PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Arzenov trioksid Accord 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 1 mg arzenovega trioksida.
Ena viala (10 ml) vsebuje 10 mg arzenovega trioksida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

sterilna, bistra, brezbarvna vodna raztopina brez vidnih delcev z razponom pH 7,7–8,3

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Arzenov trioksid je indiciran za indukcijo remisije in konsolidacijo pri odraslih bolnikih z:
- na novo diagnosticirano akutno promielocitno levkemijo (APL) z nizkim do srednjim tveganjem (število belih krvničk ≤ 10 x 10^3/µl) v kombinaciji z vse-*trans*-retinojsko kislino (ATRA),
- akutno promielocitno levkemijo (APL) v relapsu ali refraktarni fazi (bolniki bi se morali predhodno zdraviti z retinoidno terapijo in kemoterapijo), za katero je značilna prisotnost translokacije t(15;17) in/ali prisotnost gena za receptor za promielocitno levkemijo/retinojsko kislino alfa (PML/RAR-alfa).

Stopnja učinkovitosti arzenovega trioksida pri drugih podvrstah akutne mielogenske levkemije niso preučevali.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Arzenov trioksid morate uporabljati pod nadzorom zdravnikov, izkušenih v zdravljenju akutnih levkemij in treba je upoštevati posebne nadzorne postopke, opisane v poglavju 4.4.

Odmerjanje

Isti odmerek se priporoča za odrasle in starejše bolnike.

Na novo diagnosticirana akutna promielocitna levkemija (APL) z nizkim do srednjim tveganjem

Program indukcijskega zdravljenja
Arzenov trioksid je treba uporabiti intravensko v odmerku 0,15 mg/kg/dan vsak dan, dokler ni dosežena popolna remisija. Če do popolne remisije ne pride do 60. dne, je treba z odmerjanjem prekiniti.

Program konsolidacije
Arzenov trioksid je treba uporabiti intravensko v odmerku 0,15 mg/kg/dan, 5 dni na teden. Zdravljenje skupaj traja 4 cikle, s 4 tedni zdravljenja in 4 tedni prekinitve.

Akutna promielocitna levkemija (APL) v relapsu ali refraktarni fazi

Program indukcijskega zdravljenja
Arzenov trioksid je treba uporabiti intravensko v odmerku 0,15 mg/kg/dan vsak dan, dokler ni dosežena popolna remisija (prisotnih manj kot 5 % blastov v celičnem kostnem mozgu in brez sledi levkemičnih celic). Če do popolne remisije ne pride do 50. dne, morate odmerjanje prekiniti.

Program konsolidacije
Konsolidacijsko zdravljenje se mora začeti 3–4 tedne po koncu indukcijskega zdravljenja. Arzenov trioksid morate uporabljati intravensko v odmerku 0,15 mg/kg/dan. 25 odmerkov morate dajati 5 tednov po 5 dni na teden z 2 dnevno prekinitvijo.

Zamik, sprememba in ponovni začetek odmerjanja

Zdravljenje z arzenovim trioksidom morate pred načrtovanim koncem terapije začasno prekiniti v katerem koli trenutku, ko opazite toksičnost 3. stopnje po splošnih Merila pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja in ocenite, da je morda povezana z zdravljenjem z arzenovim trioksidom. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo taki učinki, za katere menite, da so povezani z arzenovim trioksidom, lahko nadaljujete zdravljenje šele po odpravi toksičnosti ali po vrnitvi anomalije, zaradi katere ste prekinili zdravljenje, na izhodiščno vrednost. V takih primerih zdravljenje lahko nadaljujete s 50 % prejšnjega dnevnega odmerka. Če v 7 dneh po ponovnem začetku zdravljenja s polovičnim odmerkom ne pride do toksičnosti, lahko dnevni odmerek zvišate spet na 100 % začetnega odmerka. Pri bolnikih, pri katerih ponovno nastopi toksičnost, morate zdravljenje prekiniti.
Za anomalije EKG in elektrolitov ter hepatotoksičnost glejte poglavje 4.4.

Posebne populacije

Jetrna okvara
Ker ni na voljo podatkov za nobeno skupino bolnikov z jetrno okvaro in lahko med zdravljenjem z arzenovim trioksidom pride do hepatotoksičnih učinkov, se pri uporabi arzenovega trioksida priporoča previdnost pri bolnikih z jetrno okvaro (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Ledvična okvara
Ker ni na voljo podatkov za nobeno skupino bolnikov z ledvično okvaro, se pri uporabi arzenovega trioksida priporoča previdnost pri bolnikih z ledvično okvaro.

Pediatrična populacija
Varnost in učinkovitost arzenovega trioksida pri otrocih, mlajših od 17 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki pri otrocih, starih od 5 do 16 let, so opisani v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. Podatki o uporabi pri otrocih, mlajših od 5 let, niso na voljo.

Način uporabe

Arzenov trioksid morate dajati intravensko 1–2 uri. Če opazite vazomotorne reakcije, lahko trajanje infundiranja podaljšate na največ 4 ure. Centralni venski kateter ni potreben. Bolniki morajo biti ob začetku zdravljenja zaradi bolezenskih simptomov in zagotovitve ustreznega nadzora sprejeti v bolnišnico.

Za navodila glede priprave zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri klinično nestabilnih bolnikih z APL je tveganje posebno visoko. Potreben je pogostejši nadzor ravni elektrolitov in sladkorja v krvi ter pogostejši testi hematoloških, jetrnih, ledvičnih in koagulacijskih parametrov.

Sindrom aktivacije levkocitov (sindrom diferenciacije APL)
Pri 27 % bolnikov z APL v relapsu ali refraktarni fazi, ki so jih zdravili z arzenovim trioksidom, so se pojavili simptomi, podobni sindromu, imenovanemu retinojska kislina – akutna promielocitna levkemija (RA-APL) ali sindrom diferenciacije APL, za katerega so značilni zvišana telesna temperatura, dispneja, pridobivanje telesne mase, pljučni infiltrati in plevralni ali perikardialni izlivi, z levkocitozo ali brez nje. Ta sindrom je lahko smrten. Pri na novo diagnosticiranih bolnikih z APL, zdravljenih z arzenovim trioksidom in vse-*trans*-retinojsko kislino (ATRA), so sindrom diferenciacije APL opazili pri 19 %, vključno s 5 resnimi primeri. Ob prvih znakih, ki bi kazali na ta sindrom (nepojasnjena zvišana telesna temperatura, dispneja in/ali pridobivanje telesne mase, nenormalni avskultatorni izvidi ali radiografske anomalije prsnega koša), morate zdravljenje z arzenovim trioksidom začasno prekiniti in takoj začeti dajati visoke odmerke steroidov (deksametazon 10 mg intravensko dvakrat na dan) in z njimi nadaljevati vsaj 3 dni ali dlje, dokler bolezenski znaki ne izginejo, ne glede na število levkocitov. Če je klinično upravičeno/potrebno, je priporočeno tudi sočasno diuretično zdravljenje. Pri večini bolnikov med zdravljenjem sindroma diferenciacije APL ni potrebna trajna prekinitev zdravljenja z arzenovim trioksidom. Takoj ko izginejo znaki in simptomi, lahko nadaljujete zdravljenje z arzenovim trioksidom s 50 % prejšnjega odmerka v prvih 7 dneh. Če ne pride do poslabšanja predhodne toksičnosti, lahko nadaljujete zdravljenje s polnim odmerkom arzenovega trioksida. Če znova pride do simptomov, zmanjšajte odmerek arzenovega trioksida na prejšnji odmerek. Za preprečitev nastanka sindroma diferenciacije APL med indukcijskim zdravljenjem, lahko odmerite prednizon (0,5 mg/kg telesne mase na dan med indukcijskim zdravljenjem) od 1. dne odmerjanja arzenovega trioksida do konca indukcijskega zdravljenja pri bolnikih z APL. Priporočamo, da med zdravljenjem s steroidi ne začnete kemoterapije, kajti nimamo izkušenj s skupno uporabo steroidov in kemoterapije med zdravljenjem sindroma aktivacije levkocitov, do katerega pride zaradi arzenovega trioksida. Izkušnje po začetku trženja navajajo, da do podobnega sindroma lahko pride pri pacientih z drugimi vrstami malignosti. Nadzor in zdravljenje pri teh pacientih morata biti takšna, kot je opisano zgoraj.

Anomalije elektrokardiograma (EKG)
Arzenov trioksid lahko povzroči podaljšanje intervala Q-T in popoln atrioventrikularni blok. Podaljšanje intervala Q-T lahko povzroči smrtno nevarno ventrikularno aritmijo vrste *torsade de pointes*. Predhodno zdravljenje z antraciklini lahko zveča nevarnost podaljšanja intervala Q-T. Nevarnost aritmije *torsade de pointes* je povezana s stopnjo podaljšanja intervala Q-T, sočasno uporabo zdravil za podaljšanje intervala Q-T (kot so antiaritmiki razredov Ia in III (npr. kinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid), antipsihotikov (npr. tioridazin), antidepresivov (npr. amitriptlin), nekaterih makrolidov (npr. eritromicin), nekaterih antihistaminov (npr. terfinadin in astemizol), nekaterih kinolonskih antibiotikov (npr. sparfloksacin) in drugih zdravil, za katera je znano, da podaljšajo interval Q-T (npr. cisaprid)), pojavljanjem aritmije *torsade de pointes* v preteklosti, že obstoječim podaljšanjem intervala Q-T, kongestivno srčno odpovedjo, uporabo diuretikov, ki ne varčujejo s kalijem, amfotericinom B ali drugimi stanji, ki lahko povzročijo hipokaliemijo ali hipomagneziemijo. V kliničnih preskušanjih pri relapsu ali refraktarni fazi je pri 40 % bolnikov, ki so jih zdravili z arzenovim trioksidom, prišlo do vsaj enega podaljšanja popravljenega intervala Q-T (Q-Tc), ki je trajal več kot 500 ms. Podaljšanje intervala Q-Tc se je pojavilo v 1 do 5 tednih po infundiranju arzenovega trioksida in se je do konca 8. tedna po infundiranju arzenovega trioksida vrnilo na osnovno vrednost. Ena bolnica, ki je prejemala več zdravil skupaj, vključno z amfotericinom B, je imela asimptomatično aritmijo *torsade de pointes* med indukcijskim zdravljenjem relapsa APL z arzenovim trioksidom. Pri na novo diagnosticiranih bolnikih z APL je pri 15,6 % prišlo do podaljšanja intervala Q-Tc z arzenovim trioksidom v kombinaciji z ATRA (glejte poglavje 4.8). Pri enem na novo diagnosticiranem bolniku je bilo indukcijsko zdravljenje ustavljeno zaradi resnega podaljšanja intervala Q-Tc in nepravilnosti elektrolitov 3. dan indukcijskega zdravljenja.

Priporočila za nadzor EKG in elektrolitov
Pred začetkom zdravljenja z arzenovim trioksidom morate opraviti 12-kanalni EKG in preglede ravni serumskih elektrolitov (kalija, kalcija in magnezija) ter kreatinina. Odpraviti je treba tudi obstoječe

anomalije elektrolitov in, če je mogoče, prenehati dajati zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval Q-T. Bolnikom, ki imajo visoke dejavnike tveganja za podaljšanje intervala Q-Tc ali za aritmijo *Torsade de pointes*, morate nenehno nadzorovati srčno funkcijo (EKG). Pri vrednostih intervala Q-Tc nad 500 ms morate opraviti korekcijske ukrepe in z zaporednimi EKG-ji ponovno preveriti Q-Tc ter, če je mogoče, pridobite nasvet specialista, preden se odločite za ponovno uporabo arzenovega trioksida. Med zdravljenjem z arzenovim trioksidom morate vzdrževati koncentracijo kalija nad 4 mEq/l in koncentracijo magnezija nad 1,8 mg/dl. Bolnike, ki dosežejo absolutno vrednost intervala Q-T > 500 ms, morate ponovno pregledati in nemudoma ukrepati, da bi popravili morebitne spremljajoče dejavnike tveganja. Ob tem morate oceniti razmerje korist/tveganje nadaljevanja zdravljenja z arzenovim trioksidom. Če se pojavi sinkopa, pospešen ali nepravilen srčni utrip, morate bolnika sprejeti v bolnišnico in ga nenehno nadzorovati, pregledati morate ravni elektrolitov v serumu, začasno morate prekiniti zdravljenje z arzenovim trioksidom, dokler se trajanje intervala Q-Tc ne vrne pod 460 ms, se anomalije ravni elektrolitov ne popravijo in sinkopa in nepravilen srčni utrip ne prenehata. Po okrevanju je treba zdravljenje nadaljevati s 50 % prejšnjega dnevnega odmerka. Če se podaljšanje intervala Q-Tc ne ponovi v 7 dneh po vnovičnem začetku zdravljenja z zmanjšanim odmerkom, lahko nadaljujete zdravljenje z arzenovim trioksidom z odmerkom 0,11 mg/kg telesne mase na dan še en teden. Dnevni odmerek lahko zvečate na 100 % prvotnega odmerka, če ne pride do podaljšanja. Podatkov o učinku arzenovega trioksida na interval Q-Tc med infundiranjem ni. Elektrokardiogram morate opraviti dvakrat tedensko, pri klinično nestabilnih bolnikih med indukcijskim in konsolidacijskim zdravljenjem pa tudi pogosteje.

Hepatotoksičnost (stopnje 3 ali več)
Pri na novo diagnosticiranih bolnikih z APL z nizkim do srednjim tveganjem je pri 63,2 % prišlo do hepatotoksičnih učinkov 3. ali 4. stopnje med indukcijskim ali konsolidacijskim zdravljenjem z arzenovim trioksidom v kombinaciji z ATRA (glejte poglavje 4.8). Vendar pa so s prekinitvijo uporabe arzenovega trioksida, ATRA ali obeh toksični učinki začasno izginili. Zdravljenje z arzenovim trioksidom morate pred načrtovanim koncem terapije prekiniti v katerem koli trenutku, ko opazite hepatotoksičnost 3. stopnje ali več po merilih pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja. Takoj ko se vrednosti bilirubina in/ali serumske aspartat-aminotransferaze (SGOT) in/ali alkalne fosfataze znižajo pod vrednost 4-kratnika zgornje meje normale, je treba zdravljenje z arzenovim trioksidom nadaljevati s 50 % prejšnjega odmerka v prvih 7 dneh. Če se prejšnja toksičnost ne poslabša, nadaljujte zdravljenje s polnim odmerkom arzenovega trioksida. Če znova pride do hepatotoksičnosti, je treba trajno prenehati zdravljenje z arzenovim trioksidom.

Zamik in spreminjanje odmerka
Zdravljenje z arzenovim trioksidom morate pred načrtovanim koncem terapije začasno prekiniti v katerem koli trenutku, ko opazite toksičnost 3. stopnje po splošnih merilih pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja in ocenite, da je morda povezana z zdravljenjem z arzenovim trioksidom (glejte poglavje 4.2).

Laboratorijske preiskave
Nadzor ravni elektrolitov in sladkorja v krvi ter preiskave hematoloških, jetrnih, ledvičnih in koagulacijskih parametrov morate opravljati vsaj dvakrat tedensko, pri klinično nestabilnih bolnikih med indukcijskim zdravljenjem tudi pogosteje in med konsolidacijskim zdravljenjem vsaj enkrat tedensko.

Ledvična okvara
Ker ni na voljo podatkov za nobeno skupino bolnikov z ledvično okvaro, se pri uporabi arzenovega trioksida priporoča previdnost pri bolnikih z ledvično okvaro. Izkušnje pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ne zadoščajo za ugotovitev, ali je potrebno prilagoditi odmerek.
Uporabe arzenovega trioksida pri bolnikih na dializi niso preučili.

Jetrna okvara
Ker ni na voljo podatkov za nobeno skupino bolnikov z jetrno okvaro in lahko med zdravljenjem z arzenovim trioksidom pride do hepatotoksičnih učinkov, se pri uporabi arzenovega trioksida priporoča previdnost pri bolnikih z jetrno okvaro (glejte poglavje 4.4 o hepatotoksičnosti in poglavje 4.8).

Izkušnje pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ne zadoščajo za ugotovitev, ali je potrebno prilagoditi odmerek.

Starejši
O uporabi arzenovega trioksida pri starejših bolnikih je na voljo malo kliničnih podatkov. Pri teh bolnikih je potrebna posebna previdnost.

Hiperlevkocitoza
Zdravljenje z arzenovim trioksidom je pri nekaterih bolnikih z APL v relapsu ali refraktarni fazi povezano z nastankom hiperlevkocitoze (≥ 10 x 10^3/µl). Ni ugotovljene povezave med osnovno vrednostjo števila belih krvnih celic (WBC – white blood cell) in razvojem hiperlevkocitoze ali med osnovno in najvišjo vrednostjo WBC. Hiperlevkocitoze niso nikoli zdravili z dodatno kemoterapijo in ob nadaljevanju zdravljenja z arzenovim trioksidom ni bila ozdravljena. Število WBC med konsolidacijo ni bilo tako visoko, kot med indukcijskim zdravljenjem in je bilo < 10 x 10^3/µl, razen pri enem bolniku, pri katerem je bilo med konsolidacijskim zdravljenjem število WBC 22 x 10^3/µl . Pri dvajsetih bolnikih z APL v relapsu ali refraktarni fazi (50 %) se je pojavila levkocitoza; vendar je pri vseh teh bolnikih število WBC padalo ali se je normaliziralo do remisije kostnega mozga in citotoksična kemoterapija ali levkofereza nista bili potrebni. Pri na novo diagnosticiranih bolnikih z APL z nizkim do srednjim tveganjem je pri 35 od 74 (47 %) prišlo do levkocitoze med indukcijskim zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). Toda vsi primeri so bili uspešno nadzorovani z zdravljenjem s hidroksisečnino.

Pri na novo diagnosticiranih bolnikih in bolnikih z APL v relapsu ali refraktarni fazi, pri katerih pride do trajne levkocitoze po začetku zdravljenja, je treba odmerjati hidroksisečnino. Z odmerjanjem danega odmerka hidroksisečnine je treba nadaljevati, da se ohranja število belih krvniček ≤ 10 x 10^3/µl in se nato odmerek postopoma zmanjšuje.

Preglednica 1 Priporočilo za začetek zdravljenja s hidroksisečnino

Število belih krvniček	hidroksisečnina
10–50 x 10^3/µl	500 mg štirikrat na dan
> 50 x 10^3/µl	1.000 mg štirikrat na dan

Razvoj drugega primarnega malignoma
Učinkovina zdravila Arzenov trioksidAccord, arzenov trioksid, je humani kancerogen. Spremljajte bolnike glede razvoja drugega primarnega malignoma.

Encefalopatija
Pri zdravljenju z arzenovim trioksidom so poročali o primerih encefalopatije. O Wernickejevi encefalopatiji so po zdravljenju z arzenovim trioksidom poročali pri bolnikih s pomanjkanjem vitamina B1. Bolnike, pri katerih obstaja tveganje za pomanjkanje vitamina B1, je treba natančno opazovati glede znakov in simptomov encefalopatije po začetku dajanja arzenovega trioksida. Pri nekaterih primerih je ob dodajanju vitamina B1prišlo do okrevanja.

Pomožna snov z znanim učinkom
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Uradne ocene farmakokinetičnih interakcij med arzenovim trioksidom in drugimi zdravili niso izvedli.

Zdravila, za katera je znano, da povzročajo podaljšanje intervala Q-T/Q-Tc, hipokaliemijo ali hipomagneziemijo
Med zdravljenjem z arzenovim trioksidom lahko pričakujete podaljšanje intervala Q-T/Q-Tc, poročali pa so tudi o aritmiji *Torsade de pointes* in popolnem srčnem bloku. Pri bolnikih, ki prejemajo ali so prejemali zdravila, za katera je znano, da povzročajo hipokaliemijo ali hipomagneziemijo, kot so diuretiki ali amfotericin B, je večje tveganje nastanka aritmije *Torsade de pointes*. Pri sočasni uporabi arzenovega trioksida in drugih zdravil, za katere je znano, da povzročajo podaljšanje intervala Q-T/Q-

Tc, kot so makrolidni antibiotiki, antipsihotik tioridazin ali zdravila, za katera je znano, da povzročajo hipokaliemijo ali hipomagneziemijo, svetujemo previdnost. Dodatne informacije o učinkovinah, ki podaljšujejo interval Q-T, so v poglavju 4.4.

Zdravila, za katera je znano, da povzročajo hepatotoksične učinke
Med zdravljenjem z arzenovim trioksidom lahko pride do hepatotoksičnih učinkov, zato se priporoča previdnost, če arzenov trioksid odmerjate sočasno z drugimi zdravili, za katera je znano, da povzročajo hepatotoksične učinke (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Druga zdravila za levkemijo
Vpliv arzenovega trioksida na učinkovitost drugih zdravil za levkemijo ni znan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških in ženskah

Zaradi genotoksičnega tveganja arzenovih spojin (glejte poglavje 5.3) morajo ženske v rodni dobi uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z arzenovim trioksidom in še 6 mesecev po končanem zdravljenju.

Moški morajo uporabljati učinkovite kontracepcijske ukrepe in svetovati jim je treba, naj med jemanjem arzenovega trioksida in še 3 mesece po zaključku zdravljenja ne zaplodijo otroka.

Nosečnost
Študije na živalih so dokazale, da je arzenov trioksid embriotoksičen in teratogen (glejte poglavje 5.3). Študij o uporabi arzenovega trioksida pri nosečnicah ni. Če to zdravilo uporabljajo nosečnice ali če bolnice med jemanjem zdravila zanosijo, jih morate obvestiti o morebitnem tveganju za plod.

Dojenje
Arzen se izloča v materino mleko. Zaradi morebitnih resnih neželenih učinkov arzenovega trioksida pri dojenih dojenčkih in otrocih morate z dojenjem prenehati pred uporabo in med njo in še dva tedna po zadnjem odmerku.

Plodnost
Arzenovega trioksida niso preskušali v kliničnih ali predkliničnih študijah plodnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Arzenov trioksid nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila
V kliničnih preskušanjih je do povezanih neželenih učinkov CTC stopnje 3 in 4 prišlo pri 37 % bolnikov z APL v relapsu ali refraktarni fazi. Najpogostejši učinki so bili hipoglikemija, hipokaliemija, nevtropenija in zvečana raven alanin-aminotransferaze (ALT). Levkocitoza se je pojavila pri 50 % bolnikov z APL v relapsu ali refraktarni fazi. To so ugotovili s hematološkimi raziskavami.

V tej skupini z APL v relapsu ali refraktarni fazi so bili resni neželeni učinki pogosti (1–10 %) in pričakovani. Med resne neželene učinke, ki so jih pripisali arzenovemu trioksidu, so spadali sindrom diferenciacije APL (3), levkocitoza (3), podaljšan interval Q-T (4, 1 z aritmijo *torsade de pointes*), atrijska fibrilacija/atrijska undulacija (1), hiperglikemija (2) in razni resni neželeni učinki, povezani s hemoragijo, okužbami, bolečinami, drisko in navzeo.

Na splošno so se neželeni učinki pri bolnikih z APL v relapsu ali refraktarni fazi, nastali zaradi zdravljenja, sčasoma zmanjšali, najverjetneje zaradi izboljšanja osnovnega bolezenskega stanja. Bolniki so na splošno prenašali konsolidacijsko in vzdrževalno zdravljenje z manj toksičnih učinkov kot pri indukcijskem zdravljenju. Razlog za to je najbrž neločevanje neželenih učinkov od bolezenskega procesa v začetku zdravljenja in velikega števila zdravil, potrebnih za nadzor bolezenskih simptomov in obolevnosti.

V multicentričnem, neinferiornem preskušanju 3. faze, v kateri so primerjali vse-*trans*-retinojsko kislino (ATRA) v kombinaciji s kemoterapijo in ATRA v kombinaciji z arzenovim trioksidom pri na novo diagnosticiranih bolnikih z APL z nizkim do srednjim tveganjem (študija APL0406; glejte tudi poglavje 5.1), so bili pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z arzenovim trioksidom, ugotovljeni resni neželeni učinki, vključno s hepatotoksičnostjo, trombocitopenijo, nevtropenijo in podaljšanjem intervala Q-Tc.

Neželeni učinki v preglednici
V študiji APL0406 pri na novo diagnosticiranih bolnikih in v kliničnih preskušanjih in/ali v obdobju trženja zdravila pri bolnikih z APL v relapsu ali refraktarni fazi so poročali o naslednjih neželenih učinkih. Pogostnosti neželenih učinkov arzenovega trioksida v kliničnih preskušanjih pri 52 bolnikih z APL v relapsu ali refraktarni fazi so v preglednici 2 opredeljene kot: (zelo pogosti ≥ 1/10), (pogosti ≥ 1/100 do < 1/10), (občasni ≥1/1.000 do < 1/100), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2

	Vse stopnje	**Stopnje ≥ 3**
Infekcijske in parazitske bolezni		
herpes zoster	pogosti	neznana
sepsa	neznana	neznana
pljučnica	neznana	neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
febrilna nevtropenija	pogosti	pogosti
levkocitoza	pogosti	pogosti
nevtropenija	pogosti	pogosti
pancitopenija	pogosti	pogosti
trombocitopenija	pogosti	pogosti
anemija	pogosti	neznana
levkopenija	neznana	neznana
limfopenija	neznana	neznana
Presnovne in prehranske motnje		
hiperglikemija	zelo pogosti	zelo pogosti
hipokaliemija	zelo pogosti	zelo pogosti
hipomagneziemija	zelo pogosti	pogosti
hipernatriemija	pogosti	pogosti
ketoacidoza	pogosti	pogosti
hipermagneziemija	pogosti	neznana
dehidracija	neznana	neznana
zastajanje tekočine	neznana	neznana
Psihiatrične motnje		
stanje zmedenosti	neznana	neznana
Bolezni živčevja		
parestezije	zelo pogosti	pogosti
vrtoglavica	zelo pogosti	neznana

	Vse stopnje	Stopnje ≥ 3
glavobol	zelo pogosti	zelo pogosti
konvulzije	pogosti	neznana
encefalopatija, Wernickejeva encefalopatija	neznana	neznana
Očesne bolezni		
zamegljen vid	pogosti	neznana
Srčne bolezni		
tahikardija	zelo pogosti	pogosti
perikardni izliv	pogosti	pogosti
ventrikularne ekstrasistolije	pogosti	neznana
srčno popuščanje	neznana	neznana
ventrikularna tahikardija	neznana	neznana
Žilne bolezni		
vaskulitis	pogosti	pogosti
hipotenzija	pogosti	neznana
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
sindrom diferenciacije	zelo pogosti	zelo pogosti
dispneja	zelo pogosti	pogosti
hipoksija	pogosti	pogosti
plevralni izliv	pogosti	pogosti
plevritične bolečine	pogosti	pogosti
pljučna alveolarna hemoragija	pogosti	pogosti
pnevmonitis	neznana	neznana
Bolezni prebavil		
diareja	zelo pogosti	pogosti
bruhanje	zelo pogosti	neznana
navzeja	zelo pogosti	zelo pogosti
bolečine v trebuhu	pogosti	pogosti
Bolezni kože in podkožja		
pruritus	zelo pogosti	neznana
izpuščaj	zelo pogosti	neznana
eritem	pogosti	pogosti
edem obraza	pogosti	neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
mialgija	zelo pogosti	pogosti
artralgija	pogosti	pogosti
bolečine v kosteh	pogosti	pogosti
Bolezni sečil		
ledvična odpoved	pogosti	neznana
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
zvišana telesna temperatura	zelo pogosti	pogosti
bolečine	zelo pogosti	pogosti
utrujenost	zelo pogosti	neznana
edemi	zelo pogosti	neznana
bolečine v prsih	pogosti	pogosti
mrzlica	pogosti	neznana
Preiskave		
zvišana raven alanin-aminotransferaze (ALT) v krvi	zelo pogosti	pogosti
zvišana raven aspartat-aminotransferaze (AST) v krvi	zelo pogosti	pogosti
podaljšan Q-T interval na EKG	zelo pogosti	pogosti

	Vse stopnje	Stopnje ≥ 3
hiperbilirubinemija	pogosti	pogosti
zvišana koncentracija kreatinina v krvi	pogosti	neznana
zvečana telesna masa	pogosti	neznana
zvišana raven gama-glutamiltransferaze*	neznana*	neznana*

**V študiji CALGB C9710 so poročali o 2 primerih zvečane GGT stopnje≥ 3 med 200 bolniki, ki so prejeli konsolidirane cikle arzenovega trioksida (cikel 1 in cikel 2) v primerjavi z nobenim v kontrolnem kraku.*

Opis izbranih neželenih učinkov

Sindrom diferenciacije
Med zdravljenjem z arzenovim trioksidom je 14 od 52 bolnikov v študijah akutne promielocitne levkemije v relapsu imelo enega ali več znakov sindroma diferenciacije APL, za katerega so značilni zvišana telesna temperatura, dispneja, pridobivanje telesne mase, pljučni infiltrati in plevralni ali perikardialni izlivi, z levkocitozo ali brez nje (glejte poglavje 4.4). 27 bolnikov je med indukcijo imelo levkocitozo (WBC ≥ 10 x 10^3/µl). Pri štirih izmed njih so bile njene vrednosti nad 100.000/µl. Osnovno število belih krvnih celic (WBA) ni bilo povezano z razvojem levkocitoze, ki so jo raziskovali, in število WBA med konsolidacijskim zdravljenjem ni bilo tako visoko kot med indukcijo. Levkocitoze v teh študijah niso zdravili s kemoterapevtiki. Zdravila za zmanjševanje števila belih krvnih celic pogosto poslabšajo toksične učinke, povezane z levkocitozo, in nobena izmed standardnih metod se ni pokazala kot učinkovita. Eden izmed bolnikov, ki so ga zdravili v okviru programa sočutne uporabe (Compassionate Use Program), je umrl zaradi možganske kapi, ki je bila posledica levkocitoze po zdravljenju s kemoterapevtiki za zniževanje števila belih krvnih celic. Priporočen pristop je opazovanje, poseg pa le v izbranih primerih.

V ključnih študijah relapsa je bila umrljivost zaradi hemoragije, povezane z diseminirano intravaskularno koagulacijo (DIC – *»disseminated intravascular coagulation«*), zelo pogosta (> 10 %), kar sovpada z zgodnjo umrljivostjo, o kateri poroča literatura.

Pri na novo diagnosticiranih bolnikih z APL z nizkim do srednjim tveganjem so zaznali sindrom diferenciacije pri 19 %, vključno s 5 resnimi primeri.

Med izkušnjami v obdobju trženja so pri uporabi arzenovega trioksida za zdravljenje drugih malignosti kot APL poročali o sindromu diferenciacije, kot je sindrom retinojske kisline.

Podaljšanje intervala Q-T
Arzenov trioksid lahko povzroči podaljšanje intervala Q-T (glejte poglavje 4.4). Podaljšanje intervala Q-T lahko povzroči smrtno nevarno ventrikularno aritmijo vrste *torsade de pointes*. Nevarnost aritmije *torsade de pointes* je povezana s stopnjo podaljšanja intervala Q-T, sočasne uporabe zdravil za podaljšanje intervala Q-T, pojavljanjem aritmije *torsade de pointes* v preteklosti, že obstoječim podaljšanjem intervala Q-T, kongestivno srčno odpovedjo, uporabo diuretikov, ki ne varčujejo s kalijem ali drugimi stanji, ki lahko povzročijo hipokaliemijo ali hipomagneziemijo. Ena bolnica, ki je prejemala več zdravil skupaj, vključno z amfotericinom B, je imela asimptomatično aritmijo *torsade de pointes* med indukcijskim zdravljenjem relapsa APL z arzenovim trioksidom. Konsolidacijsko zdravljenje je začela brez nadaljnjih znakov podaljšanja intervala Q-T.

Pri na novo diagnosticiranih bolnikih z APL z nizkim do srednjim tveganjem so opazili podaljšanje intervala Q-Tc pri 15,6 %. Pri enem bolniku je bilo zdravljenje ustavljeno 3. dan, zaradi izrazitega podaljšanja intervala Q-Tc in anomalije elektrolitov.

Periferna nevropatija
Periferna nevropatija, za katero je značilna parestezija/disestezija, je pogost in dobro znan učinek arzena v okolju. Zaradi tega neželenega učinka so prekinili zdravljenje le pri 2 bolnikih z APL v relapsu ali refraktarni fazi. Eden izmed njiju je v okviru naslednjega protokola ponovno prejemal arzenov trioksid. Štiriinštirideset % bolnikov z APL v relapsu ali refraktarni fazi je imelo simptome, ki

jih lahko povežemo z nevropatijo. Večina simptomov je bila blaga do zmerna in reverzibilna ob prekinitvi zdravljenja z arzenovim trioksidom.

Hepatotoksičnost (3.–4. stopnje)
Pri na novo diagnosticiranih bolnikih z APL z nizkim do srednjim tveganjem je pri 63,2 % prišlo do hepatotoksičnih učinkov stopnje 3 ali 4 med indukcijskim ali konsolidacijskim zdravljenjem z arzenovim trioksidom v kombinaciji z ATRA. Toda toksični učinki so izginili s prekinitvijo uporabe arzenovega trioksida, ATRA ali obeh (glejte poglavje 4.4).

Hematološka in gastrointestinalna toksičnost
Pri na novo diagnosticiranih bolnikih z APL z nizkim do srednjim tveganjem je prišlo do gastrointestinalne toksičnosti, nevtropenije stopnje 3-4 in trombocitopenije stopnje 3-4, a so bile 2,2-krat manj pogoste pri bolnikih, zdravljenih z arzenovim trioksidom v kombinaciji z ATRA, kot pri bolnikih, zdravljenih z ATRA in kemoterapijo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Če se pojavijo simptomi, značilni za resno akutno zastrupitev z arzenom (npr. krči, mišična slabotnost in zmedenost), morate zdravljenje z arzenovim trioksidom nemudoma prekiniti in pretehtati kelacijsko zdravljenje z dnevnim odmerkom penicilamina (≤ 1 gram na dan). Trajanje zdravljenja s penicilaminom je treba določiti glede na laboratorijske vrednosti arzena v seču. Pri pacientih, ki zdravil ne morejo jemati peroralno, se lahko uporabi dimerkaprol v odmerku 3 mg/kg intramuskularno vsake 4 ure do upada življenjsko nevarne toksičnosti. Nato lahko uporabite penicilamin v odmerkih po ≤ 1 gram na dan. Pri koagulopatiji priporočamo peroralno uporabo sredstva za kelacijo sukcimera dimerkaptosukcinske kisline (DCI – *»dimercaptosuccinic acid succimer«*) v odmerkih po 10 mg/kg ali 350 mg/m^2 vsakih 8 ur prvih 5 dni in nato naslednja dva tedna vsakih 12 ur. Pri pacientih s hudim akutnim prevelikim odmerkom arzena utegne biti potrebna dializa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01XX27.

Mehanizem delovanja

Načina delovanja arzenovega trioksida ne razumemo povsem. Arzenov trioksid povzroča morfološke spremembe in fragmentacijo deoksiribonukleinske kisline (DNA), ki so značilne za apoptozo celic človeške promielocitne levkemije NB4 *in vitro*. Arzenov trioksid povzroča tudi poškodbe in razgradnjo fuzijske beljakovine receptorja za promielocitno levkemijo/retinojsko kislino alfa (PML/RAR-alfa).

Klinična učinkovitost in varnost

Na novo diagnosticirani bolniki z APL, pri katerih tveganje ni veliko
Arzenov trioksid so raziskovali pri 77 na novo diagnosticiranih bolnikih z APL z nizkim do srednjim tveganjem v nadzorovani, randomizirani, neinferiorni klinični študiji 3. faze, v kateri so primerjali učinkovitost in varnost arzenovega trioksida v kombinaciji z vse-*trans*-retinojsko kislino (ATRA) z učinkovitostjo in varnostjo ATRA + kemoterapije (npr. idarubicin in mitoksantron) (študija

APL0406). Bolniki z na novo diagnosticirano APL, potrjeno s prisotnostjo t(15; 17) ali PML-RARα z RT-PCR ali jedrno porazdelitvijo mikro pikčaste PML v levkemičnih celicah so bili vključeni v študijo. O bolnikih s translokacijami različic, kot je t(11;17) (PLZF/RARα), ni na voljo podatkov. Bolniki s pomembnimi aritmijami, anomalijami EKG (kongenitalni sindrom podaljšanega intervala Q-T, v preteklosti ali sedanjosti prisotna pomembna prekatna ali atrijska tahiaritmija, klinično pomembna mirujoča bradikardija (< 50 utripov na minuto), QTc > 450 msec pri pregledu EKG, desnokračni blok plus levi sprednji hemiblok, bifascikularni blok) ali nevropatijo so bili izključeni iz študije. Bolniki v skupini ATRA + arzenov trioksid so prejemali peroralno dnevni odmerek ATRA 45 mg/m^2 in i.v. arzenov trioksid 0,15 mg/kg na dan do CR. Med konsolidacijo so ATRA dajali v enakem odmerku v času 2 tednov, ki sta jima sledila 2 tedna brez prejetega odmerka, pri čemer je bilo skupaj izvedenih 7 ciklov. Arzenov trioksid so dajali v enakem odmerku 5 dni na teden v času 4 tednov, ki so jim sledili 4 tedni brez odmerka, pri čemer so bili skupaj izvedeni 4 cikli. Bolniki v skupini ATRA+kemoterapija so prejemali i.v. idarubicin v odmerku 12 mg/m^2 ob dneh 2, 4, 6 in 8 ter peroralno ATRA v odmerku 45 mg/m^2 dnevno do CR. Med konsolidacijo so bolniki prejemali idarubicin v odmerku 5 mg/m^2 ob dneh 1 do 5, nato znova ATRA v odmerku 45 mg/m^2 dnevno 15 dni, nato i.v. mitoksantron v odmerku 10 mg/m^2 ob dneh 1 do 5 in znova ATRA v odmerku 45 mg/m^2 dnevno 15 dni ter na koncu en odmerek idarubicina 12 mg/m^2 in ATRA v odmerku 45 mg/m^2 dnevno 15 dni. Vsak cikel konsolidacije se je začel ob hematološkem okrevanju po prejšnjem ciklu, določenem kot absolutno število nevtrofilcev > $1,5\times10^9$/l in trombocitov > 100×10^9/l. Bolniki v skupini ATRA + kemoterapija so prejemali tudi vzdrževalno zdravljenje do 2 leti, ki je vsebovalo peroralno jemanje 6-merkaptopurina v odmerku 50 mg/m^2 dnevno, intramuskularni metotreksat v odmerku 15 mg/m^2 tedensko in ATRA v odmerku 45 mg/m^2 dnevno 15 dni vsake 3 mesece.

Ključni rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 3 spodaj

Preglednica 3

Končna točka	**ATRA + arzenov trioksid (n = 77) [%]**	**ATRA + kemoterapija (n = 79) [%]**	**Interval zaupanja (IZ)**	**P-vrednost**
2-letno preživetje brez dogodka (EFS)	97	86	95-% IZ za razliko, 2-22 odstotnih točk	p < 0,001 za neinferiornost p = 0,02 za superiornost ATRA + arzenov trioksid
Popolna hematološka remisija (HCR)	100	95		p = 0,12
2-letno celokupno preživetje (OS)	99	91		p = 0,02
2-letno preživetje brez bolezni (DFS)	97	90		p = 0,11
2-letna kumulativna pojavnost relapsa (CIR)	1	6		p = 0,24

APL = akutna promielocitna levkemija; ATRA = vse-*trans*-retinojska kislina

APL v relapsu ali refraktarni fazi
Arzenov trioksid so raziskovali pri 52 bolnikih z APL, predhodno zdravljenih z antraciklinom in retinoidno terapijo, v dveh odprtih, enokračnih neprimerjalnih študijah. Ena je bila klinična študija z enim raziskovalcem (n = 12), druga pa multicentrična študija, ki je potekala v 9 zavodih (n = 40).

Bolniki v prvi študiji so prejemali mediano odmerka 0,16 mg/kg arzenovega trioksida na dan (v obsegu od 0,06 do 0,20 mg/kg/dan), bolniki v multicentrični študiji pa fiksni odmerek 0,15 mg/kg/dan. Arzenov trioksid so dajali intravensko v trajanju 1–2 uri, dokler kostni mozeg ni bil brez levkemičnih celic, vendar največ 60 dni. Bolnikom s popolno remisijo so odredili konsolidacijsko zdravljenje z arzenovim trioksidom. Prejeli so 25 dodatnih odmerkov v času 5 tednov. V študiji z enim zavodom se je konsolidacijsko zdravljenje začelo 6 tednov (v obsegu 3–8 tednov), v multicentrični študiji pa se je začelo 4 tedne (v obsegu 3–6 tednov) po indukciji. Popolna remisija (CR – *»complete remission«*) je bila opredeljena kot odsotnost vidnih levkemičnih celic v kostnem mozgu ter periferna obnovitev krvnih ploščic in belih krvnih celic.

Pri bolnikih v enocentrični študiji je prišlo do relapsa po 1–6 predhodnih krogih zdravljenja in pri dveh bolnikih je prišlo do relapsa po transplantaciji zarodnih celic. Pri bolnikih v multicentrični študiji je prišlo do relapsa po 1–4 predhodnih krogih zdravljenja in pri 5 bolnikih je prišlo do relapsa po transplantaciji zarodnih celic. Mediana starosti v enocentrični študiji je bila 33 let (obseg od 9 do 75). Mediana starosti v multicentrični študiji je bila 40 let (obseg od 5 do 73).

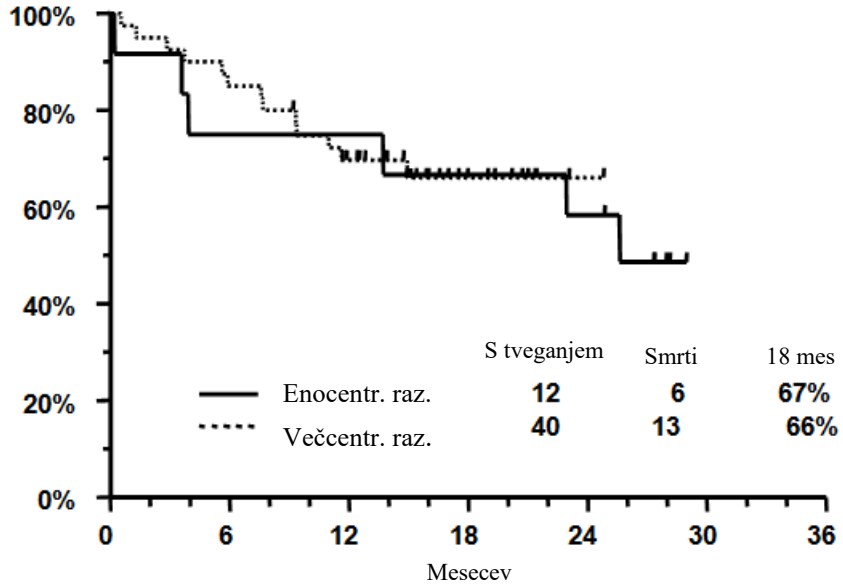
Rezultati so povzeti v preglednici 4 spodaj.

Preglednica 4

	Enocentrična študija N = 12	**Multicentrična raziskava N = 40**
odmerek arzenovega trioksida, mg/kg/dan (mediana, obseg)	0,16 (0.06 – 0.20)	0,15
popolna remisija	11 (92 %)	34 (85 %)
čas do remisije kostnega mozga (mediana)	32 dni	35 dni
čas do CR	54 dni	59 dni
18-mesečno preživetje	67 %	66 %

Enocentrična študija je vključevala 2 pediatrična bolnika (stara < 18 let). Pri obeh je prišlo do CR. Multicentrična študija je vključevala 5 pediatričnih bolnikov (starih < 18 let). Pri treh je prišlo do CR. Otrok, mlajših od 5 let, niso zdravili.

V nadaljevalnem zdravljenju po konsolidaciji so 7 bolnikom iz enocentrične študije in 18 bolnikom iz multicentrične študije odredili nadaljnje zdravljenje z arzenovim trioksidom. Trem bolnikom iz enocentrične študije in 15 bolnikom iz multicentrične študije so po koncu zdravljenja z arzenovim trioksidom transplantirali zarodne celice. Mediana trajanja CR po metodi Kaplan-Meier v enocentrični študiji je 14 mesecev. V multicentrični študiji je še niso dosegli. Pri zadnjem pregledu je bilo živih 6 od 12 bolnikov iz študije z enim zavodom. Mediana časa sledenja je 28 mesecev (v obsegu od 25 do 29 mesecev). V multicentrični študiji je bilo živih 27 od 40 bolnikov. Mediana časa sledenja je 16 mesecev (v obsegu od 9 do 25 mesecev). Ocena 18-mesečnega preživetja po metodi Kaplan-Meier za obe študiji je prikazana spodaj.



Citogenetska potrditev pretvorbe v normaıen genotip in odkrivanje pretvorbe PML/RAR□ v običajno obliko z metodo polimerazne verižne reakcije z reverzno transkriptazo (RT-PCR - »reverse transcriptase – polymerase chain reaction«) je prikazana v preglednici 5 spodaj.

Citogenetika po zdravljenju z arzenovim trioksidom

Preglednica 5

	Enocentrična pilotna študija N s CR = 11	**Multicentrična študija N s CR = 34**
Navadna citogenetika [t(15;17)]		
odsotna	8 (73 %)	31 (91 %)
prisotna	1 (9 %)	0 %
ni mogoče vrednotiti	2 (18 %)	3 (9 %)
RT-PCR za PML/ RAR□T		
negativna		
pozitivna	8 (73 %)	27 (79 %)
ni mogoče	3 (27 %)	4 (12 %)
vrednotiti	0	3 (9 %)

Odzive so opazili pri vseh starostnih skupinah, od 6 do 75 let. Stopnja odzivnosti je bila podobna pri obeh spolih. Izkušenj z učinki arzenovega trioksida na obliko APL s kromosomskima translokacijama t(11;17) in t(5;17) ni.

Pediatrična populacija
Izkušnje pri otrocih so omejene. Od 7 bolnikov, mlajših od 18 let (razpon od 5 do 16 let), ki so prejemali arzenov trioksid v priporočenem odmerku 0,15 mg/kg/dan, so pri 5 dosegli popoln odziv (glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Anorganska liofilizirana oblika arzenovega trioksida dodana raztopini takoj oblikuje produkt hidrolize arzenasto kislino (As^{III}). As^{III} je farmakološko aktivna komponenta arzenovega trioksida.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve (V_d) za As^{III} je velik (> 400 l), kar kaže na značilno porazdelitev v tkivu z zanemarljivo vezavo na beljakovine. V_d je odvisen tudi od telesne mase in z naraščanjem telesne mase narašča. Skupno se arzen nalaga pretežno v jetrih, ledvicah in v srcu, v manjšem obsegu pa v pljučih, laseh in nohtih.

Biotransformacija
Presnova arzenovega trioksida poteka z oksidacijo arzenove kisline (As^{III}), aktivne komponente arzenovega trioksida, v arzenovo kislino (As^{V}), ter z oksidativno metilacijo v monometilarzonično kislino (MMA^{V}) in dimetilarzinično kislino (DMA^{V}) z metiltransferazami, pretežno v jetrih. Pentavalentni presnovki, MMA^{V} in DMA^{V}, se v plazmi pokažejo počasi (približno 10-24 ur po prvem dajanju arzenovega trioksida), vendar se zaradi daljšega razpolovnega časa bolj nalagajo po več odmerkih kot As^{III}. Obseg nalaganja teh presnovkov je odvisen od režima odmerjanja. Približen razpon nalaganja je bil od 1,4- do 8-krat po dajanju večkratnega odmerka v primerjavi z enkratnim odmerkom. As^{V} je prisoten v plazmi samo v relativno nizki ravni.

In vitro encimske študije človeških jetrnih mikrosomov so razkrile, da arzenov trioksid ne vpliva zaviralno na substrate večjih encimov citokroma P450 kot so 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Za učinkovine, ki so substrati encimov P450, se ne pričakuje, da bodo medsebojno delovale z arzenovim trioksidom.

Izločanje
Približno 15 % apliciranega odmerka arzenovega trioksida se izloči v seču kot nespremenjen As^{III}. Metilirani presnovki As^{III} (MMA^{V}, DMA^{V}) se pretežno izločijo s sečem. Koncentracija As^{III} v plazmi upada od najvišje koncentracije v plazmi na bifazni način s srednjo vrednostjo razpolovnega časa 10 do 14 ur. Skupni očistek As^{III} v razponu enkratnega odmerka 7-32 mg (aplicirano kot 0,15 mg/kg) je 49 l/h in ledvični očistek je 9 l/h. Očistek ni odvisen od telesne mase osebe ali odmerka, danega v preučevanem razponu odmerka. Srednja ocenjena vrednost razpolovnega časa presnovka MMA^{V} je 32 ur in presnovka DMA^{V} 70 ur.

Okvarjeno delovanje ledvic
Očistek As^{III} v plazmi ni bil spremenjen pri bolnikih z blago okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina 50-80 ml/min) ali zmerno okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina 30-49 ml/min). Očistek As^{III} v plazmi bolnikov s hudo okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina pod 30 ml/min) je bil 40 % nižji v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.4).

Sistemska izpostavljenost MMA^{V} in DMA^{V} je bila večja pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic; klinične posledice tega niso znane, vendar zvečane toksičnosti niso opazili.

Okvarjeno delovanje jeter
Farmakokinetični podatki bolnikov s hepatoceličnim karcinomom z blago do zmerno okvaro delovanja jeter kažejo, da se As^{III} ali As^{V} ne nalagata po infundiranju dvakrat na teden. Jasne težnje po zvečanju sistemske izpostavljenosti As^{III}, As^{V}, MMA^{V} ali DMA^{V} ni bilo opaziti z zmanjšanjem ravni delovanja jeter pri oceni AUC z normaliziranim odmerkom (na mg odmerka).

Linearnost/nelinearnost
V skupnem razponu enkratnega odmerka od 7 do 32 mg (aplicirano kot 0,15 mg/kg), kaže, da je sistemska izpostavljenost (AUC) linearna. Upad največjih koncentracij As^{III} v plazmi se pojavi na bifazni način, zanj pa je značilna začetna hitra porazdelitvena faza, ki jih sledi počasnejša končna faza izločanja. Po uporabi 0,15 mg/kg v dnevnem (n = 6) ali dvakrat-tedenskem (n = 3) režimu odmerjanja so opazili približno 2-kratno akumulacijo As^{III} v primerjavi z enkratnim infundiranjem. Ta akumulacija je bila nekoliko višje od pričakovanega na podlagi rezultatov enkratnega odmerka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Omejene študije reproduktivne toksičnosti arzenovega trioksida na živalih so pri dajanju odmerka, 1-10-krat večjega od priporočenega (mg/m^2), pokazale embriotoksičnost in teratogenost (okvare nevralne cevi, anoftalmijo in mikroftalmijo). Z arzenovim trioksidom niso opravili študij plodnosti.

Arzenove spojine povzročajo kromosomske aberacije in morfološke transformacije celic sesalcev *in vitro* in *in vivo*. Uradnih študij kancerogenosti arzenovega trioksida niso opravili. Vendar arzenov trioksid in druge anorganske arzenove spojine veljajo za snovi, ki so humani karcinogeni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidroksid
klorovodikova kislina, koncentrirana (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi odsotnosti študij inkompatibilnosti tega zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala
4 leta

Po prvem odprtju
Po odprtju je treba zdravilo porabiti takoj.
Po redčenju
Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 168 ur pri temperaturi 25 °C in pri temperaturah 2 °C – 8 °C. Z mikrobiološkega vidika morate zdravilo porabiti takoj. Če ni porabljeno takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo in ti ne bi smeli trajati dlje kot 24 ur pri temperaturi 2 °C – 8 °C, razen če se je redčenje opravilo v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po redčenju ali prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prosojna brezbarvna steklena viala tipa I s sivim elastomernim gumijastim zamaškom brez silikonskega olja, ki je narejen iz bromobutila, in aluminijasto zaporko s plastičnim snemljivim pokrovčkom, ki vsebuje 10 ml koncentrata.
Eno pakiranje vsebuje 1, 5 ali 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava zdravila Arzenov trioksid Accord
V zdravilu ni konzervansa, zato morate med delom z zdravilom Arzenov trioksidAccord strogo upoštevati aseptične pogoje.

Takoj potem ko zdravilo Arzenov trioksid Accord vzamete iz viale, ga razredčite s 100 do 250 ml glukoze 50 mg/ml (5 %) raztopina za injiciranje ali natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje. Uporabljajte plastične vrečke brez PVC. Namenjeno je samo za enkratno uporabo in vso

neuporabljeno zdravilo iz vsake viale morate ustrezno zavreči. Ne shranjujte neporabljenega zdravila za poznejšo uporabo.

Zdravila Arzenov trioksid Accord ne smete mešati ali ga istočasno dajati po isti intravenski liniji z drugimi zdravili.

Zdravilo Arzenov trioksid Accord morate dajati intravensko 1–2 uri. Če opazite vazomotorne reakcije, lahko trajanje infundiranja podaljšate na največ 4 ure. Centralni venski kateter ni potreben.

Razredčena raztopina mora biti bistra in brezbarvna. Vse parenteralne raztopine morate pred uporabo vizualno pregledati in preveriti, ali so prisotni delci in ali je raztopina razbarvana. Če so v pripravku tuji delci, ga ne uporabljajte.

Postopek za ustrezno odlaganje

Neuporabljeno zdravilo, vse predmete, ki pridejo v stik z zdravilom, in odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/19/1398/001 (pakiranje z 1 vialo)
EU/1/19/1398/002 (pakiranje s 5 vialami)
EU/1/19/1398/003 (pakiranje z 10 vialami)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. novembra 2019
Datum zadnjega podaljšanja: 19. september 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu/.

PRILOGA II

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomierska 50
95-200 Pabianice
POLJSKA

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Arzenov trioksid Accord 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
arzenov trioksid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml vsebuje 1 mg arzenovega trioksida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

natrijev hidroksid
klorovodikova kislina, koncentrirana (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala z 10 ml (10 mg/10 ml)
5 vial z 10 ml (10 mg/10 ml)
10 vial z 10 ml (10 mg/10 ml)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba. Pred uporabo je treba zdravilo razredčiti.
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Citotoksično: ravnajte previdno

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/19/1398/001 (pakiranje z 1 vialo)
EU/1/19/1398/002 (pakiranje s 5 vialami)
EU/1/19/1398/003 (pakiranje z 10 vialami)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Arzenov trioksid Accord 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
arzenov trioksid
i. v. uporaba po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

10 mg/10 ml

6. DRUGI PODATKI

Citotoksično

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Arzenov trioksid Accord 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infuzijo
arzenov trioksid

Preden boste dobili to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Arzenov trioksid Accord in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Arzenov trioksid Accord
3. Kako se daje zdravilo Arzenov trioksid Accord
4. Možni neželeni učinki
5 Shranjevanje zdravila Arzenov trioksid Accord
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Arzenov trioksid Accord in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Arzenov trioksid Accord se uporablja pri odraslih bolnikih z na novo diagnosticirano akutno promielocitno levkemijo (APL) z nizkim do srednjim tveganjem in pri odraslih bolnikih, pri katerih druge oblike zdravljenja niso pomagale. Akutna promielocitna levkemija je posebna vrsta mieloidne levkemije, pri kateri se pojavljajo nenormalne bele krvne celice in neobičajne krvavitve in modrice.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Arzenov trioksid Accord

Zdravilo Arzenov trioksid Accord vam morajo dati pod nadzorom zdravnika, izkušenega v zdravljenju akutnih levkemij.

Ne smete dobiti zdravila Arzenov trioksid Accord
- če ste alergični na arzenov trioksid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi
Preden dobite zdravilo Arzenov trioksid Accord, se morate posvetovati z zdravnikom ali medicinsko sestro, če:
imate okvarjeno delovanje ledvic,
imate kakršne koli težave z jetri.

Vaš zdravnik bo opravil naslednje previdnostne ukrepe:
- pred prvim odmerkom zdravila Arzenov trioksid Accord bo opravil teste, da preveri raven kalija, magnezija, kalcija in kreatinina v krvi.
- Pred prvim odmerkom morate opraviti tudi električni posnetek srca (EKG – elektrokardiogram).
- Testiranje krvi (kalij, kalcij , magnezij in delovanje jeter) je treba med zdravljenjem z zdravilom Arzenov trioksid Accord ponoviti.
- Če obstaja tveganje določene vrste nenavadnega bitja srca (npr. aritmija *torsade de pointes* ali podaljšanja Q-Tc), bo vaše srce pod neprestanim nadzorom.
- Zdravnik bo tako med zdravljenjem kot po njem morda nadzoroval vaše zdravje, saj lahko arzenov trioksid, učinkovina v zdravilu Arzenov trioksid Accord, povzroči druge oblike raka. Kadar koli obiščete zdravnika, ga morate obvestiti o vseh novih ali izjemnih simptomih ali okoliščinah.

- Če pri vas obstaja tveganje za pomanjkanje vitamina B1, bo zdravnik spremljal vaše umske sposobnosti in sposobnost gibanja.

Otroci in mladostniki
Zdravilo Arzenov trioksid Accord ni primerno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Arzenov trioksid Accord
Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Zlasti obvestite zdravnika:
- če jemljete zdravila različnih vrst, ki bi lahko spremenila ritem srčnega utripa. Ta zdravila vključujejo:
    - nekatere vrste antiaritmikov (zdravila, ki se uporabljajo za popravek nepravilnega srčnega utripa, npr. kinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid)
    - zdravila za zdravljenje psihoz (izguba stika z realnostjo, npr. tioridazin)
    - zdravila proti depresiji (npr. amitriptilin)
    - nekatere vrste zdravil za zdravljenje bakterijskih okužb (npr. eritromicin in sparfloksacin)
    - nekatere vrste zdravil za zdravljenje alergij, kot je seneni nahod, imenovana antihistaminiki (npr. terfenadin in astemizol)
    - nekatera zdravila, ki povzročijo znižanje ravni magnezija ali kalija v krvi (npr. amfotericin B)
    - cisaprid (zdravilo, ki se uporablja za lajšanje nekaterih želodčnih težav).

  Učinek teh zdravil na vaš srčni ritem se lahko z uporabo zdravila Arzenov trioksid Accord še okrepi. Zdravnika morate obvezno obvestiti o vseh zdravilih, ki jih uporabljate.
- če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo, ki lahko vpliva na jetra. Če niste prepričani, zdravniku pokažite stekleničko ali embalažo.

Zdravilo Arzenov trioksid Accord skupaj s hrano in pijačo
Med jemanjem zdravila Arzenov trioksid Accord ni omejitev pri hrani in pijači.

Nosečnost
Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom preden vzamete katerokoli zdravilo.

Zdravilo Arzenov trioksid Accord lahko škoduje plodu, če ga jemljejo nosečnice.

Če lahko zanosite, morate med zdravljenjem z zdravilom Arzenov trioksid Accord in še 6 mesecev po zaključku zdravljenja uporabljati zanesljivo kontracepcijsko sredstvo.

Če ste noseči ali med zdravljenjem z zdravilom Arzenov trioksid Accord zanosite, se morate posvetovati z zdravnikom.

Tudi moški morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo in svetovati jim je treba, naj med jemanjem zdravila Arzenov trioksid Accord in še 3 mesece po zaključku zdravljenja ne zaplodijo otroka.

Dojenje
Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo. Arzen v zdravilu Arzenov trioksid Accord prehaja v materino mleko.
Ker lahko zdravilo Arzenov trioksid Accord škoduje dojenim otrokom, med zdravljenjem z zdravilom Arzenov trioksid Accord in še dva tedna po zadnjem odmerku ne dojite.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
Zdravilo Arzenov trioksid Accord naj ne bi imelo nobenega vpliva ali pa ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če čutite neugodje ali če se ne počutite dobro po injekciji

zdravila Arzenov trioksid Accord, morate pred vožnjo ali upravljanjem strojev počakati, da simptomi izginejo.

Zdravilo Arzenov trioksid Accord vsebuje natrij
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako se daje zdravilo Arzenov trioksid Accord

Trajanje in pogostnost zdravljenja

Bolniki z na novo diagnosticirano akutno promielocitno levkemijo
Zdravnik vam bo vsak dan dajal zdravilo Arzenov trioksid Accord v obliki infuzije. V prvem ciklu zdravljenja boste prejemali zdravilo največ 60 dni ali dokler zdravnik ne določi, da se je vaše stanje izboljšalo. Če se bolezen odzove na zdravilo Arzenov trioksid Accord, boste opravili 4 dodatne cikle zdravljenja. En cikel zdravljenja je sestavljen iz 20 odmerkov, ki jih boste dobivali 5 dni v tednu (ki jim sledi 2-dnevna prekinitev) v obdobju 4 tednov, temu pa bo sledila 4-tedenska prekinitev. Zdravnik bo določil, kako dolgo morate prejemati zdravilo Arzenov trioksid Accord.

Bolniki z akutno promielocitno levkemijo, ki se ne odziva na druga zdravljenja
Zdravnik vam bo vsak dan dajal zdravilo Arzenov trioksid Accord v obliki infuzije. V prvem ciklu zdravljenja boste prejemali zdravilo največ 50 dni ali dokler zdravnik ne določi, da se je vaše stanje izboljšalo. Če se bolezen odzove na zdravilo Arzenov trioksid Accord, boste opravili drugi cikel zdravljenja, v katerem boste prejeli 25 odmerkov, ki jih boste dobivali 5 dni v tednu (ki jim sledi 2-dnevna prekinitev) v obdobju 5 tednov. Zdravnik bo določil, kako dolgo morate prejemati zdravilo Arzenov trioksid Accord.

Postopek in pot uporabe
Zdravilo Arzenov trioksid Accord se mora razredčiti z raztopino, ki vsebuje glukozo, ali raztopino, ki vsebuje natrijev klorid.

Zdravilo Arzenov trioksid Accord vam bo običajno dal zdravnik ali medicinska sestra. Daje se v obliki kapalne infuzije v krvno žilo, pri čemer bo infuzija trajala 1-2 uri, lahko traja tudi dlje, če se pojavijo neželeni učinki, kot so vročinski oblivi ali omotica.

Zdravila Arzenov trioksid Accord ne smete mešati z drugimi zdravili ali infundirati po isti cevki z drugimi zdravili.

Če sta vam zdravnik ali medicinska sestra dala večji odmerek zdravila Arzenov trioksid Accord, kot bi smela

Morda boste čutili krče, mišično šibkost in zmedenost. Če se to zgodi, morate nemudoma prekiniti zdravljenje z zdravilom Arzenov trioksid Accord in zdravnik vas bo zdravil zaradi prevelikega odmerka arzena.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma obvestite svojega zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite naslednje neželene učinke, saj so lahko ti znaki resnega bolezenskega stanja, ki se imenuje 'sindrom diferenciacije' in ki je lahko smrten:
- težko dihanje

- kašljanje
- bolečine v prsih
- vročina

Nemudoma obvestite svojega zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite enega ali več od naslednjih neželenih učinkov, saj so lahko znak alergične reakcije:
- težko dihanje
- vročina
- nenadno zvečanje telesne mase
- zastajanje tekočine
- omedlevica
- palpitacija (občutek močnega bitja srca, ki ga lahko čutite v prsnem košu)

Med zdravljenjem z zdravilom Arzenov trioksid Accord boste morda imeli nekatere od naštetih učinkov:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):
- utrujenost (izčrpanost), bolečine, zvišana telesna temperatura, glavobol
- siljenje na bruhanje, bruhanje, driska
- omotica, mišične bolečine, odrevenelost ali mravljinčenje
- izpuščaji ali srbečica
- zvišana raven sladkorja v krvi, edem (oteklina zaradi prevelike količine tekočine)
- zasoplost, hiter srčni utrip, nenormalen EKG
- znižana koncentracija kalija ali magnezija v krvi, neobičajni rezultati testov delovanja jeter, vključno s prisotnostjo presežnega bilirubina ali gama-glutamintransferaze v krvi

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):
- zmanjšano število krvnih celic (trombocitov, rdečih krvnih celic in/ali belih krvnih celic), zvečano število belih krvnih celic
- mrzlica, zvečana telesna masa
- zvišana telesna temperatura zaradi okužbe ter nizko število belih krvnih celic, herpes zoster
- bolečine v prsih, krvavitev v pljučih, hipoksija (nizka raven kisika), nabiranje tekočine okoli srca ali pljuč, nizek krvni tlak, moten srčni ritem
- krči, bolečine v sklepih ali kosteh, vnetje krvnih žil
- zvišana koncentracija natrija ali magnezija, ketonov v krvi in urinu (ketoacidoza), neobičajni rezultati testov delovanja ledvic, ledvična odpoved
- bolečine v trebuhu (abdomnu)
- pordelost kože, oteklina obraza, zamegljen vid

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):
- okužba pljuč (pljučnica), okužba krvi
- vnetje pljuč, ki povzroči bolečine v prsih in zasoplost; srčno popuščanje
- dehidracija, zmedenost
- možganska bolezen (encefalopatija, Wernickejeva encefalopatija) z različnimi oblikami pojavljanja, vključno s težavami pri uporabi rok in nog, težavami z govorom in zmedenostjo

Poročanje o neželenih učinkih
Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Arzenov trioksid Accord

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in škatli.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Po prvem odprtju: po odprtju je treba zdravilo porabiti takoj.

Rok uporabnosti po redčenju: kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 168 ur pri temperaturi 25 °C in pri temperaturah 2 °C – 8 °C. Z mikrobiološkega vidika morate zdravilo porabiti takoj. Če ni porabljeno takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo in ti ne bi smeli trajati dlje kot 24 ur pri temperaturi 2 °C – 8 °C, razen če se je redčenje opravilo v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

Ne uporabljate tega zdravila, če opazite tuje delce ali če je raztopina obarvana.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Arzenov trioksid Accord

- Učinkovina je arzenov trioksid. En ml koncentrata vsebuje 1 mg arzenovega trioksida. Ena viala vsebuje 10 mg arzenovega trioksida.
- Druge sestavine zdravila so natrijev hidroksid, koncentrirana klorovodikova kislina (za uravnavanje pH) in voda za injekcije. Glejte poglavje 2, ‘Zdravilo Arzenov trioksid Accord vsebuje natrij’.

Izgled zdravila Arzenov trioksid Accord in vsebina pakiranja

Zdravilo Arzenov trioksid Accord je koncentrat za raztopino za infundiranje. Zdravilo Arzenov trioksid Accord je na voljo v steklenih vialah kot koncentrirana, sterilna, čista, brezbarvna, vodna raztopina. Ena škatla vsebuje 1, 5 ali 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice,
Poljska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES
Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o tem zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: http://www.ema.europa.eu.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

V ZDRAVILU NI KONZERVANSA, ZATO MORATE MED DELOM Z ZDRAVILOM ARZENOV TRIOKSID ACCORD STROGO UPOŠTEVATI ASEPTIČNE POGOJE.

Redčenje zdravila Arzenov trioksid Accord
Zdravilo Arzenov trioksid Accord morate pred uporabo razredčiti. Uporabljajte plastične vrečke brez PVC.
Osebje mora biti poučeno o rokovanju z arzenovim trioksidom in njegovim redčenjem, ter pri tem nositi ustrezna zaščitna oblačila.

Redčenje: V vialo skozi gumijast zamašek previdno vstavite iglo injekcijske brizge in izvlecite celotno vsebino. Zdravilo Arzenov trioksid Accord morate nato takoj razredčiti s 100 do 250 ml glukoze 50 mg/ml (5 %) raztopina za injiciranje ali natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje.

Neuporabljeno zdravilo iz vsake viale morate ustrezno zavreči. Ne shranjujte neporabljenega zdravila za poznejšo uporabo.

Uporaba zdravila Arzenov trioksid Accord
Samo za enkratno uporabo. Zdravila Arzenov trioksid Accord ne smete mešati ali istočasno dajati po isti intravenski liniji z drugimi zdravili.

Zdravilo Arzenov trioksid Accord morate dajati intravensko 1–2 uri. Če opazite vazomotorne reakcije, lahko trajanje infundiranja podaljšate na največ 4 ure. Centralni venski kateter ni potreben.

Razredčena raztopina mora biti bistra in brezbarvna. Vse parenteralne raztopine morate pred uporabo vizualno pregledati in preveriti, ali so prisotni delci in ali je raztopina razbarvana. Če so v pripravku tuji delci, ga ne uporabljajte.

Po redčenju v intravenskih raztopinah je zdravilo Arzenov trioksid Accord kemijsko in fizikalno stabilno 168 ur pri temperaturi 25 °C in pri nižjih temperaturah (2–8 °C). Z mikrobiološkega vidika morate zdravilo porabiti takoj. Če ni porabljeno takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo in ti ne bi smeli trajati dlje kot 24 ur pri temperaturi med 2 in 8 °C, razen če se je redčenje opravilo v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

Postopek za ustrezno odlaganje

Neuporabljeno zdravilo, vse predmete, ki pridejo v stik z zdravilom, in odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.