

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

TRISENOX 1 mg/ml infúzny koncentrát

TRISENOX 2 mg/ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

TRISENOX 1 mg/ml infúzny koncentrát

Každý ml koncentrátu obsahuje 1 mg oxidu arzenitého.

Každá ampulka s objemom 10 ml obsahuje 10 mg oxidu arzenitého.

TRISENOX 2 mg/ml infúzny koncentrát

Každý ml koncentrátu obsahuje 2 mg oxidu arzenitého.

Každá injekčná liekovka s objemom 6 ml obsahuje 12 mg oxidu arzenitého.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Číry, bezfarebný, vodný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

TRISENOX 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 myelogennej leukémie na oxid arzenitý sa neskúmal.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

TRISENOX 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

TRISENOX 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

TRISENOX 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, po dobu celkovo 4 cyklov.

Relapsujúca/refraktérna akútne promyelocytová leukémia (APL)

Režim indukčnej terapie

TRISENOX 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. TRISENOX 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 TRISENOXOM 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 TRISENOXOM. Pacienti, u ktorých budú zaznamenané takéto reakcie, ak sa považujú za súvisiace s TRISENOXOM, môžu pokračovať v liečbe iba po vyriešení toxickkej 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

Poškodenie funkcie pečene

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

Poškodenie funkcie obličiek

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť TRISENOXU 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

TRISENOX 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

Precitlivenosť 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 all-*trans*-retinovou kyselinou (ATRA) sa pozoroval diferenciačný syndróm APL u 19 % pacientov vrátane 5 vážnych prípadov. Pri prvých znakoch, 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 TRISENOXOM 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 znaky 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 TRISENOXOM. Po ustúpení prejavov a príznakov sa môže počas prvých 7 dní liečba TRISENOXOM obnoviť na úrovni 50 % predchádzajúcej dávky. Následne, ak nedôjde k zhoršeniu predchádzajúcej toxicity, je možné obnoviť podávanie TRISENOXU v plnej dávke. V prípade opätovného výskytu symptómov sa má dávkovanie TRISENOXU znížiť na predchádzajúcu dávku. Aby sa zabránilo rozvoju diferenciačného syndrómu APL počas indukčnej liečby je možné od 1. dňa aplikácie TRISENOXU 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 TRISENOXOM. 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. terfinadín 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 diuretik spôsobujúcich stratu draslíka, amfotericínu B alebo od iných stavov, ktoré spôsobujú hypokaliémiu alebo hypomagneziémiu. U 40 % pacientov v relapse/refraktérnom stave liečených TRISENOXOM bolo v klinických skúšaní 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 TRISENOXU, potom sa do konca 8. týždňa od začiatku infúzie TRISENOXU 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 TRISENOXOM 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 TRISENOXU, sa musí QTc znova vyhodnotiť sériou EKG a, ak je k dispozícii, treba vyhľadať radu odborníka. Počas liečby TRISENOXOM 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 TRISENOXOM. Ak sa vyskytne synkopa, zrýchlený alebo nepravidelný srdcový tep, pacient musí byť hospitalizovaný a nepretržite sledovaný, musia byť stanovené elektrolyty v sére, a liečba TRISENOXOM 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 TRISENOXOM 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 (stupeň 3 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 TRISENOXOM sa musí vysadiť pred plánovaným ukončením terapie. Hneď ako sa hladina bilirubínu a/alebo SGOT a/alebo alkalickéj fosfatázy zníži na úroveň nižšiu ako 4-násobok normálnej hornej úrovne, liečba TRISENOXOM sa má počas prvých 7 dní obnoviť na úrovni 50 % predchádzajúcej dávky. Následne, ak nedôjde k zhoršeniu predchádzajúcej toxicity, sa má obnoviť podávanie TRISENOXU v plnej dávke. V prípade opätovného výskytu hepatotoxicity sa musí TRISENOX trvale vysadiť.

Oddialenie a úprava dávky

Liečba TRISENOXOM 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 TRISENOXOM (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.

Poškodenie funkcie obličiek

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

Poškodenie funkcie pečene

Keďže pre všetky skupiny s poškodením funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje a počas liečby oxidom arzenitým sa môžu vyskytnúť hepatotoxické účinky, pri používaní TRISENOXU u pacientov s poškodením funkcie pečene sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4 o hepatotoxicite a časť 4.8). Skúsenosť u pacientov so závažnou poruchou pečene je nedostatočná na to, aby sa zistilo, či je potrebná úprava dávky.

Staršie osoby

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

Hyperleukocytóza

U niektorých pacientov s relapsujúcou/refraktérnou 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 TRISENOXU. 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/refraktérnou 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/refraktérnou 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 TRISENOXU, oxid arzenitý, je ľudský karcinogén. U pacientov sledujte vznik druhých primárnych malignít.

Encefalopatia

Pri liečbe oxidom arzenitým boli hlásené prípady encefalopatie. Wernickeho encefalopatia po liečbe oxidom arzenitým bola hlásená u pacientov s nedostatkom vitamínu B₁. Pacienti s rizikom nedostatku vitamínu B₁ majú byť po začatí liečby oxidom arzenitým dôkladne sledovaní ohľadne prejavov a príznakov encefalopatie. V niektorých prípadoch došlo k zlepšeniu po suplementácii vitamínu B₁.

Pomocná látka so známym účinkom

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 TRISENOXOM 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 TRISENOXU 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 TRISENOXU 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 TRISENOXU 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 TRISENOXOM.

Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali embryotoxicitu a teratogenicitu oxidu arzenitého (pozri časť 5.3). Neuskutočnili sa žiadne štúdie u gravidných žien používajúcich TRISENOX. 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 a počas podávania TRISENOXU sa musí dojčenie kvôli možnosti závažných nežiaducich reakcií u dojčiat a dojčených detí ukončiť.

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne klinické ani neklinické štúdie fertility s TRISENOXOM.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

TRISENOX 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 skúšaníach 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 diferenciacný 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/refraktórnou 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 neovládaniu nežiaducich udalostí pri nekontrolovanom procese ochorenia na začiatku alebo v priebehu liečby a nespočetnému množstvu liekov potrebných na potlačenie symptómov a morbiditu.

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/refraktórnou APL boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky. V tabuľke 2 nižšie uvádzame zoznam nežiaducich účinkov počas klinických skúšaní TRISENOXU s 52 pacientmi s refraktórnou/relapsovanou APL, zoradené podľa klasifikácie triedy orgánových systémov a frekvencie MedRA. 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 ≥ 3
Infekcie a nákazy		
Herpes zoster	časté	neznáme
Sepsa	neznáme	neznáme
Pneumónia	neznáme	neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému		
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
Poruchy metabolizmu a výživy		
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
Psychické poruchy		
Stav zmätenosti	neznáme	neznáme

	Všetky stupne	Stupne ≥ 3
Poruchy nervového systému		
Parestézia	veľmi časté	časté
Závrat	veľmi časté	neznáme
Bolesť hlavy	veľmi časté	neznáme
Konvulzia	časté	neznáme
Encefalopatia, Wernickeho encefalopatia	neznáme	neznáme
Poruchy oka		
Neostré videnie	časté	neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		
Tachykardia	veľmi časté	časté
Perikardiálna efúzia	časté	časté
Ventrikulárne extrasystoly	časté	neznáme
Zlyhanie srdca	neznáme	neznáme
Ventrikulárna tachykardia	neznáme	neznáme
Poruchy ciev		
Vaskulitída	časté	časté
Hypotenzia	časté	neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
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
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Vracanie	veľmi časté	neznáme
Hnačka	veľmi časté	časté
Nauzea	veľmi časté	neznáme
Bolesti brucha	časté	časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
Svrbenie	veľmi časté	neznáme
Vyrážky	veľmi časté	neznáme
Erytém	časté	časté
Opuch tváre	časté	neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
Myalgia	veľmi časté	časté
Artralgia	časté	časté
Bolesti kostí	časté	časté
Poruchy obličiek a močových ciest		
Zlyhanie obličiek	časté	neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Pyrexia	veľmi časté	časté
Bolesť	veľmi časté	časté
Únava	veľmi časté	neznáme
Edém	veľmi časté	neznáme
Bolesti na hrudníku	časté	časté
Triaška	časté	neznáme

	Všetky stupne	Stupne ≥ 3
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		
Zvýšená alanín aminotransferáza	veľmi časté	časté
Zvýšená aspartát aminotransferáza	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 TRISENOXOM (cyklus 1 a cyklus 2) v porovnaní s kontrolnou vetvou, v ktorej ju pacienti nedostávali.

Popis niektorých nežiaducich reakcií

Diferenciačný syndróm

Počas liečby TRISENOXOM 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 ≥ 10 x 10³/μl), z toho 4 s hodnotami nad 100 000/μl. 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 TRISENOXU 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/refraktórnou APL predčasne ukončili liečbu

kvôli tejto nežiaducej reakcii a jeden naďalej používal ďalší TRISENOX 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 TRISENOXOM.

Hepatotoxicita (stupeň 3 – 4)

U novodiagnostikovaných pacientov s nízkym až stredne vysokým rizikom APL sa počas indukčnej alebo konsolidačnej liečby TRISENOXOM v kombinácii s ATRA v 63,2 % prípadoch vyvinuli hepatálne toxické účinky 3. alebo 4. stupňa. Toxické účinky však po dočasnom vysadení TRISENOXU, 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 trombocytopenia 3. – 4. stupňa, ktoré však boli 2,2-krát menej časté u pacientov liečených TRISENOXOM 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 TRISENOXU sa musí okamžite ukončiť a môže sa uvažovať o nasadení chelatačnej terapie pomocou penicilamínu pri dennej dávke ≤ 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 ≤ 1 gramu denne. Pri koagulopatii sa odporúča perorálne podávanie chelatačného lieku Dimercaptosuccinic Acid Succimer (DCI) 10 mg/kg alebo 350 mg/m² 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 TRISENOXU 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 promyelocytovej leukémie/alfa-receptoru kyseliny retinovej (PML/RAR alfa).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Novodiagnostikovaní pacienti s APL bez vysokého rizika

TRISENOX 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 TRISENOXU 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 α prostredníctvom RT-PCR, alebo mikroškvrnitou nukleárnou distribúciou PML v leukemických bunkách. K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch s variantnými translokáciami ako t(11;17) (PLZF/RAR α). 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+ TRISENOXOM dostávali perorálne ATRA v dávke 45 mg/m² denne a i.v. TRISENOX 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 TRISENOX 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/m² na 2., 4., 6. a 8. deň a perorálnu ATRA na v dávke 45 mg/m² denne. Počas konsolidácie dostávali pacienti idarubicín v dávke 5 mg/m² v 1. až 4. deň a ATRA v dávke 45 mg/m² denne po dobu 15 dní, potom i.v. mitoxantrón v dávke 10 mg/m² v 1. až 5. deň a ATRA znovu v dávke 45 mg/m² denne počas 15 dní a napokon jednorazovú dávku idarubicínu v dávke 12 mg/m² a ATRA v dávke 45 mg/m² denne počas 15 dní. Každý cyklus konsolidácie bol iniciovaný pri hematologickom zotavení z predchádzajúceho cyklu definovanom ako absolútny počet neutrofilov > 1,5×10⁹/l a trombocytov > 100×10⁹/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/m² denne, intramuskulárneho metotrexátu v dávke 15 mg/m² týždenne a ATRA v dávke 45 mg/m² denne po dobu 15 dní každé 3 mesiace.

Kľúčové výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 3 nižšie.

Tabuľka 3

Koncový ukazovateľ	ATRA + TRISENOX (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 + TRISENOX
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

TRISENOX 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 štúdií dostávali priemernú dávku 0,16 mg/kg/deň TRISENOXU (v rozsahu od 0,06 do 0,20 mg/kg/deň) a pacienti v multicentrickej štúdií dostávali fixnú dávku 0,15 mg/kg/deň. TRISENOX 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 TRISENOXOM vo forme 25 ďalších dávok počas 5 týždňov. Konsolidačná liečba začala 6 týždňov (v rozsahu 3-8) po indukcií v štúdií s jedinou inštitúciou a 4 týždne (v rozsahu 3-6) v multicentrickej štúdií. 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 štúdií došlo k relapsu po 1-4 predchádzajúcich terapeutických režimoch a u 5 pacientov po transplantácii kmeňových buniek. Medián veku v štúdií s jedným centrom bol 33 rokov (vekový rozsah od 9 po 75). Medián veku v multicentrickej štúdií bol 40 rokov (vekový rozsah od 5 po 73).

Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 4 nižšie.

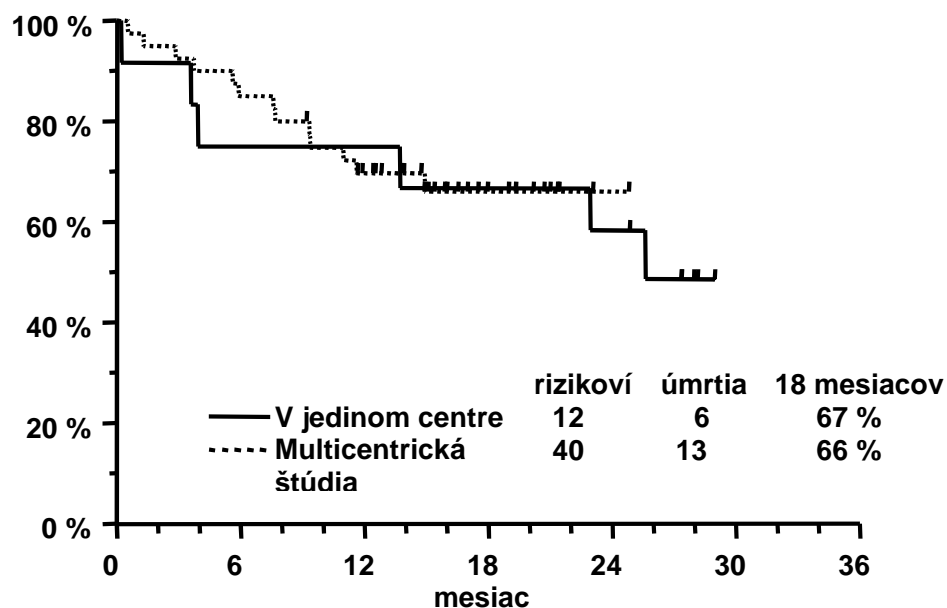
Tabuľka 4

	Skúšanie s jedným centrom N = 12	Multicentrické skúšanie N = 40
Dávka TRISENOXU, 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 štúdií s jednou inštitúciou boli 2 pediatrickí pacienti (< 18 rokov), z ktorých obaja dosiahli úplnú remisiu. V multicentrickej štúdií 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 štúdií s jednou inštitúciou a 18 pacientov v multicentrickej štúdií ďalšiu udržiavaciu liečbu TRISENOXOM. Trom pacientom zo štúdie s jednou inštitúciou a 15 pacientom z multicentrickej štúdie boli po dokončení liečby TRISENOXOM transplantované kmeňové bunky. Priemerná dĺžka úplnej remisie podľa Kaplan-Meiera v štúdií s jednou inštitúciou je 14 mesiacov; v multicentrickej štúdií nebola dosiahnutá. Pri poslednej kontrole bolo 6 z 12 pacientov v štúdií s jednou inštitúciou stále nažive, s mediánom času následnej kontroly 28 mesiacov (v rozsahu od 25 po 29).

V multicentrickej štúdií 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 α na normál.

Cytogenetika po liečbe TRISENOXOM

Tabuľka 5

	Kľúčové skúšanie s jedným centrom N s CR = 11	Multicentrické skúšanie N s CR = 34
Konvenčná cytogenetika [t(15;17)]		
Nepřítomná	8 (73 %)	31 (91 %)
Prítomná	1 (9 %)	0 %
Nestanoviteľná	2 (18 %)	3 (9 %)
RT-PCR pre PML/ RAR α		
Negatívna	8 (73 %)	27 (79 %)
Pozitívna	3 (27 %)	4 (12 %)
Nestanoviteľná	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 TRISENOXOMU 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 TRISENOXOM 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 arzénového vo forme roztoku ihneď formuje hydrolyzovaný produkt kyseliny arzenitú (As^{III}). As^{III} je farmakologicky aktívny látka oxidu arzénového.

Distribúcia

Distribučný objem (V_d) pre As^{III} je veľký ($> 400 \text{ l}$), 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 arzénového zahŕňa oxidáciu kyseliny arzenitej (As^{III}), aktívnej súčasti oxidu arzénového, na kyselinu arzeničnú (As^{V}) ako aj oxidatívnu metyláciu na kyselinu monometylarzónu (MMA^{V}) a kyselinu dimetylarzónu (DMA^{V}) pomocou metyltransferáz hlavne v pečeni. Pentavalentné metabolity MMA^{V} a DMA^{V} sa v plazme objavujú pomaly (približne 10-24 hodín po prvom podaní oxidu arzénového), ale sa po mnohonásobnom podaní vďaka dlhému polčasu akumulujú viac ako As^{III} . 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^{V} sa v plazme nachádza len v relatívne nízkych hladinách.

In vitro enzymatické štúdie s ľudskými pečňovými mikrozómami odhalili, že oxid arzénový 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 TRISENOXOM.

Eliminácia

Približne 15 % podanej dávky TRISENOXU sa v moči vylučuje ako nezmenený As^{III} . Metylované metabolity As^{III} (MMA^{V} , DMA^{V}) sú primárne vylučované močom. Plazmatická koncentrácia As^{III} klesá z maximálnej plazmatickej koncentrácie dvojfázovo s priemerným terminálnym eliminačným polčasom 10 až 14 hodín. Celkový klírens As^{III} 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^{V} je 32 hodín, a DMA^{V} 70 hodín.

Porucha funkcie obličiek

Plazmatický klírens As^{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 As^{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 MMA^{V} a DMA^{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 As^{III} alebo As^{V} po dvojtýždňových infúziách neakumulujú. Nepozoroval sa žiadny jasný trend voči zvýšeniu systémovej expozície As^{III} , As^{V} , MMA^{V} alebo DMA^{V} s klesajúcou hladinou pečňových 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 As^{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 As^{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 (mg/m²). Štúdie plodnosti s TRISENOXOM 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 (na úpravu pH)
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonal 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

TRISENOX 1 mg/ml infúzny koncentrát
4 roky.

TRISENOX 2 mg/ml infúzny koncentrát
3 roky.

TRISENOX je po nariadení na intravenózne roztoky chemicky a fyzikálne stály 24 hodín pri 15 °C - 30 °C a 48 hodín pri ochladení na 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 lieku, pozri časť 6.3

6.5 Druh obalu a obsah balenia

TRISENOX 1 mg/ml infúzny koncentrát
Ampulky z borosilikátového skla typu I s obsahom 10 ml koncentráta. Každé balenie obsahuje 10 ampuliek.

TRISENOX 2 mg/ml infúzny koncentrát
6 ml koncentráta v čírej injekčnej liekovke z borosilikátového skla typu I s chlórbutylovou gumenou zátkou (zátku potiahnutú materiálom FluroTec) a hliníkovým zvlneným viečkom s plastovým otváracím tlačidlom. Každé balenie obsahuje 10 injekčných liekoviek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava TRISENOXU

Počas celého času manipulácie s TRISENOXOM musia byť striktne dodržiavané aseptické podmienky, pretože neobsahuje žiadnu konzervačnú látku.

TRISENOX 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 ampulky alebo injekčnej liekovky.

TRISENOX sa nesmie miešať ani súčasne podávať rovnakou infúznou hadičkou s inými liekmi.

Nariedený 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

TRISENOX 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.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

TRISENOX 1 mg/ml infúzny koncentrát
EÚ/1/02/204/001

TRISENOX 2 mg/ml infúzny koncentrát
EÚ/1/02/204/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5. 3. 2002
Dátum posledného predĺženia registrácie: 5. 3. 2007

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 zodpovedného za uvoľnenie šarže

Almac Pharma Services Limited,
Almac House,
20 Seagoe Industrial Estate,
Craigavon,
BT63 5QD,
Veľká Británia

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate,
Dundalk, Co. Louth,
A91 P9KD,
Írsko

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem,
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

TRISENOX 1 mg/ml infúzny koncentrát
oxid arzenitý

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml koncentrátu obsahuje 1 mg oxidu arzenitého.
Každá ampulka s objemom 10 ml obsahuje 10 mg oxidu arzenitého.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
10 ampuliek
10 mg/10 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po rozriedení
Iba na jednorazové použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU 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
Informácie o čase použiteľnosti nariadeného lieku si prečítajte v písomnej informácii pre používateľa

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EÚ/1/02/204/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

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
AMPULKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

TRISENOX 1 mg/ml sterilný koncentrát
oxid arzenitý
i.v. použitie po rozriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Iba na jednorazové použitie

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

10 mg/10 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ SKLADAČKA PRE INJEKČNÚ LIEKOVKU 2 MG/ML

1. NÁZOV LIEKU

TRISENOX 2 mg/ml infúzny koncentrát
oxid arzenitý

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml koncentrátu obsahuje 2 mg oxidu arzenitého.
Každá injekčná liekovka s objemom 6 ml obsahuje 12 mg oxidu arzenitého.

NOVÁ KONCENTRÁCIA

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
10 injekčných liekoviek
12 mg/6 ml



5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po rozriedení
Iba na jednorazové použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU 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

Informácie o čase použiteľnosti nariedeného lieku si prečítajte v písomnej informácii pre používateľa

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EÚ/1/02/204/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

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 IDENTIFIKAČNÝ ČIAROVÝ KÓD – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikačným kódom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ ČIAROVÝ KÓD – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA 2 MG/ML

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

TRISENOX 2 mg/ml sterilný koncentrát
oxid arzenitý
i.v. použitie po rozriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Iba na jednorazové použitie

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

12 mg/6 ml

6. INÉ

NOVÁ KONCENTRÁCIA

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

TRISENOX 1 mg/ml infúzny koncentrát oxid arzenitý

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný 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.
- 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 TRISENOX a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný TRISENOX
3. Ako sa podáva TRISENOX
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať TRISENOX
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je TRISENOX a na čo sa používa

TRISENOX sa používa 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 vám bude podaný TRISENOX

TRISENOX sa musí podávať pod dohľadom lekára so skúsenosťami v liečbe akútnych leukémií.

Nesmie vám byť podaný TRISENOX

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

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám bude podaný TRISENOX, sa musíte obrátiť na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak:

- poškodenú 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 TRISENOXU,
- pred prvým podaním vám musí byť urobený aj elektrický záznam srdca (elektrokardiogram EKG),
- počas liečby TRISENOXOM 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 TRISENOXE, môže spôsobiť iné druhy rakoviny. Vždy, keď navštívite svojho lekára, je potrebné nahlásiť všetky nové a výnimočné príznaky a okolnosti.
- ak u vás existuje riziko nedostatku vitamínu B₁, sledujte svoje kognitívne (týkajúce sa vnímania a myslenia) a pohybové funkcie.

Deti a dospelí

TRISENOX sa neodporúča u detí a dospelých vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a TRISENOX

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 horčička alebo draslíka vo vašej krvi (napr. amfotericín B)
 - cisaprid (liek používaný na zmiernenie určitých žalúdočných problémov).

Účinok týchto liekov na váš srdcový rytmus môže TRISENOX 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.

TRISENOX a jedlo a nápoje

Pri používaní TRISENOXU nie sú nutné žiadne obmedzenia pri jedlách alebo nápojoch.

Tehotenstvo

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

Ak TRISENOX používajú tehotné ženy, môže spôsobiť poškodenie plodu.

Ak by ste mohli otehotnieť, musíte pri používaní TRISENOXU používať účinné antikoncepcné prostriedky.

Ak ste tehotná alebo ak otehotníte počas liečby TRISENOXOM, musíte sa poradiť s lekárom.

Počas liečby TRISENOXOM musia účinnú antikoncepciu používať aj muži.

Dojčenie

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

Arzén v TRISENOXE prechádza do ľudského mlieka.

Dojčenie je počas používania TRISENOXU zakázané, pretože TRISENOX môže mať škodlivý účinok na dojčatá.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

TRISENOX obsahuje sodík

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

3. Ako sa podáva TRISENOX

Trvanie a frekvencia podávania liečby

Pacienti s novodiagnostikovanou akútnou promyelocytovou leukémiou

Váš lekár vám bude podávať TRISENOX 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 TRISENOXOM, dostanete 4 ďalšie liečebné cykly. Každý cyklus pozostáva z 20 dávok podávaných 5 dní v týždni (po ktorých nasleduje 2 dni prestávka) po dobu 4 týždňov, po ktorých nasleduje 4 týždne prestávka. Váš lekár presne určí, ako dlho musí pokračovať vaša liečba TRISENOXOM.

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

Váš lekár vám dá TRISENOX 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 TRISENOXOM, dostanete druhý liečebný cyklus pozostávajúci z 25 dávok podávaných 5 dní v týždni (po ktorých nasleduje 2 dni prestávka) po dobu 5 týždňov. Váš lekár presne určí ako dlho musíte pokračovať v liečbe TRISENOXOM.

Spôsob a cesta podávania

TRISENOX sa musí nariediť roztokom s obsahom glukózy alebo roztokom s obsahom chloridu sodného.

Trisenox 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.

TRISENOX sa nesmie miešať ani súčasne podávať rovnakou infúznou hadičkou s inými liekmi.

Ak vám lekár alebo zdravotná sestra podá viac TRISENOXU, ako by mal

Môžete mať kŕče, svalovú slabosť a zmätenosť. Ak sa tak stane, liečba TRISENOXOM 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, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

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 pocíťovali nasledujúce vedľajšie účinky, pretože by mohli predstavovať príznaky 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 pocíťovali jeden alebo viacero z nasledujúcich vedľajších účinkov, pretože by mohli predstavovať príznaky alergickej reakcie:

- problémy pri dýchaní,
- horúčka,

- náhly prírastok na váhe,
- hromadenie vody,
- mdloby,
- palpítacie (silný srdcový tep v hrudníku).

Počas liečby TRISENOXOM môžete mať niektoré z nasledovných reakcií:

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

- únava (ustatost'), 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
- ochorenie mozgu (encefalopatia, Wernickeho encefalopatia) s rôznymi prejavmi vrátane ťažkostí s pohybovom rúk a nôh, rečových porúch a zmätenosti.

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 TRISENOX

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení ampulky a na škatuli.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Ak sa po nariadení nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá váš lekár a spravidla sa nesmie uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri 2 - 8°C, pokiaľ sa však nariadenie neuskutočňuje v sterilnom prostredí.

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 TRISENOX obsahuje

- Liečivo je oxid arzenitý. Každý ml koncentrátu obsahuje 1 mg oxidu arzenitého. Každá ampulka s objemom 10 ml obsahuje 10 mg oxidu arzenitého.
- Ďalšie zložky sú hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková a voda na injekciu. Pozri časť 2.2 „Trisenox obsahuje sodík“.

Ako vyzerá TRISENOX a obsah balenia

- TRISENOX je infúzny koncentrát (sterilný koncentrát). TRISENOX sa dodáva v sklených ampulkách ako koncentrovaný, číry, bezfarebný vodný roztok. Každá škatuľka obsahuje 10 sklenených ampuliek na jednorazové použitie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Holandsko

Výrobca

Almac Pharma Services Limited, Almac House, 20 Seagoe Industrial Estate, Craigavon, BT63 5QD, Veľká Británia

Almac Pharma Services (Ireland) Limited; Finnabair Industrial Estate, Dundalk, Co. Louth, A91 P9KD, Írsko

Teva Pharmaceuticals Europe B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Holandsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov:

POČAS CELÉHO ČASU MANIPULÁCIE S TRISENOXOM MUSIA BYŤ STRIKTNE DODRŽIAVANÉ ASEPTICKÉ PODMIENKY, PRETOŽE NEOBSAHUJE ŽIADNU KONZERVAČNÚ LÁTKU.

Riedenie TRISENOXU

TRISENOX sa musí pred podaním nariediť.

Personál musí byť vyškolený na manipuláciu a riedenie oxidu arzenitého a musí používať vhodné ochranné oblečenie.

Otvorenie ampulky: ampulku TRISENOXU držte s farebnou časťou smerom hore a pred sebou. Ampulkou potraсте alebo na ňu poklepte, aby sa kvapalina prešla do tela ampulky. Palcom zatlačte na farebný hrot, druhou rukou pevne uchopte telo ampulky a rozlomte ju.

Riedenie: opatrne vložte ihlu striekačky do ampulky a natiahnite jej celý obsah. TRISENOX musí byť následne okamžite nariadený so 100 až 250 ml injekčného roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %), alebo s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Nepoužitý zvyšok z každej ampulky sa musia vhodným spôsobom znehodnotiť. Neodkladajte si žiadne nepoužitý zvyšok na neskoršie podanie

Použitie TRISENOXU

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

TRISENOX 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 musia pred podávaním vizuálne skontrolovať, či neobsahujú častice alebo či nedošlo k zmene sfarbenia. Liek nepoužívajte, ak obsahuje cudzie častice.

TRISENOX je po nariadení na intravenózný roztok chemicky a fyzikálne stály 24 hodín pri 15 - 30 °C a 48 hodín 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 nariadenie 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.

Písomná informácia pre používateľa

TRISENOX 2 mg/ml infúzny koncentrát oxid arzenitý

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný 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.
- 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 TRISENOX a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný TRISENOX
3. Ako sa podáva TRISENOX
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať TRISENOX
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je TRISENOX a na čo sa používa

TRISENOX sa používa 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 vám bude podaný TRISENOX

TRISENOX sa musí podávať pod dohľadom lekára so skúsenosťami v liečbe akútnych leukémií.

Nesmie vám byť podaný TRISENOX

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

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám bude podaný TRISENOX, sa musíte obrátiť na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak:

- poškodenú 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 TRISENOXU,
- pred prvým podaním vám musí byť urobený aj elektrický záznam srdca (elektrokardiogram EKG),
- počas liečby TRISENOXOM sa musia opakovať krvné vyšetrenia (draslík, vápnik, horčík a funkcia pečene),
- okrem toho vám dvakrát týždenne spraví 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 TRISENOXE, môže spôsobiť iné druhy rakoviny. Vždy, keď navštívite svojho lekára, je potrebné nahlásiť všetky nové a výnimočné príznaky a okolnosti.
- ak u vás existuje riziko nedostatku vitamínu B₁, sledujte svoje kognitívne (týkajúce sa vnímania a myslenia) a pohybové funkcie.

Deti a dospelí

TRISENOX sa neodporúča u detí a dospelých vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a TRISENOX

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 horčička alebo draslíka vo vašej krvi (napr. amfotericín B)
 - cisaprid (liek používaný na zmiernenie určitých žalúdočných problémov).

Účinok týchto liekov na váš srdcový rytmus môže TRISENOX 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.

TRISENOX a jedlo a nápoje

Pri používaní TRISENOXU nie sú nutné žiadne obmedzenia pri jedlách alebo nápojoch.

Tehotenstvo

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

Ak TRISENOX používajú tehotné ženy, môže spôsobiť poškodenie plodu.

Ak by ste mohli otehotnieť, musíte pri používaní TRISENOXU používať účinné antikoncepcné prostriedky.

Ak ste tehotná alebo ak otehotníte počas liečby TRISENOXOM, musíte sa poradiť s lekárom.

Počas liečby TRISENOXOM musia účinnú antikoncepciu používať aj muži.

Dojčenie

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

Arzén v TRISENOXE prechádza do ľudského mlieka.

Dojčenie je počas používania TRISENOXU zakázané, pretože TRISENOX môže mať škodlivý účinok na dojčatá.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

TRISENOX obsahuje sodík

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

3. Ako sa podáva TRISENOX

Trvanie a frekvencia podávania liečby

Pacienti s novodiagnostikovanou akútnou promyelocytovou leukémiou

Váš lekár vám bude podávať TRISENOX 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 TRISENOXOM, dostanete 4 ďalšie liečebné cykly. Každý cyklus pozostáva z 20 dávok podávaných 5 dní v týždni (po ktorých nasleduje 2 dni prestávka) po dobu 4 týždňov, po ktorých nasleduje 4 týždne prestávka. Váš lekár presne určí, ako dlho musí pokračovať vaša liečba TRISENOXOM.

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

Váš lekár vám dá TRISENOX 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 TRISENOXOM, dostanete druhý liečebný cyklus pozostávajúci z 25 dávok podávaných 5 dní v týždni (po ktorých nasleduje 2 dni prestávka) po dobu 5 týždňov. Váš lekár presne určí ako dlho musíte pokračovať v liečbe TRISENOXOM.

Spôsob a cesta podávania

TRISENOX sa musí nariediť roztokom s obsahom glukózy alebo roztokom s obsahom chloridu sodného.

Trisenox 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.

TRISENOX sa nesmie miešať ani súčasne podávať rovnakou infúznou hadičkou s inými liekmi.

Ak vám lekár alebo zdravotná sestra podá viac TRISENOXU, ako by mal

Môžete mať kŕče, svalovú slabosť a zmätenosť. Ak sa tak stane, liečba TRISENOXOM 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, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

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 pocíťovali nasledujúce vedľajšie účinky, pretože by mohli predstavovať príznaky 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 pocíťovali jeden alebo viacero z nasledujúcich vedľajších účinkov, pretože by mohli predstavovať príznaky alergickej reakcie:

- problémy pri dýchaní,
- horúčka,

- náhly prírastok na váhe,
- hromadenie vody,
- mdloby,
- palpítacie (silný srdcový tep v hrudníku).

Počas liečby TRISENOXOM môžete mať niektoré z nasledovných reakcií:

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

- únava (ustatost'), 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
- ochorenie mozgu (encefalopatia, Wernickeho encefalopatia) s rôznymi prejavmi vrátane ťažkostí s pohybom rúk a nôh, rečových porúch a zmätenosti.

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 TRISENOX

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.

Ak sa po nariadení nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá váš lekár a spravidla sa nesmie uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri 2-8°C, pokiaľ sa však nariadenie neuskutočňuje v sterilnom prostredí.

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 TRISENOX obsahuje

- Liečivo je oxid arzenitý. Každý ml koncentrátu obsahuje 2 mg oxidu arzenitého. Každá injekčná liekovka s objemom 6 ml obsahuje 12 mg oxidu arzenitého.
- Ďalšie zložky sú hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková a voda na injekciu. Pozri časť 2.2 „Trisenox obsahuje sodík“.

Ako vyzerá TRISENOX a obsah balenia

- TRISENOX je infúzny koncentrát (sterilný koncentrát). TRISENOX sa dodáva v sklenených injekčných liekovkách ako koncentrovaný, číry, bezfarebný vodný roztok. Každá škatuľka obsahuje 10 sklenených injekčných liekoviek na jednorazové použitie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Holandsko

Výrobca

Teva Pharmaceuticals Europe B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Holandsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov:

POČAS CELÉHO ČASU MANIPULÁCIE S TRISENOXOM MUSIA BYŤ STRIKTNE DODRŽIAVANÉ ASEPTICKÉ PODMIENKY, PRETOŽE NEOBSAHUJE ŽIADNU KONZERVAČNÚ LÁTKU.

Riedenie TRISENOXU

TRISENOX sa musí pred podaním nariediť.

Personál musí byť vyškolený na manipuláciu a riedenie oxidu arzenitého a musí používať vhodné ochranné oblečenie.

POZOR, VŠIMNITE SI NOVÚ KONCENTRÁCIU (2 mg/ml)

Riedenie: opatrne vložte ihlu striekačky do injekčnej liekovky a natiahnite požadovaný objem. TRISENOX 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 %).

Nepoužitý zvyšok z každej injekčnej liekovky sa musia vhodným spôsobom znehodnotiť. Neodkladajte si žiadne nepoužitý zvyšok na neskoršie podanie

Použitie TRISENOXU

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

TRISENOX 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.

TRISENOX je po nariadení na intravenózný roztok chemicky a fyzikálne stály 24 hodín pri 15 - 30 °C a 48 hodín 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 nariadenie 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.