

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Arsenic trioxide medac 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 ml koncentrátum 1 mg arzén-trioxidot tartalmaz.

Egy 10 ml-es injekciós üveg 10 mg arzén-trioxidot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Steril, tiszta, színtelen, részecskéktől mentes vizes oldat. Az oldat kémhatása pH = 6,0-8,0.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Arsenic trioxide medac felnőtt betegeknél javallott a remisszió elérése és az állapot konszolidálása érdekében:

- újonnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú akut promyelocytás leukaemiában (APL) (fehérvérsejtszám $\leq 10 \times 10^3$ /mikroliter) csupa-*transz*-retinsavval (all-trans-retinoic acid, ATRA) kombinációban,
- relapszált/refrakter APL-ben (az ezt megelőző kezelésnek retinoidot és kemoterápiát is kellett tartalmaznia),

akiknél t(15;17) transzlokáció és/vagy a promyelocytás leukaemia/retinsav-receptor-alfa (PML/RAR α) gén jelenléte figyelhető meg.

Az egyéb akut myeloid leukaemia altípusoknak az arzén-trioxidra adott válaszarányát még nem vizsgálták.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Arsenic trioxide medac kizárólag az akut leukaemiák kezelésében tapasztalt orvos felügyelete mellett alkalmazható, továbbá be kell tartani a 4.4 pontban leírt speciális monitorozási eljárásokat.

Adagolás

Az ajánlott dózis felnőttek és időskorúak esetében megegyezik.

Újonnan diagnosztizált alacsony-közepes kockázatú APL

Indukciós kezelés

Az Arsenic trioxide medac-ot intravénásan, 0,15 mg/ttkg/nap dózisban kell alkalmazni, amelyet naponta kell adni a teljes remisszió (complete remission, CR) eléréséig. Ha a 60. napra nem következik be CR, az adagolást abba kell hagyni.

Konszolidációs alkalmazás

Az Arsenic trioxide medac-ot intravénásan, 0,15 mg/ttkg/nap dózisban kell alkalmazni, hetente 5 napon át. A kezelést 4 héten át kell folytatni, amit 4 hetes szünet követ, összesen 4 cikluson keresztül.

Relapszált/refrakter APL

Indukciós kezelés

Az Arsenic trioxide medac-ot minden esetben, napi 0,15 mg/ttkg/nap fix dózisban intravénásan kell alkalmazni mindaddig, amíg CR-t nem sikerül elérni (a sejtes csontvelőben 5%-nál kevesebb blast van jelen és egyértelműen nincsenek jelen leukaemiás sejtek). Amennyiben a CR-t az 50. napra nem sikerül elérni, az adagolást abba kell hagyni.

Konszolidációs alkalmazás

A konszolidációs kezelésnek az indukciós kezelés befejezését követő 3–4. héten kell megkezdődnie. Az Arsenic trioxide medac-ot 0,15 mg/ttkg/nap dózisban intravénásan kell alkalmazni 25 dózis beadásáig, hetente 5 kezelési napon, amit 2 nap szünet követ; ez ismétlődő 5 héten át.

Az alkalmazás elhalasztása, dózismódosítás és az adagolás újrakezdése

Az Arsenic trioxide medac készítménnyel folytatott kezelést a terápia tervezett befejezése előtt átmenetileg meg kell szakítani, ha bármilyen esetben a „National Cancer Institute Common Toxicity Criteria” (CTC) szerinti 3. fokozatú vagy annál súlyosabb toxicitás jelentkezik, és az feltételezhetően az Arsenic trioxide medac-kezeléssel van összefüggésben. Azoknál a betegeknél, akiknél ilyen reakciók jelentkeznek, és feltételezhető, hogy ezek a reakciók az Arsenic trioxide medac készítménnyel vannak összefüggésben, a kezelést csak a toxikus állapot lezajlása, vagy a kezelést megelőző alapállapot helyreállítása után lehet újra kezdeni. Ilyen esetekben a kezelést a korábbi napi dózis 50%-ával kell újraindítani. Amennyiben a csökkentett dózissal újraindított kezelés során 7 napon belül nem fordul elő ismét a toxikus esemény, a napi dózis visszaemelhető az eredeti dózis 100%-ára. Azoknál a betegeknél, akiknél a toxicitás visszatér, abba kell hagyni a kezelést.

Az elektrokardiogram- (EKG-) és elektrolit-eltérésekkel, valamint a hepatotoxicitással kapcsolatban lásd a 4.4 pontot.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Mivel a májkárosodásban szenvedő betegek valamennyi csoportjában nem áll rendelkezésre adat, és az Arsenic trioxide medac-kezelés alatt hepatotoxikus hatások jelentkezhetnek, az Arsenic trioxide medac májkárosodásban szenvedő betegek esetén történő alkalmazásakor elővigyázatosság javasolt (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Vesekárosodás

Mivel a vesekárosodásban szenvedő betegek valamennyi csoportjában nem áll rendelkezésre adat, az Arsenic trioxide medac vesekárosodásban szenvedő betegek esetén történő alkalmazásakor elővigyázatosság javasolt.

Gyermekek és serdülők

Az Arsenic trioxide medac biztonságosságát és hatásosságát 17 éves vagy annál fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Az 5–16 éves gyermekek és serdülők esetében jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat. Öt évesnél fiatalabb gyermekek esetében nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az Arsenic trioxide medac-ot 1-2 óra alatt kell intravénásan beadni. Amennyiben vasomotoros reakciókat figyelnek meg, az infúzió beadásának időtartama 4 óráig meghosszabbítható. Centrális vénás katéter nem szükséges. A beteget a kezelés kezdetén a betegség tünetei miatt és a megfelelő nyomon követés érdekében hospitalizálni kell.

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A klinikailag instabil APL betegek különösen veszélyeztetettek, esetükben gyakrabban kell ellenőrizni az elektrolit- és vércukorszinteket, valamint gyakrabban kell vizsgálni a hematológiai, máj-, vese- és véralvadási paramétereket.

Leukocytá aktivációs szindróma (APL differenciálódási szindróma)

A relapszált/refrakter APL-ben szenvedő, arzén-trioxiddal kezelt betegek 27%-ánál tapasztalhatóak olyan tünetek, amelyek az ún. retinsav-akut promyelocytás leukaemiához (RA-APL) vagy az APL differenciálódási szindrómához hasonlóak, amit láz, dyspnoe, testtömeg-növekedés, pulmonalis infiltrációk és pleuralis vagy pericardialis effúzió jellemez leukocytosissal vagy anélkül. Ez a tünetegyüttes végzetes kimenetelű lehet. Újonnan diagnosztizált APL-ben szenvedő, arzén-trioxiddal és ATRA-val kezelt betegek 19%-ánál APL differenciálódási szindrómát figyeltek meg, köztük 5 súlyos esetet. A tünetegyüttes előfordulásának legelső jelére (ok nélkül jelentkező láz, dyspnoe és/vagy testtömeg-gyarapodás, rendellenes hallgatózási lelet vagy radiológiai eltérések), átmenetileg le kell állítani az Arsenic trioxide medac-kezelést, és azonnal nagy dózisú szteroid kezelést kell kezdeni (10 mg dexametazon intravénásan naponta kétszer), melyet függetlenül a leukocytaszámtól, legalább 3 napig vagy még tovább kell alkalmazni, mindaddig, amíg a tünetek meg nem szűnnek. Amennyiben klinikailag indokolt/szükséges, egyidejű diuretikus terápia is ajánlott. A legtöbb beteg esetében az APL differenciálódási szindróma miatti kezelés alatt nem kell végleg abbahagyni az Arsenic trioxide medac-terápiát. Amint enyhültek a panaszok és tünetek, az Arsenic trioxide medac-kezelés újrakezddhető az előző adag 50%-ával, amelyet az első 7 nap során kell alkalmazni. Ezt követően, amennyiben a korábbi toxicitás rosszabbodása nem tapasztalható, az Arsenic trioxide medac teljes adagban folytatható. A tünetek ismételt jelentkezése esetén az Arsenic trioxide medac adagját az előző adagra kell csökkenteni. APL-ben szenvedő betegeknél az APL differenciálódási szindróma indukciós kezelés alatti kialakulásának megelőzése érdekében prednizon adható (0,5 mg/ttkg naponta az indukciós kezelés során mindvégig) az Arsenic trioxide medac alkalmazásának 1. napjától az indukciós kezelés végéig. A szteroid-kezelés mellett a kemoterápia alkalmazása nem javasolt, mivel az Arsenic trioxide medac miatti leukocytá aktivációs szindróma kezelése során nincsenek tapasztalatok a szteroidok és a kemoterápia egyidejű alkalmazásával kapcsolatban. A készítmény forgalomba kerülését követő tapasztalatok szerint hasonló szindróma jelentkezhet egyéb típusú daganatos betegségekben szenvedő betegeknél is. Ezeknek a betegeknél a monitorozását és kezelését a fentiekben leírtak szerint kell végezni.

Eltérések az EKG-ban

Az arzén-trioxid a QT-távolság megnyúlását okozhatja, valamint teljes atrioventricularis blokkot okozhat. A QT-megnyúlás *torsade de pointes* típusú ventricularis arrhythmiához vezethet, ami végzetes kimenetelű lehet. Antraciklinekkel folytatott korábbi kezelés növelheti a QT-megnyúlás veszélyét. A *torsade de pointes* kockázatát befolyásolja a QT-megnyúlás mértéke, valamint a

QT-megnyúlást előidéző gyógyszerek egyidejű alkalmazása (pl. Ia és III osztályú antiarrhythmiaszerek (pl. kinidin, amiodaron, szotalol, dofetilid), antipszichotikumok (pl. tioridazin), antidepresszánsok (pl. amitriptilin), bizonyos makrolidok (pl. eritromicin), egyes antihisztaminok (pl. terfenadin és asztemizol), egyes kinolon antibiotikumok (pl. sparfloxacin) és egyéb olyan gyógyszerek, amelyek ismertén növelik a QT-távolságot (pl. ciszaprid)), a *torsade de pointes* korábbi előfordulása, a QT-távolság már meglévő megnyúlása, kongesztív szívelégtelenség, a káliumürítő diuretikumok alkalmazása, amfotericin B és egyéb olyan állapotok, amelyek hypokalaemiát vagy hypomagnesaemiát eredményeznek. Klinikai vizsgálatokban az arzén-trioxiddal kezelt relapszusban lévő/refrakter betegek 40%-ánál jelentkezett legalább egyszer 500 milliszekundumnál hosszabb korrigált QT-idő (QTc)-megnyúlás. Az arzén-trioxid-infúziót követően az 1. és az 5. hét között figyelték meg a QTc-megnyúlást, ami aztán az arzén-trioxid-infúziót követően a 8. hét végére visszatért az alapértékhez. Egy betegnél (akit párhuzamosan egyszerre több gyógyszerkészítménnyel kezeltek, beleértve az amfotericin B-t is) aszimptomatikus *torsade de pointes* jelentkezett a kiújult APL miatti arzén-trioxiddal folytatott indukciós kezelés során. Az újonnan diagnosztizált APL-ben szenvedő betegek 15,6%-ánál tapasztalták a QTc-intervallum megnyúlását ATRA-val kombinációban alkalmazott arzén-trioxid-kezelés mellett (lásd 4.8 pont). Egy újonnan diagnosztizált betegnél a QTc-intervallum nagyfokú megnyúlása és az elektroliteltérések miatt az indukciós kezelés 3. napján leállították a kezelést.

EKG és az elektrolit monitorozásra vonatkozó ajánlások

Az Arsenic trioxide medac készítménnyel folytatott terápia megkezdését megelőzően 12-elvezetéses EKG-t kell végezni, és értékelni kell a szérum elektrolit (kálium, kalcium és magnézium), valamint a kreatinin szintet, rendezni kell a meglévő elektrolit eltéréseket, és amennyiben lehetséges, fel kell függeszteni az ismertén QT-távolság megnyúlását okozó gyógyszerek alkalmazását. Az olyan betegeknél, akiknél fennállnak a QTc-megnyúlás vagy a *torsade de pointes* kockázati tényezői, folyamatos szívmonitorozást (EKG) kell végezni. Az 500 milliszekundumnál nagyobb QTc esetében korrekciós intézkedést kell végrehajtani, és az Arsenic trioxide medac alkalmazásának megfontolását megelőzően, sorozat EKG-val kell újraértékelni a QTc-t, valamint ha lehetőség van rá, szakorvos tanácsát kell kérni. Az Arsenic trioxide medac készítménnyel folytatott terápia során a kálium koncentrációt 4 mEq/l fölött kell tartani, míg a magnézium koncentrációnak 1,8 mg/dl fölött kell maradnia. Az olyan betegeknél, akiknél az abszolút QT-távolság értéke > 500 milliszekundum, felül kell vizsgálni az együttesen fennálló kockázati tényezőket, be kell avatkozni e kockázati tényezők megszüntetése érdekében – ha vannak ilyenek – és fontolóra kell venni az Arsenic trioxide medac-terápia továbbfolytatásának a kockázatát és előnyeit annak felfüggesztésével szemben. Amennyiben syncope, gyors vagy szabálytalan szívverés alakul ki, a beteget hospitalizálni kell, és folyamatosan nyomon kell követni az állapotát, ellenőrizni kell a szérum elektrolit szinteket, az Arsenic trioxide medac-terápiát átmenetileg fel kell függeszteni, amíg a QTc-távolság 460 milliszekundum alá nem csökken és nem rendeződnek az elektrolit értékek, megszűnik a syncope és a rendszertelen szívverés. Az állapot rendeződése után a kezelést az előző napi adag 50%-ával kell újratekdeni. Ha a QTc-intervallum megnyúlása nem jelentkezik újra a kezelés csökkentett adaggal történt újratekdenését követő 7 napon belül, akkor az Arsenic trioxide medac-kezelés napi 0,11 mg/ttkg adagban folytatható a második hét során. Ha nem jelentkezik QTc-intervallum-megnyúlás, a napi adag visszaemelhető az eredeti adag 100%-ára. Nincsenek adatok az arzén-trioxidnak az infúzió alatt a QTc-távolságra gyakorolt hatásáról. A kezelés indukciós és konszolidációs szakaszában hetente két alkalommal EKG-t kell készíteni, klinikailag instabil betegek esetében még ennél is gyakrabban.

Hepatotoxicitás (3. fokozatú vagy súlyosabb)

Újonnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú APL-ben szenvedő betegek 63,2%-ánál alakultak ki 3. vagy 4. fokozatú hepatotoxikus hatások az ATRA-val kombinációban adott arzén-trioxiddal végzett indukciós vagy konszolidációs kezelés alatt (lásd 4.8 pont). A toxikus hatások azonban rendeződtek akár az arzén-trioxid, akár az ATRA, akár mindkettő alkalmazásának átmeneti leállítására. Az Arsenic trioxide medac készítménnyel folytatott kezelés a terápia tervezett befejezése előtt bármikor leállítandó, amennyiben a CTC szerinti 3. fokozatú vagy annál súlyosabb hepatotoxicitás jelentkezik. Amint a normálérték felső határának 4-szerese alá csökkent a bilirubin és/vagy az SGOT és/vagy az alkalikus foszfatáz szintje, az Arsenic trioxide medac-kezelést újra kell

kezdeni az előző adag 50%-ával, amelyet az első 7 nap során kell alkalmazni. Ezt követően, amennyiben a korábbi toxicitás rosszabbodása nem tapasztalható, az Arsenic trioxide medac-ot teljes adagban kell folytatni. A hepatotoxicitás ismételt jelentkezése esetén az Arsenic trioxide medac alkalmazását végleg abba kell hagyni.

Az alkalmazás elhalasztása és a dózis módosítása

Az Arsenic trioxide medac készítménnyel folytatott kezelés a terápia tervezett befejezése előtt bármikor átmenetileg megszakítandó, amennyiben a CTC szerinti 3. fokozatú vagy annál súlyosabb toxicitás jelentkezik, mely feltételezhetően az Arsenic trioxide medac-kezeléssel van összefüggésben (lásd 4.2 pont).

Laboratóriumi vizsgálatok

A betegek elektrolit- és vércukorszintjeit, valamint a hematológiai, máj-, vese- és véralvadási paramétereit a kezelés indukciós fázisában legalább hetente kétszer, a klinikailag instabil betegeknél még gyakrabban kell ellenőrizni, a konszolidációs fázisban pedig legalább hetente egyszer.

Vesekárosodás

Mivel a vesekárosodásban szenvedő betegek valamennyi csoportjában nem áll rendelkezésre adat, az Arsenic trioxide medac vesekárosodásban szenvedő betegek esetén történő alkalmazásakor elővigyázatosság javasolt. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél szerzett tapasztalatok nem elegendőek annak meghatározására, hogy szükséges-e az adag módosítása. Az Arsenic trioxide medac alkalmazását dializált betegeknél nem vizsgálták.

Májkárosodás

Mivel a májkárosodásban szenvedő betegek egyik csoportjára vonatkozóan sem áll rendelkezésre adat, és az arzén-trioxid-kezelés alatt hepatotoxikus hatások jelentkezhetnek, az Arsenic trioxide medac májkárosodásban szenvedő betegek esetén történő alkalmazásakor elővigyázatosság javasolt (lásd 4.4 pont a hepatotoxicitásról és 4.8 pont). A súlyos májkárosodásban szenvedő betegek körében szerzett tapasztalatok nem elegendőek annak meghatározására, hogy szükséges-e a dózis módosítása.

Idősek

Korlátozott klinikai adatok állnak rendelkezésre az Arsenic trioxide medac alkalmazásáról az időskorú népesség esetében. E betegek esetében különös óvatosságra van szükség.

Hyperleukocytosis

Relapszált/refrakter APL-ben szenvedő egyes betegeknél az arzén-trioxiddal folytatott kezeléssel kapcsolatos hyperleukocytosis ($\geq 10 \times 10^3$ /mikroliter) kialakulását figyelték meg. Nem figyeltek meg összefüggést sem a kiindulási fehérvérsejtszám (FVS) és a hyperleukocytosis kialakulása, sem a kiindulási fehérvérsejtszám és a maximális fehérvérsejtszám között. A hyperleukocytosist egyik esetben sem kezelték kiegészítő kemoterápiával, és az állapot az arzén-trioxid-kezelés folytatásával megoldódott. A konszolidációs fázisban a fehérvérsejtszám nem volt olyan magas, mint az indukciós kezeléskor; magasabb volt mint 10×10^3 /mikroliter, egy beteg kivételével, akinél a konszolidációs fázisban a fehérvérsejtszám 22×10^3 /mikroliter volt. Húsz, relapszált/refrakter APL-ben szenvedő betegnél (50%) jelentkezett leukocytosis; azonban e betegek mindegyikénél folyamatosan csökkent a fehérvérsejtszám, vagy normalizálódott a csontvelő-remisszió idejére, és nem volt szükség citotoxikus kemoterápiára vagy leukoferezisre. Újonnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú APL-ben szenvedő betegeknél 74 beteg közül 35-nél (47%) alakult ki leukocytosis az indukciós terápia alatt (lásd 4.8 pont). Azonban az összes eset sikeresen kezelhető volt hidroxürea-terápiával.

Azoknak az újonnan diagnosztizált, és relapszált/refrakter APL-ben szenvedő betegeknél, akiknél az indukciós terápia után tartós leukocytosis alakul ki, hidroxürea-t kell adni. A hidroxürea-kezelést egy

olyan adott dózisban kell folytatni, amely mellett a fehérvérsejtszám $10 \times 10^3/\text{mikroliter}$ vagy ez alatti értéken tartható, majd fokozatosan csökkenteni kell az adagot.

1. táblázat: Hidroxiurea-kezelés megkezdésére vonatkozó ajánlás

Fehérvérsejtszám	Hidroxiurea
$10\text{-}50 \times 10^3/\text{mikroliter}$	500 mg naponta négyszer
$> 50 \times 10^3/\text{mikroliter}$	1000 mg naponta négyszer

Másodlagos primer rosszindulatú daganatok

Az Arsenic trioxide medac hatóanyaga, az arzén-trioxid egy humán karcinogén vegyület. A betegeket figyelemmel kell kísérni a második primer rosszindulatú daganat(ok) kialakulása szempontjából.

Encephalopathia

Az arzén-trioxiddal végzett kezelés kapcsán encephalopathia eseteiről számoltak be. B1-vitamin-hiányos betegek arzén-trioxiddal végzett kezelése után Wernicke-encephalopathiáról számoltak be. A B1-vitamin-hiány által veszélyeztetett betegeknél az arzén-trioxid alkalmazásának megkezdését követően az encephalopathia okozta jelek és tünetek szoros monitorozása szükséges. Néhány eset B1-vitamin pótlására rendeződött.

Ismert hatású segédanyag

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Szabályos farmakokinetikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek az Arsenic trioxide medac és más gyógyszerek között.

Ismerten QT/QTc-intervallum-megnyúlást, hypokalaemiát vagy hypomagnesaemiát okozó gyógyszerek

Az arzén-trioxiddal folytatott kezelés során számítani lehet a QT/QTc-megnyúlásra, és beszámoltak *torsade de pointes* és teljes szívleállás előfordulásáról is. Az olyan betegek esetében, akik ismerten hypokalaemiát vagy hypomagnesaemiát előidéző gyógyszereket kaptak vagy kapnak, pl. diuretikumokat vagy amfotericin B-t, nagyobb lehet a *torsade de pointes* előfordulásának kockázata. Körültekintően kell eljárni, ha az Arsenic trioxide medac-ot más olyan gyógyszerrel együtt alkalmazzák, amely ismerten QT/QTc-távolság -megnyúlást idéz elő, mint pl. a makrolid antibiotikumok, a tioridazin – egy antipszichotikum –, vagy az ismerten hypokalaemiát vagy hypomagnesaemiát előidéző gyógyszerek. A 4.4 pont további információt tartalmaz a QT-megnyúlást előidéző gyógyszerekről.

Ismerten hepatotoxikus hatású gyógyszerek

Az arzén-trioxid-kezelés alatt hepatotoxikus hatások jelentkezhetnek, ezért elővigyázatosság javasolt, ha az Arsenic trioxide medac-ot olyan egyéb gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, amelyekről ismert, hogy hepatotoxikus hatásokat idéznek elő (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Leukaemia elleni egyéb gyógyszerek

Nem ismert az Arsenic trioxide medac-nak az egyéb leukaemia elleni gyógyszerek hatásosságára gyakorolt hatása.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Az arzénvegyületek genotoxikus kockázata miatt (lásd az 5.3 pont), a fogamzóképes korban lévő nőknek és a férfiaknak hatékony fogamzásgátlási módszereket kell alkalmazniuk az Arsenic trioxide medac-kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 6 hónapig.

A férfiaknak hatékony fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk, és fel kell hívni a figyelmüket arra, hogy ne vállaljanak gyermeket az Arsenic trioxide medac-kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követő 3 hónapig.

Terhesség

Az arzén-trioxidról állatkísérletekben bizonyították annak embriotoxikus és teratogén hatását (lásd 5.3 pont). Nem végeztek vizsgálatot Arsenic trioxide medac-kezelésben részesülő terhes nőkkel.

Amennyiben ezt a gyógyszert terhesség idején alkalmazzák, vagy a beteg e készítmény alkalmazása során teherbe esik, a beteget tájékoztatni kell a magzatot fenyegető lehetséges károsodásról.

Szoptatás

Az arzén kiválasztódik a humán anyatejbe. Mivel szoptatott gyermekeknél az Arsenic trioxide medac súlyos mellékhatásokat okozhat, a készítmény alkalmazása előtt és annak során, és az utolsó adagot követő két hétig nem szabad szoptatni.

Termékenység

Az Arsenic trioxide medac készítménnyel nem végeztek sem klinikai, sem nem klinikai fertilitási vizsgálatokat.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Arsenic trioxide medac nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatok során a relapszált/refrakter APL-ben szenvedő betegek 37%-ánál fordultak elő a kezeléssel összefüggő, 3-as és 4-es CTC (Common Toxicity Criteria) fokozatú mellékhatások. A leggyakrabban jelentett mellékhatás a hyperglykaemia, a hypokalaemia, a neutropenia és az alanin-aminotranszferáz (SGPT ill. ALAT)-szint emelkedése volt. A haematológiai vizsgálatok alapján a relapszált/refrakter APL-ben szenvedő betegek 50%-ánál fordult elő leukocytosis.

A relapszusban lévő/refrakter populációban a súlyos mellékhatások gyakoriak voltak (1-10%), és nem váratlanul fordultak elő. Az arzén-trioxid miatti súlyos mellékhatások között szerepel az APL differenciálódási szindróma (3), leukocytosis (3), megnyúlt QT-szakasz (4, egy esetben *torsade de pointes*-tal), pitvarfibrilláció/pitvari flutter (1), hyperglykaemia (2) és vérzéshez, fertőzésekhez, fájdalomhoz, hasmenéshez és hányingerhez kapcsolódó különféle súlyos mellékhatások.

Általánosságban, a relapszált/refrakter APL-ben szenvedő betegeknél a kezeléshez kötődő nemkívánatos események az idővel csökkentek, ami talán az alapbetegség javulásával magyarázható. A betegek a kezelés indukciós szakaszához képest a konszolidációs és fenntartó kezelést kevesebb toxikus tünettől tolerálták. Ez valószínűleg annak tudható be, hogy a kezelés kezdetén a betegség még

kontrollálatlan lefolyása súlyosbította a nemkívánatos hatásokat a tünetek és a betegség kezeléséhez szükséges számos együttesen alkalmazott gyógyszerrel együtt.

Egy III. fázisú, multicentrikus, non-inferioritási („nem rosszabb, mint”) vizsgálatban, melynek során az ATRA-val kombinációban alkalmazott kemoterápiát hasonlították össze ATRA és arzén-trioxid kombinációjával újonnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú APL-ben szenvedő betegeknél (APL0406 vizsgálat; lásd még 5.1 pont), súlyos mellékhatásokat, köztük hepatotoxicitást, thrombocytopeniát, neutropeniát és QTc-intervallum-megnyúlást figyeltek meg az arzén-trioxiddal kezelt betegeknél.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az újonnan diagnosztizált betegekkel végzett APL0406 vizsgálatban, valamint a relapszusban lévő/refrakter APL-ben szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatok során és/vagy a forgalomba hozatalt követően az alábbi nemkívánatos hatásokról számoltak be. Az alábbiakban a 2. táblázatban 52, refrakter fázisban vagy relapszusban lévő APL-ben szenvedő betegen arzén-trioxiddal végzett klinikai vizsgálat során észlelt nemkívánatos hatások gyakorisága van felsorolva MedDRA terminológia szerint szervrendszerenként. A gyakoriságok meghatározása az alábbi: (nagyon gyakori $\geq 1/10$), (gyakori $\geq 1/100 - < 1/10$), (nem gyakori $\geq 1/1000 - < 1/100$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat

	Összes fokozat	$\geq 3.$ fokozatú
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		
Herpes zoster	Gyakori	Nem ismert
Sepsis	Nem ismert	Nem ismert
Pneumonia	Nem ismert	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		
Lázás neutropenia	Gyakori	Gyakori
Leukocytosis	Gyakori	Gyakori
Neutropenia	Gyakori	Gyakori
Pancytopenia	Gyakori	Gyakori
Thrombocytopenia	Gyakori	Gyakori
Anaemia	Gyakori	Nem ismert
Leukopenia	Nem ismert	Nem ismert
Lymphopenia	Nem ismert	Nem ismert
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		
Hyperglykaemia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hypokalaemia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hypomagnesaemia	Nagyon gyakori	Gyakori
Hypernatraemia	Gyakori	Gyakori
Ketoacidosis	Gyakori	Gyakori
Hypermagnesaemia	Gyakori	Nem ismert
Dehidráció	Nem ismert	Nem ismert
Folyadékretenció	Nem ismert	Nem ismert
Pszichiátriai kórképek		
Zavart tudatállapot	Nem ismert	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
Paraesthesia	Nagyon gyakori	Gyakori
Szédülés	Nagyon gyakori	Nem ismert
Fejfájás	Nagyon gyakori	Nem ismert

	Összes fokozat	≥ 3. fokozatú
Convulsiók	Gyakori	Nem ismert
Encephalopathia	Nem ismert	Nem ismert
Wernicke encephalopathia		
Szembetegségek és szemészeti tünetek		
Homályos látás	Gyakori	Nem ismert
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		
Tachycardia	Nagyon gyakori	Gyakori
Pericardialis folyadékgyülem	Gyakori	Gyakori
Kamrai extrasystolék	Gyakori	Nem ismert
Szívelégtelenség	Nem ismert	Nem ismert
Kamrai tachycardia	Nem ismert	Nem ismert
Érbetegségek és tünetek		
Vasculitis	Gyakori	Gyakori
Hypotonia	Gyakori	Nem ismert
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		
Differenciálódási szindróma	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Dyspnoe	Nagyon gyakori	Gyakori
Hypoxia	Gyakori	Gyakori
Pleuralis folyadékgyülem	Gyakori	Gyakori
Pleuralis fájdalom	Gyakori	Gyakori
Pulmonalis alveolaris vérzés	Gyakori	Gyakori
Pneumonitis	Nem ismert	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
Diarrhoea	Nagyon gyakori	Gyakori
Hányás	Nagyon gyakori	Nem ismert
Hányinger	Nagyon gyakori	Nem ismert
Hasi fájdalom	Gyakori	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		
Pruritus	Nagyon gyakori	Nem ismert
Börkiütés	Nagyon gyakori	Nem ismert
Erythema	Gyakori	Gyakori
Arc-oedema	Gyakori	Nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		
Myalgia	Nagyon gyakori	Gyakori
Arthralgia	Gyakori	Gyakori
Csontfájdalom	Gyakori	Gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		
Veseelégtelenség	Gyakori	Nem ismert
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		
Láz	Nagyon gyakori	Gyakori
Fájdalom	Nagyon gyakori	Gyakori
Fáradtság	Nagyon gyakori	Nem ismert
Ödéma	Nagyon gyakori	Nem ismert
Mellkasi fájdalom	Gyakori	Gyakori
Hidegrázás	Gyakori	Nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		
Emelkedett alanin-aminotranszferáz	Nagyon gyakori	Gyakori
Emelkedett aszpartát-aminotranszferáz	Nagyon gyakori	Gyakori
QT-megnyúlás az EKG-n	Nagyon gyakori	Gyakori
Hyperbilirubinaemia	Gyakori	Gyakori
Emelkedett kreatininszint a vérben	Gyakori	Nem ismert
Testtömeg-gyarapodás	Gyakori	Nem ismert
Emelkedett gamma-glutamil-transzferáz szint*	Nem ismert*	Nem ismert*

*A CALGB-C9710 vizsgálatban résztvevő 200, arzén-trioxid konszolidációs kezelésben (1. kezelés és 2. kezelés) részesülő beteg közül, a 3. fokozatnál magasabb kategóriában 2 esetben jelentettek emelkedett GGT-szintet, szemben a kontroll-csoporttal, ahol egyetlen egy sem volt.

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Differenciálódási szindróma

Az arzén-trioxid-kezelés során a relapszusban lévő betegekkel végzett APL vizsgálatokban résztvevő 52 betegből 14-nél jelentkezett az APL differenciálódási szindróma egy vagy több tünete, mint láz, dyspnoe, testtömeg-növekedés, pulmonalis beszűrődés és pleuralis vagy pericardialis effúzió, leukocytosis vagy anélkül (lásd 4.4 pont). A kezelés kezdeti időszakában 27 betegnél jelentkezett leukocytosis (FVS $\geq 10 \times 10^3$ /mikroliter), közülük 4-nél az értékek meghaladták a 100 000/mikrolitert. Az induló FVS nem mutatott összefüggést a vizsgálatban a leukocytosis kialakulásával, és a konszolidációs terápia szakaszában a fehérvérsejtszám nem volt olyan magas, mint a kezelés kezdeti szakaszában. Ezekben a vizsgálatokban a leukocytosist nem kezelték kemoterápiás gyógyszerekkel. A fehérvérsejtszám csökkentésére alkalmazott gyógyszerek gyakran súlyosbítják a leukocytosishoz kapcsolódó toxikus tüneteket, és eddig semmilyen standard kezelés nem bizonyult hatásosnak. Egy „compassionate use”(méltányosságból történő alkalmazás) program keretében kezelt beteg a leukocytosis következtében agyi infarktusban hunyt el a fehérvérsejtszám csökkentésére szolgáló kemoterápiás gyógyszerrel folytatott kezelést követően. Ezért elsősorban a betegek megfigyelése javasolt, beavatkozni csak bizonyos, meghatározott esetekben ajánlott.

A relapszusban lévő betegekkel végzett kulcsfontosságú (pivotalis) vizsgálatokban a halálozás a vérzéshez kapcsolódó disszeminált intravascularis coagulatio (DIC) miatt nagyon gyakori volt (> 10%), ami egybevág a szakirodalomban leírt, korai halálozási értékkel.

Újonnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú APL-ben szenvedő betegek 19%-ánál figyeltek differenciálódási szindrómát, köztük 5 súlyos esetet.

A forgalomba hozatalt követően egy, a retinsav szindrómához hasonló differenciálódási szindrómáról is beszámoltak az APL-től eltérő malignitások arzén-trioxiddal történő kezelése során.

A QT-intervallum megnyúlása

Az arzén-trioxid QT-távolság-megnyúlást idézhet elő (lásd 4.4 pont). A QT-megnyúlás *torsade de pointes* típusú ventricularis arrhythmia eredményezhet, ami végzetes kimenetű lehet. A *torsade de pointes* kockázata összefügg a QT-megnyúlás mértékével, a QT-megnyúlást előidéző gyógyszerek egyidejű alkalmazásával, a *torsade de pointes* korábbi előfordulásával, a már meglévő QT-távolság-megnyúlással, kongesztív szívelégtelenséggel, káliumürítő diuretikumok alkalmazásával és egyéb állapotokkal, amelyek hypokalaemiát és hypomagnesaemiát eredményeznek. Egy betegnél (aki egyidejűleg többféle gyógyszert kapott, köztük amfotericin B-t), aszimptómás *torsade de pointes* jelentkezett az APL relapszus miatti arzén-trioxiddal végzett indukciós kezelés során. A beteg eljutott a konszolidációs szakaszba a QT-megnyúlás minden további tünete nélkül.

Újonnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú APL-ben szenvedő betegek 15,6%-ánál figyeltek meg QTc-intervallum-megnyúlást. Egy betegnél a QTc-intervallum nagyfokú megnyúlása és az elektrolit-háztartás rendellenességei miatt a 3. napon leállították az indukciós kezelést.

Perifériás neuropathia

A környezetben előforduló arzén egyik gyakori és jól ismert hatása a perifériás neuropathia, amit a paraesthesia/dysaesthesia jellemez. E nemkívánatos reakció miatt csak két, relapszált/refrakter APL-ben szenvedő beteg hagyta abba a kezelést a tervezettnél korábban, és egynél folytatták a további arzén-trioxid-kezelést egy másik protokoll szerint. A relapszált/refrakter APL-ben szenvedő betegek 44%-ánál jelentkeztek olyan tünetek, amelyek neuropathiához kapcsolódhatnak; legtöbbjük tünetei enyhék-mérsékelték voltak, és az arzén-trioxiddal folytatott kezelés befejeztével visszafejlődtek.

Hepatotoxicitás (3-4. fokozat)

Újonnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú APL-ben szenvedő betegek 63,2%-ánál alakultak ki 3. vagy 4. fokozatú hepatotoxikus hatások az ATRA-val kombinációban adott arzén-trioxiddal végzett indukciós vagy konszolidációs kezelés alatt. A toxikus hatások azonban rendeződtek akár az arzén-trioxid, akár az ATRA, akár mindkettő alkalmazásának átmeneti leállítására (lásd 4.4 pont).

Hematológiai és gastrointestinalis toxicitás

Újonnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú APL-ben szenvedő betegeknél gastrointestinalis toxicitás, 3-4. fokozatú neutropenia és 3-4. fokozatú thrombocytopenia jelentkezett, de ezek előfordulási gyakorisága 2,2-szer alacsonyabb volt az ATRA-val kombinációban adott arzén-trioxiddal kezelt betegeknél, mint az ATRA + kemoterápiával kezelt betegeknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Amennyiben súlyos, akut arzénmérgezésre utaló tünetek jelentkeznek (pl. konvulziók, izomgyengeség és zavartság), az Arsenic trioxide medac-kezelést azonnal abba kell hagyni, és meg kell fontolni a kelációs terápiát napi ≤ 1 gramm/nap dózisu penicillamin alkalmazásával. A penicillammal történő kezelés időtartamát a vizelet arzéntartalmának laboratóriumi értékei alapján kell meghatározni. Azoknál a betegeknél, akik nem képesek szájon keresztül gyógyszert bevenni, megfontolható a 4 óránként intramuscularisan adott 3 mg/ttkg dimerkaprol alkalmazása mindaddig, amíg az életet veszélyeztető toxikus tünetek nem enyhülnek. Ezt követően, napi ≤ 1 gramm/nap dózisu penicillamin adható. Coagulopathia esetében a DMSA (dimerkapto-borostyánkősav, szukcimer) mint kelációs hatóanyag alkalmazható ajánlott kezelésként szájon át 10 mg/ttkg vagy 350 mg/m² dózisban 8 óránként 5 napon át, majd 12 óránként 2 héten át. A súlyos akut arzén-túlادagolósos betegeknél meg kell fontolni a dialízis alkalmazását.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb citosztatikumok, ATC kód: L01XX27

Hatásmechanizmus

Az Arsenic trioxide medac hatásmechanizmusa nem teljes tisztázott. Az arzén-trioxid morfológiai változásokat és a dezoxiribonukleinsav (DNS) fragmentációját eredményezi, ami *in vitro* az NB4 humán promyelocytás leukaemiás sejtek apoptózisára jellemző. Az arzén-trioxid a PML/RAR α fúziós fehérjéjének károsodását vagy degradációját eredményezi.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Újonnan diagnosztizált, nem nagy kockázatú APL-ben szenvedő betegek

Az arzén-trioxidot egy kontrolllos, randomizált, III. fázisú, „nem rosszabb, mint”(non-inferiority) típusú vizsgálatban értékelték 77, újonnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú APL-ben szenvedő beteg bevonásával, melynek során az ATRA-val kombinációban alkalmazott arzén-trioxid és

az ATRA + kemoterápia (például idarubicin és mitoxantron) kombináció hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze (APL0406 vizsgálat). A t(15;17) transzlokáció vagy a PML/RAR_{alfa} RT-PCR módszerrel kimutatott jelenléte vagy a leukaemiás sejtekben található nuclearis eloszlású mikrogranuláris PML alapján igazolt, újonnan diagnosztizált APL-ben szenvedő betegeket vontak be. A transzlokációk különböző változatait, például t(11; 17) (PLZF/RAR_{alfa}) transzlokációt hordozó betegekre vonatkozóan nincsenek rendelkezésre álló adatok. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél jelentős arrhythmia, EKG-eltérések (veleszületett hosszú-QT-szindróma, a kórelőzményben szereplő vagy aktuálisan fennálló, jelentős kamrai vagy pitvari tachyarrhythmia, klinikailag jelentős nyugalmi bradycardia (< 50 ütés/perc), 450 milliszekundumot meghaladó QTc-intervallum a szűrőkor készített EKG-n, jobb Tawara-szár blokk és bal anterior hemiblokk együtt, bifascicularis blokk), illetve neuropathia állt fent. Az ATRA + arzén-trioxid kezelési csoportban a betegek orális ATRA-t kaptak napi 45 mg/m²-es adagban, valamint iv. arzén-trioxidot napi 0,15 mg/ttkg-os adagban, amíg CR nem következett be. A konszolidáció alatt az ATRA-t ugyanilyen adagban alkalmazták 2 hetes kezelési, majd 2 hetes kezelésmentes időszakokból álló ciklusokban, összesen 7 cikluson át, az arzén-trioxidot pedig szintén ugyanilyen adagban alkalmazták hetente 5 napon át 4 hetes kezelési, majd 4 hetes kezelésmentes időszakokból álló ciklusokban, összesen 4 cikluson át. Az ATRA + kemoterápia kezelési csoport betegei iv. idarubicint kaptak 12 mg/m² adagban a 2., 4., 6. és 8. napon, valamint orális ATRA-t 45 mg/m²-es adagban, amíg CR nem következett be. A konszolidáció alatt a betegek idarubicint kaptak 5 mg/m²-es adagban az 1-4. napon és ATRA-t napi 45 mg/m²-es adagban 15 napon át, majd iv. mitoxantront 10 mg/m²-es adagban az 1-5. napon és ismét ATRA-t napi 45 mg/m²-es adagban 15 napon át, és végül idarubicin egyszeri, 12 mg/m²-es adagját és ATRA-t napi 45 mg/m²-es adagban 15 napon át. Mindegyik konszolidációs ciklust a hematológiai paraméterek előző ciklus utáni rendeződésekor kezdték, ami meghatározás szerint 1,5 x 10⁹/l feletti abszolút neutrophilszámot, valamint 100 x 10⁹/l feletti thrombocytaszámot jelentett. Az ATRA + kemoterápia kezelési csoport betegei fenntartó kezelést is kaptak legfeljebb 2 éven át, ami napi 50 mg/m²-es adagban alkalmazott orális 6-merkaptopurinból, heti 15 mg/m²-es adagban alkalmazott intramuscularis metotrexátból, valamint napi 45 mg/m²-es adagban, 3 havonta 15 napon át alkalmazott ATRA-ból állt.

A fő hatásossági eredmények összefoglalása alább, a 3. táblázatban található.

3. táblázat

Végpont	ATRA + arzén-trioxid (n = 77) [%]	ATRA + kemoterápia (n = 79) [%]	Konfidencia -intervallum (CI)	p-érték
2 éves eseménymentes túlélés (event-free survival, EFS)	97	86	95% CI a különbségre, 2-22 százalékpont	p < 0,001 a „nem rosszabb, mint” eredményre p = 0,02 a „jobb, mint” eredményre az ATRA+arzén-trioxid javára
Hematológiai teljes remisszió (hematologic complete remission, (HCR)	100	95		p = 0,12
2 éves összesített túlélés (overall survival, OS)	99	91		p = 0,02
2 éves betegségmentes túlélés (disease-free survival, DFS)	97	90		p = 0,11

2 éves kumulatív relapszusincidencia (cumulative incidence of relapse, CIR)	1	6		p = 0,24
---	---	---	--	----------

APL = akut promyelocytás leukaemia; ATRA = csupa-transz-retinsav (all-trans-retinoic acid)

Relapszusban lévő/refrakter APL

Az arzén-trioxidot olyan 52 APL-ben szenvedő beteg esetében vizsgálták, akiket a korábbiakban antraciklinnel és retinoiddal kezeltek, két nyílt, egy ágon zajló, nem összehasonlítható vizsgálatban. Az egyik vizsgálat egy egycentrumos klinikai vizsgálat volt (n = 12), a másik egy többcentrumos, 9 intézmény bevonásával megvalósult vizsgálat (n = 40). Az első vizsgálatban résztvevő betegek az arzén-trioxid közepes dózisát (0,16 mg/ttkg/nap) kapták (0,06-0,20 mg/ttkg/nap dózistartományban); a többcentrumos vizsgálatban résztvevő betegek pedig fix 0,15 mg/ttkg/nap dózist. Az arzén-trioxidot 1-2 óra alatt intravénás kezelésként alkalmazták mindaddig, amíg a csontvelőből el nem tűntek a leukaemiás sejtek, maximálisan 60 napig. A CR-t mutató betegek további 25 arzén-trioxid-dózist kaptak konszolidációs terápiaként egy 5-hetes időszak alatt. A konszolidációs terápia az egy intézményben zajló vizsgálatban megvalósult kezdeti terápia után 6 héttel (tartomány: 3–8), a többcentrumos vizsgálatban pedig 4 hét elteltével (tartomány: 3-6) kezdődött. A CR a meghatározás szerint azt jelentette, hogy a csontvelőből teljesen eltűntek a látható leukaemiás sejtek és a periférián egészséges vérlemezkék és fehérvérsejtek voltak találhatóak.

Az egycentrumos vizsgálatban a betegek 1-6 korábbi terápiás beavatkozást követően estek vissza, 2 betegnél a visszaesés az őssejt-transzplantáció után következett be. A többcentrumos vizsgálatban a betegek 1-4 korábbi terápiás beavatkozás után estek vissza, 5 betegnél a visszaesés az őssejt-transzplantáció után következett be. Az egycentrumos vizsgálatban a betegek átlagéletkora 33 év volt (életkori tartomány 9–75 év). A többcentrumos vizsgálatban az átlagéletkor 40 év volt (életkori tartomány 5–73 év).

Az eredményeket a következő, 4. táblázat foglalja össze.

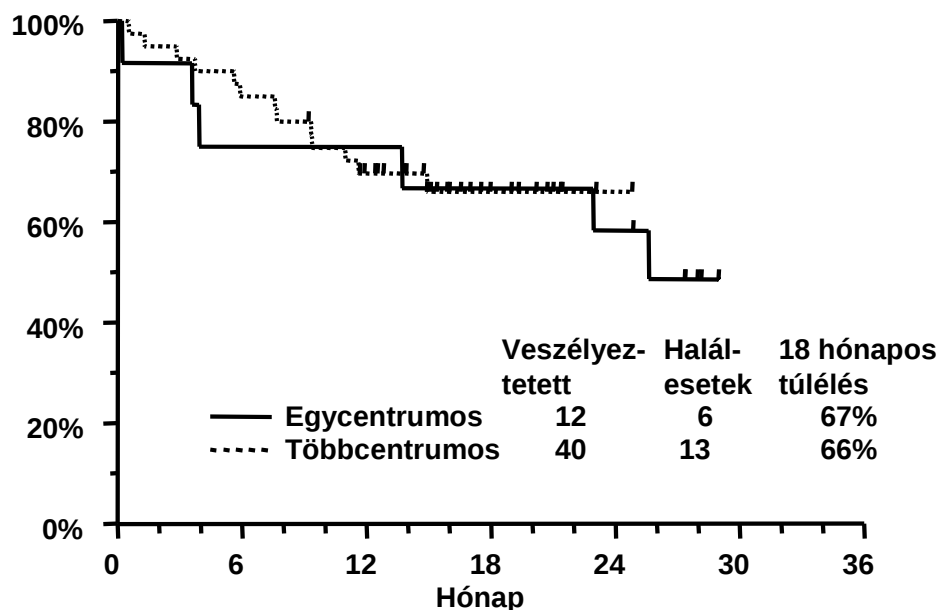
4. táblázat

	Egycentrumos vizsgálat n = 12	Többcentrumos vizsgálat n = 40
Arzén-trioxid dózis, mg/ttkg/nap (középérték, tartomány)	0,16 (0,06 – 0,20)	0,15
CR	11 (92%)	34 (85%)
A csontvelő-remisszióig eltelt idő (középérték)	32 nap	35 nap
A CR-ig eltelt idő (középérték)	54 nap	59 nap
18 hónapos túlélés	67%	66%

Az egy intézményben végrehajtott vizsgálatban két gyermekgyógyászati beteg vett részt (< 18 éves életkor), mindkettejüknek sikerült CR-t elérni. A többcentrumos vizsgálatban 5 gyermekgyógyászati beteg vett részt (< 18 éves életkor), akik közül háromnál sikerült CR elérni. 5 évesnél fiatalabb gyermekeket nem kezeltek.

A konszolidációt követő utánkövetéses kezelésben az egycentrumos vizsgálatban 7 beteg, a többcentrumos vizsgálatban 18 beteg vett részt a további arzén-trioxiddal folytatott fenntartó terápiában. Az egycentrumos vizsgálatból 3 beteg, a többcentrumos vizsgálatból 15 beteg esetében végeztek őssejt transzplantációt az arzén-trioxid-kezelés befejeztével. A Kaplan–Meier CR időtartamának középértéke az egycentrumos vizsgálatban 14 hónap volt, a többcentrumos vizsgálatban ezt nem érték el. Az utolsó utánkövetésnél az egycentrumos vizsgálatban 12 betegből 6 volt életben a 28 hónapos átlagos utánkövetés alkalmával (tartomány 25–29). A többcentrumos vizsgálatban

40 betegből 27 volt életben a 16 hónapos átlagos utánkövetésnél (tartomány 9–25). A 18 hónapos túlélés Kaplan–Meier becslése az egyes vizsgálatokra vonatkozóan az alábbiakban látható:



A normál genotípusra való konverzió citogenetikus megerősítése és a PML/RAR_{alfa} normál genotípusra való konverziójában a reverz transzkriptáz-polimeráz láncreakció (RT-PCR) detektálást az alábbi, 5. táblázat mutatja be.

Citogenetika az arzén-trioxid-kezelést követően

5. táblázat

	Egycentrumos próbavizsgálat CR-t elérők száma: n = 11	Többcentrumos vizsgálat CR-t elérők száma: n = 34
Konvencionális citogenetika [t(15;17)]		
Hiányzik	8 (73%)	31 (91%)
Megtalálható	1 (9%)	0%
Nem értékelhető	2 (18%)	3 (9%)
RT-PCR a PML/RAR _{alfa} -nál		
Negatív	8 (73%)	27 (79%)
Pozitív	3 (27%)	4 (12%)
Nem értékelhető	0	3 (9%)

A válaszok megfigyelhetők voltak valamennyi vizsgált korcsoportban a 6–75 éves tartományban. A válaszarány mértéke hasonló volt mindkét nem esetében. Nincsenek tapasztalatok az arzén-trioxid hatását illetően a t(11; 17) és t(5; 17) kromoszóma-transzlokációt tartalmazó APL variánsal kapcsolatban.

Gyermekek és serdülők

Gyermekek és serdülők esetében a tapasztalat korlátozott. Hét 18 évesnél fiatalabb (5-16 éves tartományban) gyermeket és serdülőt kezeltek arzén-trioxiddal az ajánlott 0,15 mg/ttkg/nap adagban. Öt betegnél érték el teljes remissziót (lásd 4.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az arzén-trioxid szervesetlen liofilizált formáját feloldva azonnal a hidrolizált termék, az arzénessav (As^{III}) képződik. Az As^{III} az arzén-trioxid farmakológiai aktív formája.

Eloszlás

Az As^{III} eloszlási térfogata (V_d) nagy ($> 400 \text{ l}$), ami jelentős szöveti eloszlásra utal, elhanyagolható fehérjekötődés mellett. A V_d függ a testtölegetől, a testtömeg növekedésével növekszik. Az arzén főleg a májban, a vesében és a szívben akkumulálódik, kisebb mértékben a tüdőben, a hajban és a körmökben.

Biotranszformáció

Az arzén-trioxid metabolizmusa elsősorban a májban zajlik, az arzénessav (As^{III}) – az arzén-trioxid aktív formájának – arzénsavvá (As^{V}) történő oxidációjával, valamint metiltranszferázokkal monometil-arzénsavvá (MMA^{V}) és dimetil-arzénsavvá (DMA^{V}) történő oxidatív metilációval. Az ötértékű metabolitok, a MMA^{V} és a DMA^{V} lassan jelennek meg a plazmában (kb. 10-24 órával az arzén-trioxid első alkalmazása után), de többszöri adagolás után hosszabb felezési idejük miatt nagyobb mértékben akkumulálódnak, mint az As^{III} . E metabolitok akkumulációjának mértéke az adagolási rendtől függ. Az akkumuláció többszöri adagok után megközelítőleg 1,4-8-szor magasabb, mint az egyszeri adag alkalmazását követően. Az As^{V} viszonylag alacsony koncentrációban van jelen a plazmában.

Emberi máj mikroszómákkal végzett *in vitro* enzimikus vizsgálatok azt mutatták, hogy az arzén-trioxid nem gátolja a főbb citokróm P450 enzimek, mint például az 1A2, a 2A6, a 2B6, a 2C8, a 2C9, a 2C19, a 2D6, a 2E1, a 3A4/5 és a 4A9/11 szubsztrátjait. Azok az anyagok, amelyek ezeknek a P450 enzimeknek a szubsztrátjai, várhatóan nem lépnek kölcsönhatásba az Arsenic trioxide medac készítménnyel.

Elimináció

Az alkalmazott arzén-trioxid-adag kb. 15%-a változatlan As^{III} formájában ürül a vizelettel. Az As^{III} metilált metabolitjai (MMA^{V} , DMA^{V}) elsősorban a vizelettel ürülnek. Az As^{III} plazmakoncentrációja a plazma csúcskoncentrációról 10-14 óra terminális eliminációs felezési idővel bifázisosan csökken. Az As^{III} teljes clearance-e a 7-32 mg egyszeri dózistartományban (0,15 mg/ttkg adagban alkalmazva) 49 l/óra, a renális clearance 9 l/óra. A clearance független a beteg testtölegetől és a vizsgált dózistartományon belül az alkalmazott dózistól. A MMA^{V} és DMA^{V} metabolitok átlagos becsült terminális felezési ideje sorrendben 32 óra, illetve 70 óra.

Vesekárosodás

Az As^{III} plazma clearance-e enyhe fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) és közepesen súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance 30-49 ml/perc) szenvedő betegek esetén változatlan. Az As^{III} plazma clearance-e súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance kisebb mint 30 ml/perc) szenvedő betegek esetében 40%-kal alacsonyabb volt, mint a normál vesefunkciójú betegeknél (lásd 4.4 pont).

A szisztémás MMA^{V} - és DMA^{V} -expozíció vesekárosodásban szenvedő betegek esetében magasabbnak bizonyult; ennek klinikai következményei nem ismertek, de nem tapasztaltak fokozott toxicitást.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő hepatocellularis carcinomás betegek farmakológiai adatai arra utalnak, hogy az As^{III} vagy az As^{V} heti kétszeri infúzió esetén nem akkumulálódik. A dózis-normalizált (/mg dózis) görbe alatti terület (area under the curve, AUC)

alapján értékelve a májfunkció csökkenésével párhuzamosan nem észlelhető az As^{III} , As^{V} , MMA^{V} és DMA^{V} szisztémás expozíciójának növekedésére utaló egyértelmű tendencia.

Linearitás/nem-linearitás

A teljes 7-32 mg egyszeri dózistartományban (0,15 mg/ttkg adagban alkalmazva) a szisztémás expozíció (AUC) lineárisnak tűnik. Az As^{III} plazma csúskoncentrációról történő csökkenése bifázisosan történik, és egy kezdeti, gyors eloszlási fázist követő lassú terminális eliminációs fázissal jellemezhető. A naponta ($n = 6$) vagy hetente kétszer ($n = 3$) adott 0,15 mg/ttkg-os adagok alkalmazása után az As^{III} kb. kétszeres akkumulációját figyelték meg az egyszeri infúzióhoz képest. Ez az akkumuláció kissé nagyobb mértékű, mint ami az egyszeri adag adásával kapcsolatos eredményekből várható volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Néhány, az arzén-trioxiddal végzett reprodukciós toxicitásra vonatkozó állatkísérlet embriotoxicitást és teratogenitást jelzett (velőcsődefektusok, anophthalmia és microphthalmia) az ajánlott klinikai dózis 1-10-szeresének alkalmazása mellett (mg/m^2). Termékenységi vizsgálatokat nem végeztek az Arsenic trioxide medac készítménnyel. Az arzénvegyületek kromoszóma-aberrációt és *in vitro* és *in vivo* az emlősejtek morfológiai transzformációját okozzák. Az arzén-trioxiddal nem végeztek szabályos karcinogenitási vizsgálatokat. Az arzén-trioxidról és más szervesetlen arzénvegyületekről ismert, hogy humán karcinogén vegyületek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-hidroxid
sósav (a pH beállításához)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg.

3 év.

Az első felbontást követően

A készítményt felbontást követően azonnal fel kell használni.

Hígítást követően

A készítmény használat közbeni kémiai és fizikai stabilitása 48 órán keresztül $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on és 72 órán át $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on történő tárolás esetén bizonyított. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig eltelt tárolási idő és a felhasználást megelőző tárolás körülményei, ami normális esetben $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on nem haladhatja meg a 24 órát, a felhasználó a felelőssége, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és igazoltan aseptikus feltételek között történik.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 ml koncentrátum színtelen, I. típusú injekciós üvegben, klórbutil gumidugóval, rollnizott alumínium kupakkal és lepattintható műanyag lappal lezárva. 10 injekciós üveget tartalmaz dobozonként.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az Arsenic trioxide medac elkészítése

Az Arsenic trioxide medac előkészítése során mindvégig szigorúan be kell tartani az aszeptikus eljárást, mivel tartósítószer nem tartalmaz.

Közvetlenül az injekciós üvegből történő felszívást követően az Arsenic trioxide medac-ot 100-250 ml 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekcióval vagy 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval kell hígítani.

Az Arsenic trioxide medac más gyógyszerekkel nem keverhető, ugyanazon az infúziós szereléken keresztül nem alkalmazható.

A hígított oldatnak tisztának és színtelennek kell lennie. Alkalmazás előtt minden parenterális oldatot szemrevételezni kell, hogy nem tartalmaz-e részecskéket vagy nem mutat-e elszíneződést. Ne használja a készítményt, ha idegen részecskék vannak jelen benne.

A megfelelő megsemmisítési eljárás

Az Arsenic trioxide medac kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál, és az egyes injekciós üvegek tartalmának fel nem használt részét megfelelően meg kell semmisíteni. A fel nem használt részt nem szabad későbbi alkalmazásra félretenni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, a készítménnyel kapcsolatba kerülő bármilyen tárgy, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1475/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. szeptember 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Arsenic trioxide medac 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
arzén-trioxid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 ml koncentrátum 1 mg arzén-trioxidot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-hidroxid, sósav, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

10 db 10 ml-es injekciós üveg (10 mg/10 ml)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra hígítás után. Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus, óvatosan kezelendő!

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1475/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ - 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Arsenic trioxide medac 1 mg/ml steril koncentrátum
arzén-trioxid
iv. alkalmazásra hígítás után.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

10 mg/10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Arsenic trioxide medac 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz arzén-trioxid

Mielőtt Önnél alkalmazzák ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer az Arsenic trioxide medac és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Arsenic trioxide medac alkalmazása előtt
3. Hogyan alkalmazzák az Arsenic trioxide medac-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Arsenic trioxide medac-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Arsenic trioxide medac és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Arsenic trioxide medac hatóanyaga az arzén-trioxid, amely egy daganatellenes gyógyszer. Az Arsenic trioxide medac hatásmechanizmusa jelenleg nem teljesen ismert.

Az Arsenic trioxide medac-ot újonnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú akut promielocitás leukémiában (APL) szenvedő felnőtt betegek, valamint olyan felnőtt betegek esetében alkalmazható, akiknél a betegség más terápiára nem reagált. Az APL a mieloid leukémia egyik speciális típusa, melyben a normálistól eltérő fehérvérsejtek keletkeznek, és rendellenes vérzés és véraláfutások lépnek fel.

2. Tudnivalók az Arsenic trioxide medac alkalmazása előtt

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Nem fogják Önnél alkalmazni az Arsenic trioxide medac-ot

Ha allergiás az arzén-trioxidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Arsenic trioxide medac alkalmazása előtt beszéljen a kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha

- károsodott a veseműködése;
- bármilyen májbetegsége van.

Kezelőorvosa a következő óvintézkedéseket fogja megtenni:

- Vizsgálatokat fognak elvégezni, hogy az Ön vérében az Arsenic trioxide medac első adagjának beadása előtt ellenőrizték a kálium, a magnézium, a kalcium és a kreatinin mennyiségét.

- Az első adag beadása előtt az Ön szívének elektromos működését EKG-vizsgálattal ellenőrizni kell (elektrokardiogram, EKG).
- Az Arsenic trioxide medac-kezelés ideje alatt ismételtén vérvizsgálatokat (kálium, kalcium, májműködés) kell végezni.
- Továbbá, hetente kétszer kell EKG-vizsgálatot végezni.
- Amennyiben fennáll Önnél egy bizonyos típusú szívritmuszavar kockázata (pl. *torsade de pointes* vagy QTc-távolság-megnyúlás), a szív működését folyamatosan ellenőrizni kell.
- Kezelőorvosa ellenőrizheti az Ön egészségi állapotát a kezelés alatt és után, mivel az Arsenic trioxide medac hatóanyaga, az arzén-trioxid egyéb daganatos betegségeket okozhat. Valahányszor a kezelőorvosánál jár, be kell számolnia minden új vagy szokatlan tünetről és állapotról.
- Amennyiben fennáll Önnél a B₁-vitamin-hiány kockázata, kezelőorvosa a kezelés után is ellenőrizni fogja az Ön szellemi és mozgásszervi állapotát.

Gyermekek és serdülők

Az Arsenic trioxide medac 18 év alatti gyermekek és serdülők számára nem ajánlott.

Egyéb gyógyszerek és az Arsenic trioxide medac

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa a kezelőorvosát vagy gyógyszerészét,

- ha olyan gyógyszereket szed, amelyek megváltoztathatják szívritmusát. Ide tartoznak a következő típusok:
 - bizonyos típusú antiaritmiás gyógyszerek (a rendszertelen szívverés kezelésére használt gyógyszerek, pl. kinidin, amiodaron, szotalol, dofetilid);
 - pszichózis kezelésére szolgáló gyógyszerek (a valóságtól való elszakadás kezelésére, pl. tioridazin);
 - depresszió kezelésére szolgáló gyógyszerek (pl. amitriptilin);
 - bizonyos típusú, bakteriális fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek (pl. eritromicin és sparfloxacin);
 - bizonyos antihisztaminoknak nevezett, a szénanátha és ahhoz hasonló allergiás állapotok kezelésére szolgáló gyógyszerek (pl. terfenadin és asztemizol);
 - bármilyen gyógyszer, ami csökkentheti vérben a magnézium- vagy a káliumszintet (pl. amfotericin B);
 - ciszaprid (bizonyos gyomorproblémák enyhítésére használt gyógyszer).
 Ezeknek a gyógyszereknek a szívritmusra gyakorolt hatását az Arsenic trioxide medac ronthatja. Kezelőorvosát vagy gyógyszerészét minden Ön által szedett gyógyszerről tájékoztatnia kell.
- ha jelenleg vagy nemrégiben olyan gyógyszert szed vagy szedett, amely érintheti a májat. Ha nem biztos benne, mutassa meg az üveget vagy a dobozt kezelőorvosának vagy gyógyszerészének.

Az Arsenic trioxide medac egyidejű alkalmazása étellel és itallal

Az Arsenic trioxide medac alkalmazásának ideje alatt nincsenek étellel és itallal kapcsolatos korlátozások.

Terhesség

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Az Arsenic trioxide medac károsíthatja a fejlődő magzatot, ha azt terhes nők alkalmazzák. Ha teherbe eshet, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia az Arsenic trioxide medac-kezelés ideje alatt, és a kezelés befejezését követő 6 hónapig.

Ha Ön terhes, vagy az Arsenic trioxide medac-kezelés alatt esik teherbe, beszéljen a kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A férfiaknak is hatékony fogamzásgátlásról kell gondoskodniuk és fel kell hívni a figyelmüket arra, hogy ne vállaljanak gyermeket az Arsenic trioxide medac-kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követő 3 hónapig.

Szoptatás

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Az Arsenic trioxide medac-ban található arzén átjut az anyatejbe.

Mivel az Arsenic trioxide medac a szoptatott gyermekeknek árthat, az Arsenic trioxide medac-kezelés alatt, és az utolsó adagot követő két hétig ne szoptasson.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Arsenic trioxide medac várhatóan nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Amennyiben rossz a közérzete vagy rosszul van az Arsenic trioxide medac beadása után, várjon addig, amíg a tünetei elmúlnak, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket kezelne.

Az Arsenic trioxide medac nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan alkalmazzák az Arsenic trioxide medac-ot?

Az Arsenic trioxide medac az akut leukémia kezelésében gyakorlott orvos felügyelete mellett adható be.

A kezelés időtartama és gyakorisága

Újonnan diagnosztizált akut promielocitás leukémiában szenvedő betegek

Kezelőorvosa napi egyszeri infúzióban adja be az Arsenic trioxide medac-ot. Az első kezelési ciklusban minden nap kapja majd a kezelést legfeljebb 60 napig, vagy addig, ameddig a kezelőorvosa a betegsége javulását nem állapítja meg. Amennyiben betegsége reagál az Arsenic trioxide medac-kezelésre, 4 további kezelési ciklus következik. Ez összesen 20 dózist tartalmaz, ami egy heti 5 napon át tartó kezelést (majd 2 nap szünetet) jelent 4 héten át. Ezt 4 hét szünet követi. Kezelőorvosa határozza meg, hogy pontosan mennyi ideig kell folytatni az Arsenic trioxide medac-kezelést.

Akut promielocitás leukémiában szenvedő betegek, akiknél a betegség nem reagált egyéb terápiákra

Kezelőorvosa Arsenic trioxide medac-ot fog adni Önnek naponta egyszer, infúzió formájában. Az első kezelési ciklusban minden nap részesülhet kezelésben legfeljebb 50 napig, vagy amíg a kezelőorvosa a betegsége javulását nem állapítja meg. Ha betegsége reagál az Arsenic trioxide medac-ra, 25 dózisból álló további kezelési ciklus következik, ami egy heti 5 napon át tartó kezelést jelent 5 héten át (amit majd 2 nap szünet követ). Kezelőorvosa határozza meg, hogy pontosan mennyi ideig kell folytatni az Arsenic trioxide medac-kezelést.

Az alkalmazás módja

Az Arsenic trioxide medac-ot glükózt vagy nátrium-kloridot tartalmazó oldattal kell hígítani.

Az Arsenic trioxide medac-ot általában orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni. A készítményt vénába bekötött cseppinfúzió formájában fogja megkapni 1–2 óra alatt, de az infúzió beadása tovább is tarthat, ha olyan mellékhatásokat észlel, mint a bőr kipirulása és a szédülés.

Az Arsenic trioxide medac más gyógyszerekkel nem keverhető, és ugyanazon az infúziós szereléken keresztül, melyet más gyógyszerhez használtak, nem adható be.

Mi történik, ha az előírtnál több Arsenic trioxide medac-ot adtak be Önnek

Önnél görcsök, izomgyengeség és zavartság léphet fel. Ha ez bekövetkezik, az Arsenic trioxide medac készítménnyel folytatott kezelést azonnal le kell állítani, és a kezelőorvosa kezelni fogja az arzén túladagolást.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az alábbi mellékhatásokat észleli, mivel ezek a differenciálódási szindrómának nevezett súlyos állapot tünetei lehetnek, ami végzetes kimenetelű lehet:

- légszomj;
- köhögés;
- mellkasi fájdalom;
- láz

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az alábbi mellékhatások közül egyet vagy többet észlel, mivel ezek allergiás reakció tünetei lehetnek:

- légszomj;
- láz;
- hirtelen testtömeg-gyarapodás;
- vízvisszatartás;
- ájulás;
- erős szívdobogásérzés a mellkasban (palpitáció).

Az Arsenic trioxide medac készítménnyel folytatott kezelés során az alábbi reakciókat tapasztalhatja:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- fáradtságérzés (kimerültség), fájdalom, láz, fejfájás;
- hányinger, hányás, hasmenés;
- szédülés, izomfájdalom, zsibbadás vagy bizsergés;
- bőrkütiés vagy viszketés, emelkedett vércukorszint, ödéma (folyadéktöbblet okozta duzzanat);
- légszomj, szapora szívverés, rendellenes EKG;
- csökkent kálium- vagy magnéziumszint a vérben, kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, beleértve a vér magas bilirubin- vagy gamma-glutamil-transzferáz szintjét.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- vörsejtek számának csökkenése (vérlemezkék, vörösvértestek és/vagy fehérvérsejtek), emelkedett fehérvérsejtszám;
- hidegrázás, testsúlynövekedés;
- fertőzés és alacsony fehérvérsejtszám okozta láz, övsömör (herpesz zoster)-fertőzés;
- mellkasi fájdalom, tüdővérzés, hipoxia (alacsony oxigénszint), folyadék felgyülemzése a szív vagy a tüdő körül, alacsony vérnyomás, szívritmuszavar;
- görcs, ízületi vagy csontfájdalom, érgyulladás;
- emelkedett nátrium- vagy magnéziumszint, ketonok a vérben vagy vizeletben (ketoacidózis), kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények, veseelégtelenség;
- gyomorfájás (hasi fájdalom);
- bőrpír, arcduzzanat, homályos látás.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- tüdőfertőzés, fertőzés a vérben;
- tüdőgyulladás, ami mellkasi fájdalmat, légszomjat okoz, szívelégtelenség;
- kiszáradás, zavart tudatállapot;
- változatos formában jelentkező agyi betegség (enkefalopátia, Wernicke-enkefalopátia), amely a kar és a láb mozgásának nehézségei, beszédzavarok és zavartság formájában mutatkozhat meg.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Arsenic trioxide medac-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A készítményt felbontást követően azonnal fel kell használni.

Ha a hígítást követően a készítményt nem használják fel azonnal, akkor az Ön kezelőorvosa felelős a felhasználásig eltelő időért és a tárolási körülményekért, amely általában 2 °C-8 °C között 24 óránál nem lehet hosszabb, kivéve, ha a hígítás steril környezetben történt.

Nem fogják alkalmazni ezt a gyógyszert, ha az oldatban idegen részecske jelenik meg, vagy az oldat elszíneződött.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Arsenic trioxide medac?

- A készítmény hatóanyaga az arzén-trioxid. Egy ml koncentrátum 1 mg arzén-trioxidot tartalmaz. Egy üveg 10 mg arzén-trioxidot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: nátrium-hidroxid, sósav és injekcióhoz való víz. Lásd a 2. pont „Az Arsenic trioxide medac nátriumot tartalmaz” című részét.

Milyen az Arsenic trioxide medac külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Arsenic trioxide medac egy koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum). Koncentrált, steril, tiszta, színtelen vizes oldat injekciós üvegben. 10 db egyszerhasználatos injekciós üveget tartalmaz dobozonként.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Németország

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésekre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

AZ ARSENIC TRIOXIDE MEDAC ELŐKÉSZÍTÉSE SORÁN MINDVÉGIG SZIGORÚAN BE KELL TARTANI AZ ASZEPTIKUS ELJÁRÁST, MIVEL TARTÓSÍTÓSZERT NEM TARTALMAZ.

Az Arsenic trioxide medac hígítása

Az Arsenic trioxide medac-ot a beadás előtt hígítani kell!

Az arzén-trioxid kezelését és hígítását képzett, megfelelő védőruhát viselő személyzet végezheti.

Hígítás: Óvatosan helyezze be a fecskendő tűjét az injekciós üvegbe, és szívja fel a teljes tartalmát. Az Arsenic trioxide medac-ot ezt követően azonnal fel kell hígítani 100-250 ml, 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos injekcióval vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval.

Az Arsenic trioxide medac kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál. Az egyes injekciós üvegek megmaradt tartalmát megfelelőképpen kell megsemmisíteni. A fel nem használt részt nem szabad későbbi alkalmazásra félretenni.

Az Arsenic trioxide medac alkalmazása

Az Arsenic trioxide medac más gyógyszerekkel nem keverhető, más gyógyszerhez használt infúziós szerelékkel nem adható.

Az Arsenic trioxide medac-ot intravénásan 1-2 óra alatt kell beadni. Az infúzió időtartama legfeljebb 4 órára hosszabbítható meg abban az esetben, ha vasomotoros reakció jelentkezik. Centrális vénás katéter nem szükséges.

A hígított oldatnak átlátszónak és színtelennek kell lennie. Alkalmazás előtt minden parenterális oldatot szemrevételezni kell, hogy nem tartalmaz-e részecskéket vagy nem mutat-e elszíneződést. Ne használja a készítményt, ha idegen részecskék vannak benne.

A készítmény használat közbeni kémiai és fizikai stabilitása 48 órán keresztül 30 °C-on és 72 órán át 2-8 °C-on történő tárolás esetén bizonyított. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig eltelt tárolási idő és a felhasználást megelőző tárolási körülmények, ami normális esetben 2 °C-8 °C-on nem haladhatja meg a 24 órát, a felhasználó felelőssége, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és igazoltan aszeptikus feltételek között történik.

A megfelelő megsemmisítési eljárás

Bármely fel nem használt készítmény, a készítménnyel kapcsolatba kerülő bármilyen tárgy, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.