

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Arsenic trioxide medac 1 mg/ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml koncentrátu obsahuje 1 mg oxidu arzenitého.

Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 10 mg oxidu arzenitého.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Sterilný, číry, bezfarebný, vodný roztok bez častíc. pH roztoku je 6,0-8,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Arsenic trioxide medac je indikovaný na indukciu remisie a konsolidáciu dospelým pacientom 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 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 α).

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Arsenic trioxide medac 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 APL s nízkym až stredne vysokým rizikom

Režim indukčnej terapie

Arsenic trioxide medac sa musí podávať intravenózne v dávke 0,15 mg/kg/deň, podávanej denne, až kým sa nedosiahne úplná remisia (*Complete Remission*, CR). Ak CR nenastúpi do 60. dňa, podávanie sa musí ukončiť.

Režim konsolidácie

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

Relapsujúca/refraktérna APL

Režim indukčnej terapie

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

Režim konsolidácie

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

Odloženie podania, zmena a opätovné podanie dávky

Liečba liekom Arsenic trioxide medac sa musí dočasne prerušiť pred plánovaným ukončením terapie vždy, keď bude spozorovaná toxicita tretieho alebo vyššieho stupňa podľa všeobecných kritérií toxicity (*Common Toxicity Criteria*, CTC) Národného onkologického inštitútu, a ak bude posúdená ako potenciálne súvisiaca s liekom Arsenic trioxide medac. Pacienti, u ktorých budú zaznamenané takéto reakcie, ak sa považujú za súvisiace s liekom Arsenic trioxide medac, môžu pokračovať v liečbe iba po vyriešení toxickej udalosti alebo ak sa abnormalita, ktorá spôsobila toto prerušenie, vráti do východiskovej hodnoty. V takýchto prípadoch sa v liečbe musí pokračovať s dennou dávkou zodpovedajúcou 50 % predchádzajúcej. Ak sa toxická udalosť nevyskytne znova do 7 dní od opätovného začiatku liečby so zníženou dávkou, dennú dávku možno zvýšiť späť na 100 % pôvodnej dávky. Pacienti, u ktorých sa znova vyskytne toxicita, sa musia vyradiť z liečby. Elektrokardiogram (EKG), abnormality elektrolytov a hepatotoxicita, pozri časť 4.4.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

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

Porucha funkcie obličiek

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Arsenic trioxide medac u detí vo veku do 17 rokov neboli stanovené. 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

Arsenic trioxide medac 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 zabezpečeníu zodpovedajúceho sledovania hospitalizovaní.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Syndróm leukocytovej aktivácie (diferenciačný syndróm APL)

27 % percent pacientov s APL v relapse/refraktérnom stave liečených oxidom arzenitým pociťovalo symptómy podobné syndrómu nazývanému retinoicko-kyselinová akútna promyelocytová leukémia (RA-APL) alebo diferenciačný syndróm APL, charakterizovaných horúčkou, dyspnoe, prírastkom telesnej hmotnosti, pulmonárnymi infiltrátmi a pleurálnou alebo perikardiálnou efúziou s leukocytózou alebo bez nej. Tento syndróm môže byť fatálny. U pacientov s novodiagnostikovanou APL liečených oxidom arzenitým a ATRA sa pozoroval diferenciačný syndróm APL u 19 % pacientov vrátane 5 vážnych prípadov. Pri prvých znakoch, ktoré by mohli poukázat' na syndróm (nevysvetliteľná horúčka, dyspnoe a/alebo prírastok telesnej hmotnosti, abnormálne auskultačné nálezy na hrudníku alebo rádiografické abnormality) sa musí dočasne prerušiť liečba liekom Arsenic trioxide medac 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 liekom Arsenic trioxide medac. Po ustúpení prejavov a príznakov sa môže počas prvých 7 dní liečba liekom Arsenic trioxide medac obnoviť na úrovni 50 % predchádzajúcej dávky. Následne, ak nedôjde k zhoršeniu predchádzajúcej toxicity, je možné obnoviť podávanie lieku Arsenic trioxide medac v plnej dávke. V prípade opätovného výskytu symptómov sa má dávkovanie lieku Arsenic trioxide medac znížiť na predchádzajúcu dávku. Aby sa zabránilo rozvoju diferenciačného syndrómu APL počas indukčnej liečby, je možné od 1. dňa aplikácie lieku Arsenic trioxide medac, 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 liekom Arsenic trioxide medac. 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 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 antidysrytmiká 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 diuretík spôsobujúcich stratu draslíka, amfotericínu B alebo od iných stavov, ktoré spôsobujú hypokaliémiu alebo hypomagneziémiu. U 40 % pacientov v relapse/refraktérnom stave, liečených oxidom arzenitým, bolo v klinických štúdiách zaznamenané najmenej jedno predĺženie korigovaného intervalu QT (QTc) väčšie ako 500 ms. Predĺženie QTc sa pozorovalo v období medzi 1. a 5. týždňom po začiatku infúzií oxidu arzenitého, potom sa do konca 8. týždňa od začiatku infúzie oxidu arzenitého vrátilo na východiskové hodnoty. U jedného pacienta (súbežne užívajúceho viaceré lieky vrátane amfotericínu B) sa počas indukčnej terapie relapsu APL oxidom arzenitým vyskytla asymptomatická torsade de pointes. U pacientov s novodiagnostikovanou APL sa v 15,6 % prípadoch vyskytlo predĺženie QTc pri podaní oxidu arzenitého v kombinácii s ATRA (pozri časť 4.8). U jedného novodiagnostikovaného pacienta bola indukčná liečba ukončená z dôvodu závažného predĺženia QTc intervalu a abnormalít elektrolytov na 3. deň indukčnej liečby.

Odporúčania na sledovanie EKG a elektrolytu

Pred začiatkom liečby liekom Arsenic trioxide medac 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 lieku Arsenic trioxide medac, sa musí QTc znova vyhodnotiť sériou EKG a, ak je k dispozícii, treba vyhľadať radu odborníka. Počas liečby liekom Arsenic trioxide medac 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 zvážiť riziko/prínos pokračovania alebo ukončenia liečby liekom Arsenic trioxide medac. Ak sa vyskytne synkopa, zrýchlený alebo nepravidelný srdcový tep, pacient musí byť hospitalizovaný a nepretržite sledovaný, musia byť stanovené elektrolyty v sére, a liečba liekom Arsenic trioxide medac 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 liekom Arsenic trioxide medac 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 EKG, 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 CTC, liečba liekom Arsenic trioxide medac 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 liekom Arsenic trioxide medac sa má počas prvých 7 dní obnoviť na úrovni 50 % predchádzajúcej dávky. Následne, ak nedôjde k zhoršeniu predchádzajúcej toxicity, má sa obnoviť podávanie lieku Arsenic trioxide medac v plnej dávke. V prípade opätovného výskytu hepatotoxicity sa musí Arsenic trioxide medac trvale vysadiť.

Oddialenie a úprava dávky

Liečba liekom Arsenic trioxide medac sa musí dočasne prerušiť pred plánovaným ukončením terapie vždy, keď bude spozorovaná toxicita tretieho alebo vyššieho stupňa podľa CTC Národného onkologického inštitútu, a ak bude posúdená ako potenciálne súvisiaca s liekom Arsenic trioxide medac (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.

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Staršie osoby

O použití lieku Arsenic trioxide medac v staršej populácii 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 oxidu arzenitého. Počty leukocytov počas konsolidácie neboli také vysoké, ako počas indukčnej liečby a boli $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$, okrem jedného pacienta, ktorý mal počas konsolidácie počet leukocytov $22 \times 10^3/\mu\text{l}$. U dvadsiatich pacientov s relapsujúcou/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 lieku Arsenic trioxide medac, 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 liekom Arsenic trioxide medac 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 lieku Arsenic trioxide medac 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, opatrnosť sa odporúča pri súbežnom podávaní lieku Arsenic trioxide medac s inými liekmi, o ktorých je známe, že spôsobujú hepatotoxické účinky (pozri časť 4.4. a 4.8).

Iné antileukemické lieky

Vplyv lieku Arsenic trioxide medac na účinnosť iných antileukemických liekov nie je známy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Z dôvodu genotoxického rizika zlúčenín arzénu (pozri časť 5.3) musia ženy vo fertilnom veku používať počas liečby liekom Arsenic trioxide medac a po dobu 6 mesiacov po ukončení liečby účinné antikoncepcné opatrenia.

Muži majú používať účinné antikoncepcné opatrenia a majú byť upozornení, aby počas liečby Arsenic trioxide medac a po dobu 3 mesiacov po ukončení liečby nespodili dieťa.

Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali embryotoxicitu a teratogenicitu oxidu arzenitého (pozri časť 5.3). Neuskutočnili sa žiadne štúdie u gravidných žien používajúcich Arsenic trioxide medac. 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 lieku Arsenic trioxide medac a po dobu dvoch týždňov po poslednej dávke sa musí dojčenie kvôli možnosti závažných nežiaducich reakcií u dojčených detí ukončiť.

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne klinické ani neklinické štúdie fertility s liekom Arsenic trioxide medac.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Arsenic trioxide medac 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 chlórtracyklínom 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 diferenciačný syndróm APL (3), leukocytóza (3), predĺžený interval QT (4, 1 vrátane torsade de pointes), fibrilácia

predsiení/flutter predsiení (1), hyperglykémia(2) a rôznorodé závažné nežiaduce reakcie súvisiace s hemorágiou, infekciami, bolesťou, hnačkou, nauzeou.

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Počas klinických skúšaní a/alebo po uvedení lieku na trh u novodiagnostikovaných pacientov s relapsujúcou/refraktérnou APL boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky. V tabuľke 2 nižšie uvádzame zoznam nežiaducich účinkov počas klinických skúšaní oxidu arzenitého s 52 pacientmi s refraktérnou/relapsovanou APL, zoradené podľa klasifikácie triedy orgánových systémov a frekvencie 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		
Febrilná neutropénia	časté	časté
Leukocytóza	časté	časté
Neutropénia	časté	časté
Pancytopenia	časté	časté
Trombocytopenia	časté	časté
Anémia	časté	neznáme
Leukopénia	neznáme	neznáme
Lymfopénia	neznáme	neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy		
Hyperglykémia	veľmi časté	veľmi časté
Hypokaliémia	veľmi časté	veľmi časté
Hypomagneziémia	veľmi časté	časté
Hypernatriémia	časté	časté
Ketoacidóza	časté	časté
Hypermagneziémia	časté	neznáme
Dehydratácia	neznáme	neznáme
Hromadenie tekutín	neznáme	neznáme
Psychické poruchy		
Stav zmätenosti	neznáme	neznáme
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		
Neostre 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
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 oxidom arzenitým (cyklus 1 a cyklus 2) v porovnaní s kontrolnou vetvou, v ktorej ju pacienti nedostávali.

Popis niektorých nežiaducich reakcií

Diferenciačný syndróm

Počas liečby oxidom arzenitým malo 14 z 52 pacientov s APL v štúdiách v situácii s relapsom jeden alebo viaceré symptómy diferenciačného syndrómu APL, charakterizované horúčkou, dyspnoe, prírastkom telesnej hmotnosti, pulmonárnymi infiltrátmi a pleurálnou alebo perikardiálnou efúziou s leukocytózou alebo bez nej (pozri časť 4.4). Dvadsaťsedem pacientov malo počas indukcie leukocytózu ($WBC \geq 10 \times 10^3/\mu l$), z toho 4 s hodnotami nad 100 000/ 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 oxidu arzenitého v liečbe malignít iných ako APL hlásený aj diferenciačný syndróm, ako napríklad syndróm kyseliny retinovej.

Predĺženie intervalu QT

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

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

Periférna neuropatia

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

Hepatotoxicita (stupeň 3 – 4)

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

Hematologická a gastrointestinálna toxicita

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Ak sa prejavia symptómy poukazujúce na závažnú akútnu toxicitu arzenu (napr. kŕče, svalová slabosť a zmätenosť), podávanie lieku Arsenic trioxide medac sa musí okamžite ukončiť a môže sa uvážiť nasadenie chelatačnej terapie pomocou penicilamínu pri dennej dávke ≤ 1 gram denne. Dĺžka liečby penicilamínom sa musí zhodnotiť berúc do úvahy laboratórne hodnoty arzenu 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 arsenom sa má uvažovať o dialýze.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné antineoplastiká, ATC kód: L01XX27

Mechanizmus účinku

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Novodiagnostikovaní pacienti s APL bez vysokého rizika

Oxid arzenitý bol skúšaný u 77 novodiagnostikovaných pacientov s nízkym až stredne vysokým rizikom APL v kontrolovanej, randomizovanej, neinferiórnej klinickej štúdii fázy 3, v ktorej sa porovnávala účinnosť a bezpečnosť oxidu arzenitého kombinovaného s ATRA s účinnosťou a bezpečnosťou ATRA+chemoterapia (napr. idarubicín a mitoxantrón) (štúdia APL0406). Zahnutí boli pacienti s novodiagnostikovanou APL potvrdenou prítomnosťou t(15; 17) alebo PML/RAR α prostredníctvom RT-PCR alebo mikroškvritou nukleárnou distribúciou PML v leukemických bunkách. K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch s variantnými translokáciami ako t(11;17) (PLZF/RAR 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+ oxidom arzenitým dostávali perorálne ATRA v dávke 45 mg/m² denne a i.v. oxid arzenitý v dávke 0,15 mg/kg denne až do úplnej remisie. Počas konsolidácie bol ATRA podávaný v rovnakej dávke počas obdobia 2 týždňov s liekom a 2 týždne bez lieku počas celkovo 7 cyklov a oxid arzenitý bol podávaný v rovnakej dávke 5 dní v týždni v striedaní 4 týždne s liekom a 4 týždne bez lieku počas celkovo 4 cyklov. Pacienti v liečebnej skupine s ATRA + chemoterapiou dostávali až do úplnej remisie i.v. idarubicín v dávke 12 mg/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 počas 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 x 10⁹/l a trombocytov > 100 x 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 počas 15 dní každé 3 mesiace.

Kľúčové výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 3 nižšie.

Tabuľka 3

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

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

Relapsujúca/refraktérna APL

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

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

Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 4 nižšie.

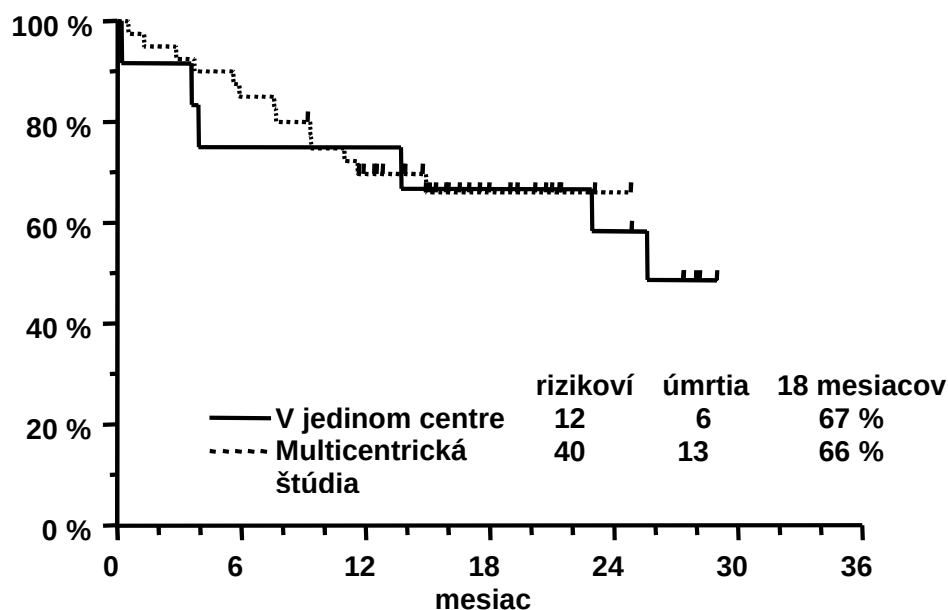
Tabuľka 4

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

V štúdii s jednou inštitúciou boli 2 pediatrickí pacienti (< 18 rokov), z ktorých obaja dosiahli úplnú remisiu. V multicentrickej štúdii 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 štúdii s jednou inštitúciou a 18 pacientov v multicentrickej štúdii ďalšiu udržiavaciu liečbu oxidom arzenitým. Trom pacientom zo štúdie s jednou inštitúciou a 15 pacientom z multicentrickej štúdie boli po dokončení liečby oxidom arzenitým transplantované kmeňové bunky. Priemerná dĺžka úplnej remisie podľa Kaplana-Meiera v štúdii s jednou inštitúciou je 14 mesiacov; v multicentrickej štúdii nebola dosiahnutá. Pri poslednej kontrole bolo 6 z 12 pacientov v štúdii 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 oxidom arzenitým

Tabuľka 5

	Kľúčová štúdia s jedným centrom N s CR = 11	Multicentrická štúdia 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 oxidu arzenitého na variant APL obsahujúci chromozómové translokácie t(11;17) a t(5;17).

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Anorganická lyofilizovaná forma oxidu arzenitého vo forme roztoku ihneď formuje hydrolyzovaný produkt kyseliny arzenitú (As^{III}). As^{III} je farmakologicky účinná forma oxidu arzenitého.

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 arzenitého zahŕňa oxidáciu kyseliny arzenitej (As^{III}), aktívnej formy oxidu arzenitého, 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 arzenitého), 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 arzenitý 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 liekom Arsenic trioxide medac.

Eliminácia

Približne 15 % podanej dávky oxidu arzenitého 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 rozsahu. 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 stredne ťažkou 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 poruchou funkcie 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 stredne ťažkou 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 pečeneových funkcií, ako sa zhodnotili pomocou plochy pod krivkou (AUC) (na mg dávky) normalizovanej 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 liekom Arsenic trioxide medac 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 kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky.

Po prvom otvorení

Po otvorení sa liek musí okamžite použiť.

Po zriedení

Chemická a fyzikálna stabilita používaného lieku bola preukázaná počas 48 hodín pri teplote 30 °C a počas 72 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ. Spravidla sa nesmie uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri 2 °C-8 °C, pokiaľ sa však nariadenie neuskutočňuje za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml koncentrátu v čírej injekčnej liekovke zo skla typu I s chlórbutylovou gumenou zátkou, hliníkovým krytom a plastovým vyklápacím tlačidlom. Každé balenie obsahuje 10 injekčných liekoviek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava lieku Arsenic trioxide medac

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

Arsenic trioxide medac sa musí nariediť so 100 až 250 ml injekčného roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) alebo s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), okamžite po vytiahnutí z injekčnej liekovky.

Arsenic trioxide medac 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

Arsenic trioxide medac je určený iba na jednorazové použitie a akékoľvek nespotrebované zvyšky 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 REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1475/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. september 2020

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. júl 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

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

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

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

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 (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR 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**ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Arsenic trioxide medac 1 mg/ml infúzny koncentrát
oxid arzenitý

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml obsahuje 1 mg oxidu arzenitého.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát.

10 injekčných liekoviek s objemom 10 ml (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 DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Cytotoxická látka: zaobchádzajte opatrne.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1475/001

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 INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Arsenic trioxide medac 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

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Arsenic trioxide medac 1 mg/ml infúzny koncentrát oxid arzenitý

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

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek 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 Arsenic trioxide medac a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Arsenic trioxide medac
3. Ako sa Arsenic trioxide medac používa
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Arsenic trioxide medac
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Arsenic trioxide medac a na čo sa používa

Arsenic trioxide medac obsahuje liečivo oxid arzenitý, ktorý je liekom proti rakovine. Mechanizmus účinku lieku Arsenic trioxide medac nie je úplne jasný.

Arsenic trioxide medac 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 dostanete Arsenic trioxide medac

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

Arsenic trioxide medac nedostanete

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

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako dostanete Arsenic trioxide medac, musíte sa obrátiť na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak:

- máte poruchu funkcie obličiek,
- máte problémy s pečeňou.

Váš lekár urobí nasledovné opatrenia:

- vyšetrenia na kontrolu hladín draslíka, horčíka, vápnika a kreatinínu vo vašej krvi pred prvým podaním lieku Arsenic trioxide medac,
- pred prvým podaním vám musí byť urobený aj elektrický záznam srdca (elektrokardiogram, EKG),
- počas liečby liekom Arsenic trioxide medac sa musia opakovať krvné vyšetrenia (draslík, vápnik, funkcia pečene),
- okrem toho vám dvakrát týždenne spravia elektrokardiogram,
- ak vám hrozí riziko vzniku určitého druhu abnormálneho srdcového rytmu (napr. torsade de pointes alebo predĺženie QTc), vaše srdce bude sledované nepretržite.
- váš lekár môže monitorovať vaše zdravie počas liečby a po nej, pretože oxid arzenitý, liečivo v lieku Arsenic trioxide medac, 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 dospelávajúci

Arsenic trioxide medac sa neodporúča deťom a dospelávajúcim vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a Arsenic trioxide medac

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 alebo lekárnikovi

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

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

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

Arsenic trioxide medac a jedlo a nápoje

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

Tehotenstvo

Poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať akýkoľvek liek. Ak Arsenic trioxide medac používajú tehotné ženy, môže spôsobiť poškodenie plodu.

Ak by ste mohli otehotnieť, musíte pri používaní lieku Arsenic trioxide medac a po dobu 6 mesiacov po ukončení liečby používať účinné antikoncepcné prostriedky.

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

Muži majú takisto používať účinnú antikoncepciu a majú byť upozornení, aby počas liečby Arsenic trioxide medac a po dobu 3 mesiacov po ukončení liečby nespłodili dieťa.

Dojčenie

Poradíte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať akýkoľvek liek.

Arzén v lieku Arsenic trioxide medac prechádza do ľudského mlieka.

Dojčenie je počas používania a do dvoch týždňov po poslednej dávke lieku Arsenic trioxide medac zakázané, pretože Arsenic trioxide medac môže mať škodlivý účinok na dojčené deti.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Predpokladá sa, že Arsenic trioxide medac nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak po injekcii lieku Arsenic trioxide medac pocítite nevoľnosť alebo ak sa necítite dobre, pred vedením vozidiel alebo obsluhou strojov musíte počkať, kým príznaky neustúpia.

Arsenic trioxide medac obsahuje sodík

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

3. Ako sa Arsenic trioxide medac používa

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

Trvanie a frekvencia podávania liečby

Pacienti s novodiagnostikovanou akútnou promyelocytovou leukémiou

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

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

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

Spôsob a cesta podávania

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

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

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

Ak dostanete viac lieku Arsenic trioxide medac, ako máte

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

Okamžite informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak spozorujete nasledujúce vedľajšie účinky, pretože to môžu byť prejavy závažného stavu nazývaného „diferenciačný syndróm“, ktorý môže byť smrteľný:

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

Okamžite informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak spozorujete jeden alebo viacero z nasledujúcich vedľajších účinkov, pretože to môžu byť prejavy alergickej reakcie:

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

Počas liečby liekom Arsenic trioxide medac môžete mať niektoré z nasledujúcich reakcií:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- únava (ustatnosť), bolesť, horúčka, bolesť hlavy
- nevoľnosť, vracanie, hnačka
- závraty, bolesť svalov, znecitlivenie alebo mravčenie
- vyrážka alebo svrbenie, zvýšená hladina cukru v krvi, opuch (opuch spôsobený nadmerným hromadením tekutín)
- dýchavičnosť, zrýchlený srdcový tep, abnormálny záznam EKG
- znížená hladina draslíka alebo horčíka v krvi, abnormálne testy funkcie pečene vrátane prítomnosti nadmerného množstva bilirubínu alebo gama-glutamyltransferázy v krvi

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- zníženie počtu krviniek (krvné doštičky, červené alebo biele krvinky), zvýšenie počtu bielych krviniek
- triaška, zvýšenie telesnej hmotnosti
- horúčka spôsobená infekciou a nízkymi hladinami bielych krviniek, pásový opar (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 testy funkcie obličiek, zlyhanie obličiek
- žalúdočné (abdominálne) bolesti
- sčervenanie kože, opuchnutá tvár, neostré videnie

Neznáme (častosť 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 Arsenic trioxide medac

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie

Po otvorení sa liek musí okamžite použiť.

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 °C-8 °C, pokiaľ sa však nariadenie neuskutočňuje v sterilnom prostredí.

Tento liek sa nepoužije, ak sa zdá, že sú prítomné cudzie častice alebo je zmenená farba roztoku.

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Arsenic trioxide medac obsahuje

- Liečivo je oxid arzenitý. Jeden ml koncentráту obsahuje 1 mg oxidu arzenitého. Jedna injekčná liekovka obsahuje 10 mg oxidu arzenitého.
- Ďalšie zložky sú hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková a voda na injekciu. Pozri časť 2 „Arsenic trioxide medac obsahuje sodík“.

Ako vyzerá Arsenic trioxide medac a obsah balenia

Arsenic trioxide medac je infúzny koncentrát (sterilný koncentrát). Dodáva sa v sklenených injekčných liekovkách ako koncentrovaný, sterilný, číry, bezfarebný vodný roztok. Každá škatuľka obsahuje 10 sklenených injekčných liekoviek na jednorazové použitie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Nemecko

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

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

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

PO CELÝ ČAS MANIPULÁCIE S LIEKOM ARSENIC TRIOXIDE MEDAC MUSIA BYŤ STRIKTNE DODRŽIAVANÉ ASEPTICKÉ PODMIENKY, PRETOŽE NEOBSAHUJE ŽIADNU KONZERVAČNÚ LÁTKU.

Riedenie lieku Arsenic trioxide medac

Arsenic trioxide medac sa musí pred podaním nariediť.

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

Riedenie: opatrne vložte ihlu striekačky do injekčnej liekovky a natiahnite jej celý obsah. Arsenic trioxide medac 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 %).

Arsenic trioxide medac je určený iba na jednorazové použitie. Nepoužité zvyšky z každej injekčnej liekovky sa musia vhodným spôsobom znehodnotiť. Neodkladajte si žiadne nepoužité zvyšky na neskoršie podanie.

Použitie lieku Arsenic trioxide medac

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

Arsenic trioxide medac 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.

Chemická a fyzikálna stabilita používaného lieku bola preukázaná počas 48 hodín pri teplote 30 °C a počas 72 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ. Spravidla sa nesmie uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri 2-8 °C, pokiaľ sa však nariedenie neuskutočňuje za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Správny postup likvidácie

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