikaupia. Vertinant pagal dozės koregavimo būdu normalizuotą sritį po kreive (angl. AUC) (mg dozei), aiškios As^{III} , As^V , MMA^V arba DMA^V sisteminės ekspozicijos didėjimo tendencijos dėl silpnėjančios kepenų funkcijos nenustatyta.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Nustatyta, kad skiriant bendrąją vienkartinę dozę nuo 7 mg iki 32 mg (skiriama kaip 0,15 mg/kg kūno svorio dozė), sisteminė ekspozicija (AUC) yra tiesinė. Didžiausioji As^{III} koncentracija plazmoje mažėja dvejomis fazėmis: pirminę staigaus pasiskirstymo fazę keičia lėtesnė galutinio šalinimo fazė. Skiriant 0,15 mg/kg kūno svorio dozę kartą per parą (n = 6) arba dukart per savaitę (n = 3), pastebėtas maždaug dukart didesnis As^{III} kaupimasis, palyginti su viena infuzija. Šis kaupimasis truputį didesnis, negu buvo tikimasi pagal vienkartinės dozės skyrimo rezultatus.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Iš nedaugelio su gyvūnais atliktų arseno trioksido tyrimų, siekiant nustatyti toksinį poveikį reprodukcijai, matyti embriotoksiškumas ir teratogeniškumas (nervinio vamzdelio defektai, anoftalmija ir mikroftalmija), leidžiant 1-10 kartų didesnes už rekomenduotas kliniškes dozes (mg/m^2). Vaisingumo tyrimai su Arsenic trioxid medac nebuvo atlikti. Arseno junginiai sukelia chromosomų aberacijas ir morfologinių pokyčių žinduolių ląstelėse *in vitro* ir *in vivo*. Oficialių arseno trioksido kancerogeninio poveikio tyrimų nebuvo atlikta. Tačiau arseno trioksidas ir kiti neorganiniai arseno junginiai yra pripažinti kaip žmones veikiantys kancerogenai.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio hidroksidas
Vandenilio chlorido rūgštis (skirta pH reguliuoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje, negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

2 metai.

Pirmą kartą atidarius

Atidarytą vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant.

Praskiedus

Patvirtinta, kad paruošto tirpalo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 48 valandas laikant 30 °C temperatūroje ir 72 valandas laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje. Dėl mikrobiologinių priežasčių preparatas turi būti suvartotas nedelsiant. Priešingu atveju už tinkamą vartoti saugojimo laiką ir laikymo sąlygas atsako vartotojas. Įprastai vaistinis preparatas laikomas ne ilgiau kaip 24 valandas, esant 2 °C-8 °C temperatūrai, išskyrus atvejus, kai jis praskiedžiamas vadovaujantis nustatytais aseptikos reikalavimais.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

10 ml koncentrato skaidriame, I tipo stiklo flakone, užkimštame chlorobutilo gumos kamščiu su aliumininiu apšonu ir plastikiniu atverčiamuoju gaubteliu. Kiekvienoje pakuotėje yra 10 flakonų.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Arsenic trioxide medac paruošimas

Aseptikos taisyklių turi būti griežtai laikomasi visą Arsenic trioxide medac ruošimo laiką, nes jo sudėtyje nėra konservantų.

Ištrauktas iš flakono Arsenic trioxide medac iš karto turi būti praskiedžiamas 100–250 ml gliukozės 50 mg/ml (5 %) injekciniu tirpalu arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.

Arsenic trioxide medac negalima maišyti ar leisti su kitais vaistiniais preparatais vienu metu toje pačioje intraveninėje sistemoje.

Praskiestas tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis. Visus parenteriniu būdu vartojamus tirpalus prieš suleidžiant būtina apžiūrėti, ar nėra neištirpusių dalelių ar spalvos pokyčių. Aptikus pašalinių netirpių dalelių, preparato vartoti negalima.

Tinkamo tvarkymo procedūra

Arsenic trioxide medac skirtas tik vienkartiniam vartojimui, nesuvartotas kiekvieno flakono vaistinio preparato likutis išmetamas vadovaujantis nustatytais reikalavimais. Jokia nesuvartota dozė negali būti saugoma, norint ją suleisti vėliau.

Nesuvartotą vaistinį preparatą, bet kurias medžiagas, turėjusias sąlytį su vaistiniu preparatu, ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1475/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (ų) už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Arsenic trioxide medac 1 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
arseno trioksidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename ml yra 1 mg arseno trioksido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio hidroksidas, vandenilio chlorido rūgštis, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui.
10 flakonų po 10 ml (10 mg/10 ml)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiestą leisti į veną. Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis: ruoškite atsargiai.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1475/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Arsenic trioxide medac 1 mg/ml sterilus koncentratas
arseno trioksidas
Praskiestą leisti i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Tik vienkartiniam vartojimui.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

10 mg/10 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Arsenic trioxide medac 1 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui arseno trioksidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Arsenic trioxide medac ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Arsenic trioxide medac
3. Kaip vartojamas Arsenic trioxide medac
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Arsenic trioxide medac
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Arsenic trioxide medac ir kam jis vartojamas

Arsenic trioxide medac sudėtyje yra veikliosios medžiagos arseno trioksido, kuris yra vaistas nuo vėžio.

Arsenic trioxide medac veikimo mechanizmas nėra visiškai išaiškintas.

Arsenic trioxide medac skiriamas suaugusiems pacientams, kuriems pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ūminė promielocitinė leukemija (ŪPL), ir suaugusiems pacientams, kuriems nepadėjo jokios kitos gydymo priemonės. ŪPL yra mieloidinės leukemijos rūšis, kai kraujyje padidėja baltųjų kraujo ląstelių (leukocitų) skaičius, atsiranda kraujavimas, mėlynių.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Arsenic trioxide medac

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (įskaitant be recepto įsigijamus vaistus) arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Arsenic trioxide medac Jums nebus skiriamas

Jeigu yra alergija arseno trioksidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš Jums skiriant Arsenic trioxide medac, jeigu:

- Jums yra sutrikusi inkstų funkcija;
- Jums yra kepenų sutrikimų.

Jūsų gydytojas ims šiuo atsargumo priemonių:

- bus atlikti tyrimai, siekiant nustatyti kalio, magnio, kalcio ir kreatinino kiekiui kraujyje prieš skiriant pirmąją Arsenic trioxide medac dozę;
- Jums turi būti atlikta elektroninė širdies veiklos registracija (elektrokardiograma, EKG) prieš pirmąją dozę;
- kraujo tyrimai (kalio, kalcio kiekiui ir kepenų funkcijai nustatyti) turi būti kartojami Arsenic trioxide medac vartojimo metu;
- be to, 2 kartus per savaitę turi būti daromos elektrokardiogramos;

- esant širdies ritmo sutrikimų (pvz., torsade de pointes arba QTc pailgėjimui), paciento širdis turi būti nuolat stebima;
- gydytojas gali stebėti Jūsų sveikatą gydymo metu ir paskui, kadangi veiklioji Arsenic trioxide medac medžiaga arseno trioksidas gali sukelti kitų tipų vėžį. Apie bet kokius naujus ir neįprastus simptomus bei aplinkybes reikia pasakyti gydytojui, kai tik jį pamatysite;
- jeigu Jums yra vitamino B1 stokos rizika, stebėkite savo pažintines ir judamumo funkcijas.

Vaikams ir paaugliams

Arsenic trioxide medac nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų.

Kiti vaistai ir Arsenic trioxide medac

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu, kad pasakytumėte gydytojui arba vaistininkui

- jeigu vartojate bet kurios rūšies vaistus, galinčius trikdyti širdies ritmą. Tai gali būti:
 - kai kurių tipų antiaritminiai vaistai (vartojami netaisyklingam širdies ritmui reguliuoti, pvz., chinidinas, amjodaronas, sotalolis, dofetilidas);
 - vaistai, skirti gydyti psichozei (ryšio su realybe praradimui, pvz., tioridazinas);
 - vaistai, skirti gydyti depresijai (pvz., amitriptilinas);
 - kai kurių tipų vaistai, skirti gydyti bakterines infekcijas (pvz., eritromicinas ir sparfloksacinas);
 - kai kurie vaistai, skirti gydyti tokias alergijas kaip šienligę, vadinami antihistamininiais vaistais (pvz., terfenadinas ir astemizolis);
 - bet kokie vaistai, sukeliantys kalio ir magnio sumažėjimą kraujyje (pvz., amfotericinas B);
 - cisapridas (vaistas, vartojamas kai kuriems skrandžio simptomams slopinti).

Vartojant Arsenic trioxide medac, šie vaistai gali neigiamai veikti širdies ritmą. Būtinai informuokite savo gydytoją arba vaistininką apie visus vaistus, kuriuos vartojate.

- jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitą vaistą, kuris gali veikti kepenis. Jeigu abejojate, parodykite gydytojui arba vaistininkui buteliuką arba pakuotę.

Arsenic trioxide medac vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydant Arsenic trioxide medac, galima vartoti visus maisto produktus ir gėrimus.

Nėštumas

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku. Arsenic trioxide medac gali pakenkti vaisiui, jei moteris jį vartoja būdama nėščia. Jei galite tapti nėščia ir vartojate Arsenic trioxide medac, gydymo metu privalote naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Jeigu esate ar tapote nėščia gydymo Arsenic trioxide medac metu, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vyrai gydymo Arsenic trioxide medac metu irgi turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Žindymo laikotarpis

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Arsenic trioxide medac esantis arsenas patenka į motinos pieną.

Kadangi Arsenic trioxide medac gali pakenkti žindomiems vaikams, Arsenic trioxide medac vartojančiai motinai nereikėtų žindyti kūdikio.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Tikėtina, kad Arsenic trioxide medac gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Jei po Arsenic trioxide medac injekcijos jaučiate diskomfortą, prieš pradėdami vairuoti ar valdyti mechanizmus, turite palaukti, kol simptomai praeis.

Arsenic trioxide medac sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartojamas Arsenic trioxide medac

Arsenic trioxide medac turi būti vartojamas prižiūrint gydytojui, turinčiam patirties ūminių leukemijų gydyme.

Gydymo trukmė ir dažnis

Pacientai, kuriems pirmą kartą diagnozuota ūminė promielocitinė leukemija

Gydytojas skiria po vieną Arsenic trioxide medac infuziją kasdien. Pirmąjį gydymo ciklą būsite gydomi ilgiausiai iki 60 dienų arba kol gydytojas nustatys, kad būklė pagerėjo. Jei gydymas Arsenic trioxide medac pasitvirtina, skiriami 4 papildomi gydymo kursai po 20 dozių, leidžiant 5 dienas per savaitę (po kurių seka 2 dienų pertrauka) 4 savaites, po kurių seka 4 savaitių pertrauka. Gydytojas priima sprendimą dėl tikslios gydymo Arsenic trioxide medac trukmės.

Pacientai, sergantys ūmine promielocitine leukemija, kurių liga nereagavo į kitų tipų gydymą

Gydytojas Jums skirs Arsenic trioxide medac infuziją kas antrą dieną. Per pirmąjį gydymo ciklą galite būti gydomi kasdien ne ilgiau kaip 50 dienų arba kol gydytojas nustatys, kad Jūsų būklė gerėja. Jei liga reaguos į Arsenic trioxide medac, Jums bus skiriamas antras 25 dozių gydymo ciklas, vartojant vaisto 5 dienas per savaitę (po to 2 dienas nevartojant) 5 savaites. Gydytojas tiksliai nuspręs, kiek laiko turite toliau vartoti Arsenic trioxide medac.

Vartojimo metodas ir būdas

Arsenic trioxide medac reikia praskiesti tirpalu, kuriame yra gliukozės arba tirpalu, kuriame yra natrio chlorido.

Paprastai Arsenic trioxide medac skiria gydytojas arba slaugytojas. Jis suleidžiamas lašinant (infuzija) į veną per 1-2 valandas, tačiau infuzija gali trukti ir ilgiau, jei atsirastų šalutinis poveikis, pavyzdžiui, paraustų veidas ar imtų svaigti galva.

Arsenic trioxide medac negalima maišyti su kitais vaistais ar vienu metu leisti ta pačia infuzijos sistema su kitais vaistais.

Ką daryti, jeigu Jums skyrė per didelę Arsenic trioxide medac dozę?

Gali prasidėti traukuliai, nusilpti raumenys ir pasireikšti sąmonės sutrikimas. Šitaip atsitikus, gydymą Arsenic trioxide medac būtina nedelsiant nutraukti, o gydytojas gydys arseno perdozavimo simptomus.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu pastebėsite šį šalutinį poveikį, nes jis gali būti sunkios būklės, vadinamos diferenciacijos sindromu, kuri gali būti mirtina, požymis:

- apsunkintas kvėpavimas,
- kosulys,
- skausmas krūtinėje,
- karščiavimas.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu pastebėsite vieną ar daugiau šių šalutinių poveikių, nes jie gali būti alerginės reakcijos požymiai:

- apsunkintas kvėpavimas,
- karščiavimas,
- staigus svorio padidėjimas,

- skysčių susilaikymas,
- alpimas,
- širdies plakimas (dažnas širdies plakimas, kurį galite jausti krūtinėje).

Kol esate gydomi Arsenic trioxide medac, Jums gali pasireikšti tokios reakcijos.

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių)

- nuovargis, skausmas, karščiavimas, galvos skausmas
- pykinimas, vėmimas, viduriavimas
- galvos svaigimas, raumenų skausmas, nutirpimas ar dilgčiojimas
- bėrimas ar niežulys
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje, edema (patinimas dėl skysčio pertekliaus)
- dusulys, dažnas širdies plakimas, pokyčiai elektrokardiogramoje
- kalio arba magnio koncentracijos kraujyje sumažėjimas, nenormalūs kepenų funkcijos rodmenys, įskaitant per didelį bilirubino arba gama gliutamiltransferazės kiekį kraujyje

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 10 žmonių)

- kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (trombocitų, raudonųjų ir (arba) baltųjų kraujo kūnelių), baltųjų kraujo kūnelių kiekio padidėjimas
- šaltkrėtis, svorio padidėjimas
- karščiavimas dėl infekcijos ir mažo baltųjų kraujo kūnelių kiekio, herpes zoster infekcija
- krūtinės skausmas, kraujavimas į plaučius, hipoksija (žema deguonies koncentracija), skysčio kaupimasis apie širdį ar plaučius, žemas kraujo spaudimas, sutrikęs širdies ritmas
- priepuolis, sąnario ar kaulo skausmas, kraujagyslių uždegimas
- natrio ar magnio kiekio kraujyje padidėjimas, ketonai kraujyje ir šlapime (ketoacidozė), nenormalūs inkstų funkcijos rodmenys, inkstų nepakankamumas
- skrandžio (pilvo) skausmas
- odos paraudimas, veido paburkimas, neryškus matymas

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- plaučių infekcija, infekcija kraujyje,
- plaučių uždegimas, dėl kurio pasireiškia skausmas krūtinėje ir dusulys, širdies nepakankamumas,
- organizmo vandens praradimas, sumišimas;
- galvos smegenų liga (encefalopatija, *Wernicke* encefalopatija), pasireiškianti įvairiai, įskaitant pasunkėjusį rankų ir kojų valdymą, kalbos sutrikimus ir sumišimą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Arsenic trioxide medac

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Atidarius, šį vaistą būtina suvartoti nedelsiant.

Praskiedus ir tuoj pat nesuvartojus, už saugojimo laiką ir sąlygas yra atsakingas gydytojas; paprastai laikas neturi viršyti 24 valandų esant 2 °C – 8 °C temperatūrai, nebent tirpalas buvo skiedžiamas sterilioje aplinkoje.

Pastebėjus pašalinių neištirpusių dalelių ar jei yra tirpalo spalvos pokyčių, šis vaistas nebus vartojamas.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Arsenic trioxide medac sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra arseno trioksidas. Viename koncentrato ml yra 1 mg arseno trioksido. Viename flakone yra 10 mg arseno trioksido.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio hidroksidas, vandenilio chlorido rūgštis ir injekcinis vanduo. Žr. 2 skyriuje „Arsenic trioxide medac sudėtyje yra natrio“.

Arsenic trioxide medac išvaizda ir kiekis pakuotėje

Arsenic trioxide medac yra koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas). Jis tiekiamas stikliniuose flakonuose kaip koncentruotas, sterilus, skaidrus, bespalvis vandeninis tirpalas. Kiekvienoje dėžutėje yra 10 vienkartinio vartojimo stiklinių flakonų.

Registruotojas ir gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas { MMMM m.-{mėnesio} mėn.}

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

KADANGI SUDETYJE NĖRA KONSERVANTŲ, VISĄ ARSENIC TRIOXIDE MEDIAC VARTOJIMO LAIKĄ REIKIA GRIEŽTAI LAIKYTI ASEPTIKOS TAISYKLIŲ.

Arsenic trioxide medac skiedimas

Prieš vartojimą Arsenic trioxide medac privalu praskiesti.

Personalas turi būti apmokytas dirbti su arseno trioksidu ir jį skiesti bei turėtų dėvėti tinkamus apsauginius drabužius.

Skiedimas: atsargiai įdėkite švirkšto adatą į flakoną ir ištraukite visą turinį. Tuomet Arsenic trioxide medac privalu nedelsiant praskiesti 100–250 ml gliukozės 50 mg/ml (5 %) injekciniu tirpalu arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.

Arsenic trioxide medac skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvertotą kiekvieno flakono tirpalo likutį reikia išmesti laikantis nustatytų reikalavimų. Nesuvertoto tirpalo negali saugoti ir naudoti vėlesnėms infuzijoms.

Arsenic trioxide medac vartojimas

Arsenic trioxide medac negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais ar vienu metu leisti ta pačia infuzijos sistema su kitais vaistiniais preparatais.

Arsenic trioxide medac į veną turi būti suleistas ilgiau nei per 1-2 valandas. Pastebėjus vazomotorinių reakcijų, infuzija gali būti pratęsta iki 4 valandų. Centrinis venos kateteris nėra reikalingas.

Praskiestas tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis. Visus parenteriniu būdu vartojamus preparatus prieš vartojant būtina apžiūrėti norint išsiaiškinti, ar juose nėra neištirpusių dalelių ar spalvos pokyčių. Aptikus pašalinių netirpių dalelių, preparato vartoti negalima.

Patvirtinta, kad paruošto tirpalo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 48 valandas laikant 30 °C temperatūroje ir 72 valandas laikant 2 – 8 °C temperatūroje. Dėl mikrobiologinių priežasčių preparatą privalu vartoti nedelsiant. Priešingu atveju už tinkamą vartoti saugojimo laiką ir sąlygas atsako vartotojas. Paprastai saugojimo laikas neturi būti ilgesnis kaip 24 valandos esant 2 – 8 °C temperatūrai, išskyrus atvejus, kai koncentratas yra skiedžiamas laikantis nustatytų aseptikos reikalavimų.

Vaistinio preparato tinkamo tvarkymo tvarka

Nesuvartotą vaistinį preparatą, bet kurias medžiagas, turėjusias sąlytį su vaistiniu preparatu, ir atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.