

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Arsenic trioxide Accord 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 mg arzén-trioxidot tartalmaz 1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény. Egy injekciós üveg (10 ml) 10 mg arzén-trioxidot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Steril, tiszta, színtelen, részecskéktől mentes vizes oldat, amelynek a pH-ja 7,7 – 8,3 közötti.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az arzén-trioxid felnőtt betegeknél javallott a remisszió elérése és az állapot konszolidálása érdekében:

- újonnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú akut promyelocytás leukaemiában (APL) (fehérvérsejtszám $\leq 10 \times 10^3$ /mikroliter) csupa-transz-retinsavval (all-trans-retinoic acid, ATRA) kombinációban,
- relapszusban lévő/refrakter akut promyelocytás leukaemiában (APL) (az ezt megelőző kezelésnek retinoidot és kemoterápiát is kellett tartalmaznia), akiknél t(15;17) transzlokáció és/vagy a promyelocytás leukaemia/retinsav-receptor-alfa (PML/RAR-alfa) gén jelenléte figyelhető meg.

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az arzén-trioxidot olyan orvos ellenőrzése mellett kell alkalmazni, aki tapasztalt az akut leukaemia kezelésében, továbbá be kell tartani a 4.4 pontban leírt speciális monitorozási eljárásokat.

Adagolás

Ugyanaz a dózis ajánlott felnőttek és idősek esetében.

Újonnan diagnosztizált alacsony-közepes kockázatú akut promyelocytás leukaemia (APL)

Indukciós kezelés

Az arzén-trioxidot intravénásan, 0,15 mg/ttkg/nap dózisban kell alkalmazni, amelyet naponta kell adni a teljes remisszió eléréséig. Ha a 60. napra nem következik be teljes remisszió, az adagolást abba kell hagyni.

Konszolidációs alkalmazás

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

Relapszusban lévő/refrakter akut promyelocytás leukaemia (APL)

Indukciós kezelés

Az arzén-trioxidot minden esetben, napi 0,15 mg/ttkg/nap fix dózisban intravénásan kell alkalmazni mindaddig, amíg teljes remissziót nem sikerül elérni (a sejtes csontvelőben 5%-nál kevesebb blaszt van jelen és egyértelműen nincsenek jelen leukaemiás sejtek). Amennyiben a teljes remissziót az 50. napra nem sikerül elérni, az adagolást abba kell hagyni.

Konzolidációs alkalmazás

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

Az alkalmazás elhagyása, dózismódosítás és az adagolás újrakezdése

Az arzén-trioxid-kezelést a terápia tervezett befejezése előtt bármikor átmenetileg meg kell szakítani, amennyiben a „National Cancer Institute Common Toxicity Criteria” szerinti 3. fokozatú vagy annál súlyosabb toxicitás jelentkezik, mely feltételezhetően az arzén-trioxid-kezeléssel van összefüggésben. Azoknál a betegeknél, akiknél ilyen reakciókat észlelnek, és feltételezhető, hogy ezek a reakciók az arzén-trioxiddal vannak összefüggésben, a kezelést csak a toxikus állapot megszűnése, vagy a kezelést megelőző alapállapot helyreállítása után lehet újra kezdeni. Ilyen esetekben a kezelést a korábbi napi dózis 50%-ával kell újraindítani. Amennyiben a csökkentett dózissal újraindított kezelés során 7 napon belül nem fordul elő ismét a toxikus esemény, a napi dózis visszaemelhető az eredeti dózis 100%-ára. Azoknál a betegeknél, akiknél a toxicitás visszatér, abba kell hagyni a kezelést. Az EKG- és elektrolit-eltérésekkel, valamint a hepatotoxicitással kapcsolatban lásd a 4.4 pontot.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

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

Vesekárosodás

Mivel a vesekárosodásban szenvedő betegek valamennyi csoportjában nem áll rendelkezésre adat, az arzén-trioxid vesekárosodásban szenvedő betegek esetén történő alkalmazásakor elővigyázatosság javasolt.

Gyermekek és serdülők

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

Az alkalmazás módja

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

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

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

Leukocytia aktivációs szindróma (APL differenciálódási szindróma)

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

Eltérések az elektrokardiogram (EKG)

Az arzén-trioxid a QT-távolság megnyúlását és teljes atrioventricularis blokkot okozhat. A QT-megnyúlás *torsade de pointes* típusú ventricularis arrhythmiához vezethet, ami végzetes lehet. Antraciklinekkel folytatott korábbi kezelés növelheti a QT-megnyúlás kockázatát. A *torsade de pointes* kockázatát befolyásolja a QT-megnyúlás mértéke, valamint a QT-megnyúlást előidéző gyógyszerek egyidejű alkalmazása (pl. Ia és III osztályú antiarrhythmiaszerek (pl. kinidin, amiodaron, szotalol, dofetilid), antipszichotikumok (pl. tioridazin), antidepresszánsok (pl. amitriptilin), bizonyos makrolidok (pl. eritromicin), egyes antihisztaminok (pl. terfenadin és asztemizol), egyes kinolon antibiotikumok (pl. sparfloxacin) és egyéb olyan gyógyszerek, amelyek ismertén növelik a QT-távolságot (pl. ciszaprid)), a *torsade de pointes* korábbi előfordulása, a QT-távolság már meglévő megnyúlása, kongesztív szívelégtelenség, a káliumürítő diuretikumok, amfotericin B alkalmazása és egyéb olyan állapotok, amelyek hypokalaemiát vagy hypomagnesaemiát eredményeznek. Klinikai vizsgálatokban az arzén-trioxiddal kezelt relapszusban lévő/refrakter betegek 40%-ánál jelentkezett legalább egyszer 500 milliszekundumnál hosszabb korrigált QT-idő (QTc)-megnyúlás. Az arzén-trioxid infúziót követően az 1. és az 5. hét között figyelték meg a QTc-megnyúlást, ami aztán az arzén-trioxid infúziót követően a 8. hét végére visszatért a kiindulási értékhez. Egy betegnél (akit egyszerre több gyógyszerrel kezeltek, beleértve az amfotericin B-t is) aszimptomatikus *torsade de pointes* jelentkezett a kiújult APL miatti arzén-trioxiddal folytatott indukciós kezelés során. Az újjonnan diagnosztizált APL-ben szenvedő betegek 15,6%-ánál

tapasztalták a QTc-intervallum megnyúlását ATRA-val kombinációban alkalmazott arzén-trioxid-kezelés mellett (lásd 4.8 pont). Egy újonnan diagnosztizált betegnél a QTc-intervallum nagyfokú megnyúlása és az elektroliteltérések miatt az indukciós kezelés 3. napján leállították a kezelést.

EKG és az elektrolitszintek monitorozásra vonatkozó ajánlások

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

Hepatotoxicitás (3. fokozatú vagy súlyosabb)

Újonnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú APL-ben szenvedő betegek 63,2%-ánál alakultak ki 3. vagy 4. fokozatú hepatotoxikus hatások az ATRA-val kombinációban adott arzén-trioxiddal végzett indukciós vagy konszolidációs kezelés alatt (lásd 4.8 pont). A toxikus hatások azonban rendeződtek akár az arzén-trioxid, akár az ATRA, akár mindkettő alkalmazásának átmeneti leállítására. Az arzén-trioxid-kezelést a terápia tervezett befejezése előtt bármikor le kell állítani, amennyiben a „National Cancer Institute Common Toxicity Criteria” szerinti 3. fokozatú vagy annál súlyosabb hepatotoxicitás jelentkezik. Amint a normálérték felső határának 4-szerese alá csökkent a bilirubin és/vagy az SGOT és/vagy az alkalikus foszfatáz szintje, az arzén-trioxid-kezelést újra kell kezdeni az előző adag 50%-ával, amelyet az első 7 nap során kell alkalmazni. Ezt követően, amennyiben a korábbi toxicitás rosszabbodása nem tapasztalható, az arzén-trioxid-kezelést teljes adaggal kell folytatni. A hepatotoxicitás ismételt jelentkezése esetén az arzén-trioxid alkalmazását végleg abba kell hagyni.

Az alkalmazás elhalasztása és a dózis módosítása

Az arzén-trioxid-kezelést a terápia tervezett befejezése előtt, bármikor, átmenetileg meg kell szakítani, amennyiben a „National Cancer Institute Common Toxicity Criteria” szerinti 3. fokozatú vagy annál súlyosabb toxicitás jelentkezik, mely feltételezhetően az arzén-trioxid-kezeléssel van összefüggésben (lásd 4.2 pont).

Laboratóriumi vizsgálatok

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

Vesekárosodás

Mivel a vesekárosodásban szenvedő betegek valamennyi csoportjában nem áll rendelkezésre adat, az arzén-trioxid vesekárosodásban szenvedő betegek esetén történő alkalmazásakor elővigyázatosság javasolt. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél szerzett tapasztalatok nem elegendőek annak meghatározására, hogy szükséges-e az adag módosítása.

Az arzén-trioxid alkalmazását dializált betegeknél nem vizsgálták.

Májkárosodás

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

Idősek

Korlátozott klinikai adatok állnak rendelkezésre az arzén-trioxid alkalmazásáról az időseknél. E betegek esetében óvatosságra van szükség.

Hyperleukocytosis

Relapszusban lévő/refrakter APL-ben szenvedő egyes betegeknél az arzén-trioxid-kezeléssel párhuzamosan a hyperleukocytosis ($\geq 10 \times 10^3/\text{mikroliter}$) jelentkezik. Ahogy nem mutatkozik összefüggés a kiindulási fehérvérsejtszám (FVS) és a hyperleukocytosis kialakulása között, úgy nem mutatkozik korreláció a kiindulási fehérvérsejtszám és a maximális fehérvérsejtszám között sem. A hyperleukocytosis soha nem kezelték kiegészítő kemoterápiával, az állapot az arzén-trioxid-kezelés folytatásával megoldódott. A konszolidációs fázisban a fehérvérsejtszám nem volt olyan magas, mint az indukciós kezeléskor; $< 10 \times 10^3/\text{mikroliter}$ volt egy beteg kivételével, akinél a konszolidációs fázisban a fehérvérsejtszám $22 \times 10^3/\text{mikroliter}$ volt. Húsz, relapszusban lévő/refrakter APL-ben szenvedő betegnél (50%) jelentkezett leukocytosis; azonban e betegek mindegyikénél csökkenő volt a fehérvérsejtek száma, ami a csontvelő-remisszió elérésének idejére normalizálódott, és nem volt szükség citotoxikus kemoterápiára vagy leukoferezisre. Újonnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú APL-ben szenvedő betegeknél 74 beteg közül 35-nél (47%) alakult ki leukocytosis az indukciós terápia alatt (lásd 4.8 pont). Az összes eset sikeresen kezelhető volt azonban hidroxiuera-terápiával.

Azoknak az újonnan diagnosztizált, és relapszusban lévő/refrakter APL-ben szenvedő betegeknek, akiknél az indukciós terápia után tartós leukocytosis alakul ki, hidroxikarbamidot kell adni. A hidroxikarbamid-kezelést egy olyan adott dózisban kell folytatni, amely mellett a fehérvérsejtszám $10 \times 10^3/\text{mikroliter}$ vagy ez alatti értéken tartható, majd fokozatosan csökkenteni kell az adagot.

1. táblázat: Hidroxikarbamid-kezelés megkezdésére vonatkozó ajánlás

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

Másodlagos primer rosszindulatú daganatok előfordulása

Az Arsenic trioxide Accord hatóanyaga, az arzén-trioxid egy humán karcinogén vegyület. A betegeknél monitorozni kell a második primer rosszindulatú daganatok kialakulását.

Encephalopathia

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

Ismert hatású segédanyag

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Szakmai követelményeknek megfelelő farmakokinetikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek az arzén-trioxid és más terápiás gyógyszerek között.

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

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

Ismerten hepatotoxikus hatású gyógyszerek

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

Leukaemia elleni egyéb gyógyszerek

Nem ismert az arzén-trioxidnak az egyéb leukaemia elleni gyógyszerek hatásosságára gyakorolt hatása.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Az arzénvegyületek genotoxikus kockázata miatt (lásd 5.3 pont) a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk az arzén-trioxid-kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 6 hónapig.

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

Terhesség

Az arzén-trioxid embriotoxikus és teratogén hatását állatkísérletekben kimutatták (lásd 5.3 pont). Nem végeztek vizsgálatot arzén-trioxid-kezelésben részesülő terhes nőknél. Amennyiben ezt a gyógyszert terhesség idején alkalmazzák, vagy a beteg e készítmény alkalmazása során teherbe esik, a beteget tájékoztatni kell a magzatra vonatkozó lehetséges káros hatásokról.

Szoptatás

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

Termékenység

Az arzén-trioxiddal nem végeztek sem klinikai, sem nem klinikai termékenységi vizsgálatokat.

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

Az arzén-trioxid nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatok során a relapszusban lévő/refrakter APL-ben szenvedő betegek 37%-ánál fordultak elő a kezeléssel összefüggő, 3-as és 4-es CTC (Common Toxicity Criteria) fokozatú mellékhatások. A leggyakrabban jelentett nemkívánatos hatások a hyperglykaemia, a hypokalaemia, a neutropenia előfordulása és az alanin-aminotranszferáz (SGPT, ALAT) szintjének megnövekedése voltak. A relapszusban lévő/refrakter APL-ben szenvedő betegek 50%-ánál fordult elő leukocytosis, amit a hematológiai vizsgálatok során állapítottak meg.

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

Általánosságban, relapszusban lévő/refrakter APL-ben szenvedő betegeknél a kezeléshez kötődő nemkívánatos események az idővel csökkentek, ami talán az alapbetegség javulásával magyarázható. A betegek a kezelés indukciós szakaszához képest a konszolidációs és fenntartó kezelést kevesebb toxikus tünettől tolerálták. Ez valószínűleg annak tudható be, hogy a kezelés kezdetén a betegség még kontrollálatlan lefolyása súlyosbította a nemkívánatos hatásokat a tünetek és a betegség kezeléséhez szükséges számos együttesen alkalmazott gyógyszerrel együtt.

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

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

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

2. táblázat

	Összes fokozat	≥ 3 . fokozatú
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		
Herpes zoster-fertőzés	Gyakori	Nem ismert
Sepsis	Nem ismert	Nem ismert
Pneumonia	Nem ismert	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		

	Összes fokozat	≥ 3. fokozatú
Lázás neutropenia	Gyakori	Gyakori
Leukocytosis	Gyakori	Gyakori
Neutropenia	Gyakori	Gyakori
Pancytopenia	Gyakori	Gyakori
Thrombocytopenia	Gyakori	Gyakori
Anaemia	Gyakori	Nem ismert
Leukopenia	Nem ismert	Nem ismert
Lymphopenia	Nem ismert	Nem ismert
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		
Hyperglykaemia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hypokalaemia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hypomagnesaemia	Nagyon gyakori	Gyakori
Hypernatraemia	Gyakori	Gyakori
Ketoacidosis	Gyakori	Gyakori
Hypermagnesaemia	Gyakori	Nem ismert
Dehidráció	Nem ismert	Nem ismert
Folyadékretenció	Nem ismert	Nem ismert
Pszichiátriai kórképek		
Zavart tudatállapot	Nem ismert	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
Paraesthesia	Nagyon gyakori	Gyakori
Szédülés	Nagyon gyakori	Nem ismert
Fejfájás	Nagyon gyakori	Nem ismert
Convulsiók	Gyakori	Nem ismert
Encephalopathia, Wernicke-encephalopathia	Nem ismert	Nem ismert
Szembetegségek és szemészeti tünetek		
Homályos látás	Gyakori	Nem ismert
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		
Tachycardia	Nagyon gyakori	Gyakori
Pericardialis folyadékgyülem	Gyakori	Gyakori
Kamrai extrasystolék	Gyakori	Nem ismert
Szívelégtelenség	Nem ismert	Nem ismert
Kamrai tachycardia	Nem ismert	Nem ismert
Érbetegségek és tünetek		
Vasculitis	Gyakori	Gyakori
Alacsony vérnyomás	Gyakori	Nem ismert
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		
Differenciálódási szindróma	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Dyspnoe	Nagyon gyakori	Gyakori
Hypoxia	Gyakori	Gyakori
Pleuralis folyadékgyülem	Gyakori	Gyakori
Pleuralis fájdalom	Gyakori	Gyakori
Pulmonalis alveolaris vérzés	Gyakori	Gyakori
Pneumonitis	Nem ismert	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
Diarrhoea	Nagyon gyakori	Gyakori
Hányás	Nagyon gyakori	Nem ismert
Hányinger	Nagyon gyakori	Nem ismert
Hasi fájdalom	Gyakori	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		
Pruritus	Nagyon gyakori	Nem ismert
Bőrkiütés	Nagyon gyakori	Nem ismert
Erythema	Gyakori	Gyakori
Arcoedema	Gyakori	Nem ismert

	Összes fokozat	≥ 3. fokozatú
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		
Myalgia	Nagyon gyakori	Gyakori
Arthralgia	Gyakori	Gyakori
Csontfájdalom	Gyakori	Gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		
Veseelégtelenség	Gyakori	Nem ismert
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		
Láz	Nagyon gyakori	Gyakori
Fájdalom	Nagyon gyakori	Gyakori
Fáradtság	Nagyon gyakori	Nem ismert
Ödéma	Nagyon gyakori	Nem ismert
Mellkasi fájdalom	Gyakori	Gyakori
Hidegrázás	Gyakori	Nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		
Megnövekedett alanin-aminotranszferáz-szint	Nagyon gyakori	Gyakori
Megnövekedett aszpartát-aminotranszferáz-szint	Nagyon gyakori	Gyakori
QT-megnyúlás az EKG-n	Nagyon gyakori	Gyakori
Hyperbilirubinaemia	Gyakori	Gyakori
Emelkedett kreatininszint a vérben	Gyakori	Nem ismert
Testtömeg-növekedés	Gyakori	Nem ismert
Emelkedett gamma-glutamil-transzferáz szint*	Nem ismert*	Nem ismert*

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

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Differenciálódási szindróma

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

A relapszusban lévő betegekkel végzett kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatokban a halálozás a disszeminált intravasculáris coagulatiohoz (DIC) kapcsolódó vérzés miatt nagyon gyakori volt (> 10%), ami egybevág a szakirodalomban leírt, korai halálozással.

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

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

A QT-intervallum megnyúlása

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

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

Perifériás neuropathia

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

Hepatotoxicitás (3-4. fokozat)

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

Hematológiai és gastrointestinalis toxicitás

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túlادagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb citosztatikumok, ATC kód: L01XX27

Hatásmechanizmus

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Újonnan diagnosztizált, nem nagy kockázatú APL-ben szenvedő betegek

Az arzén-trioxidot egy kontrolllos, randomizált, III. fázisú, non-inferioritási (nem rosszabb, mint) típusú vizsgálatban értékelték 77, újonnan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú APL-ben szenvedő beteg bevonásával, melynek során a csupa-transz-retinsavval (all-trans-retinoic acid, ATRA) kombinációban alkalmazott arzén-trioxid és az ATRA + kemoterápia (például idarubicin és mitoxantron) kombináció hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze (APL0406 vizsgálat). A t(15;17) transzlokáció vagy a PML-RAR α RT-PCR módszerrel kimutatott jelenléte vagy a leukaemiás sejtekben található nuclearis eloszlású mikrogranuláris PML alapján igazolt, újonnan diagnosztizált APL-ben szenvedő betegeket vontak be. A transzlokációk különböző változatait, például t(11; 17) (PLZF/RAR α) transzlokációt hordozó betegekre vonatkozóan nincsenek rendelkezésre álló adatok. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél jelentős arrhythmia, EKG-eltérések (veleszületett hosszú-QT-szindróma, a kórelőzményben szereplő vagy aktuálisan fennálló, jelentős kamrai vagy pitvari tachyarrhythmia, klinikailag jelentős nyugalmi bradycardia (< 50 ütés/perc), 450 milliszekundumot meghaladó QTc-intervallum a bevételekor készített EKG-n, jobb Tawara-szár blokk és bal anterior hemiblokk együtt, bifascicularis blokk), illetve neuropathia állt fent. Az ATRA + arzén-trioxid kezelési csoportban a betegek *per os* ATRA-t kaptak napi 45 mg/m²-es adagban, valamint iv. arzén-trioxidot napi 0,15 mg/ttkg-os adagban, amíg teljes remisszió nem következett be. A konszolidáció alatt az ATRA-t ugyanilyen adagban alkalmazták 2 hetes kezelési, majd 2 hetes kezelésmentes időszakokból álló ciklusokban, összesen 7 cikluson át, az arzén-trioxidot pedig szintén ugyanilyen adagban alkalmazták hetente 5 napon át 4 hetes kezelési, majd 4 hetes kezelésmentes időszakokból álló ciklusokban, összesen 4 cikluson át. Az ATRA + kemoterápia kezelési csoport betegei iv. idarubicint kaptak 12 mg/m² adagban a 2., 4., 6. és 8. napon, valamint *per os* ATRA-t 45 mg/m²-es adagban, amíg teljes remisszió nem következett be. A konszolidáció alatt a betegek idarubicint kaptak 5 mg/m²-es adagban az 1-4. napon és ATRA-t napi 45 mg/m²-es adagban 15 napon át, majd iv. mitoxantront 10 mg/m²-es adagban az 1-5. napon és ismét ATRA-t napi 45 mg/m²-es adagban 15 napon át, és végül idarubicin egyszeri, 12 mg/m²-es adagját és ATRA-t napi 45 mg/m²-es adagban 15 napon át. Mindegyik konszolidációs ciklust a hematológiai paraméterek előző ciklus utáni rendeződésekor kezdték, ami meghatározás szerint 1,5×10⁹/l feletti abszolút neutrophilszámot, valamint 100×10⁹/l feletti thrombocytaszámot jelentett. Az ATRA + kemoterápia kezelési csoport betegei fenntartó kezelést is kaptak legfeljebb 2 éven át, ami napi 50 mg/m²-es adagban alkalmazott *per os* 6-merkaptopurinból, heti 15 mg/m²-es adagban alkalmazott intramuscularis metotrexátból, valamint napi 45 mg/m²-es adagban, 3 havonta 15 napon át alkalmazott ATRA-ból állt.

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

3. táblázat

Végpont	ATRA +	ATRA + kemoterápia	Konfidencia -intervallum	p-érték
---------	--------	-----------------------	-----------------------------	---------

	arzén-trioxi d (n = 77) [%]	(n = 79) [%]	(CI)	
2 éves eseménymentes túlélés (event-free survival, EFS)	97	86	95%-os CI a különbségre, 2-22 százalékpont	p < 0,001 a non-inferioritási eredményre p = 0,02 a superioritási eredményre az ATRA+arzén-trioxid javára
Hematológiai teljes remisszió (hematologic complete remission, (HCR))	100	95		p = 0,12
2 éves teljes túlélés (overall survival, OS)	99	91		p = 0,02
2 éves betegségmentes túlélés (disease-free survival, DFS)	97	90		p = 0,11
2 éves kumulatív relapszusincidencia (cumulative incidence of relapse, CIR)	1	6		p = 0,24

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

Relapszusban lévő/refrakter APL

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

Az egycentrumos vizsgálatban a betegek 1–6 korábbi kezelési protokoll szerinti kezelést követően kerültek relapszusba, 2 betegnél a relapszus az őssejt transzplantáció után következett be. A többcentrumos vizsgálatban a betegek 1–4 korábbi kezelési protokoll szerinti kezelés után estek vissza, 5 betegnél a visszaesés az őssejt transzplantáció után következett be. Az egycentrumos vizsgálatban a betegek medián életkora 33 év volt (életkori tartomány 9–75 év). A többcentrumos vizsgálatban a medián életkor 40 év volt (életkori tartomány 5–73 év).

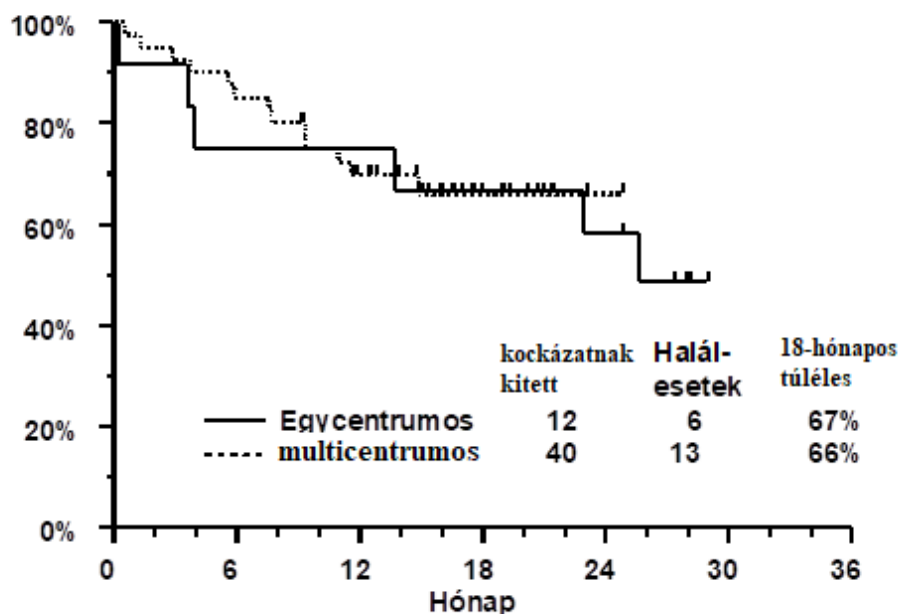
Az eredményeket a következő, 4. táblázat foglalja össze.

4. táblázat

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

Az egy intézményben végrehajtott vizsgálatban két gyermekgyógyászati beteg vett részt (< 18 éves életkor), mindkettejüknél sikerült teljes remissziót (CR) elérni. A multicentrumos vizsgálatban 5 gyermekgyógyászati beteg vett részt (< 18 éves életkor), akik közül háromnál sikerült teljes remissziót (CR) elérni. 5 évesnél fiatalabb gyermekeket nem kezeltek.

A konszolidációt követő utánkövetéses kezelésben az egycentrumos vizsgálatban 7 beteg, a multicentrumos vizsgálatban 18 beteg vett részt a további arzén-trioxiddal folytatott fenntartó terápiában. Az egycentrumos vizsgálatból 3 beteg, a multicentrumos vizsgálatból 15 beteg esetében végeztek összejt transzplantációt a arzén-trioxid-kezelés befejeztével. A Kaplan–Meier teljes remisszió (CR) időtartamának medián értéke az egycentrumos vizsgálatban 14 hónap volt, a multicentrumos vizsgálatban ezt nem érték el. Az utolsó utánkövetésnél az egycentrumos vizsgálatban 12 betegből 6 volt életben a 28 hónapos (medián érték) utánkövetés alkalmával (tartomány 25–29). A multicentrumos vizsgálatban 40 betegből 27 volt életben a 16 hónapos (medián érték) utánkövetésnél (tartomány 9–25). A 18 hónapos túlélés Kaplan–Meier becslése az egyes vizsgálatokra vonatkozóan az alábbiakban látható:



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

Citogenetika az arzén-trioxid-kezelést követően

5. táblázat

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

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

Gyermekek és serdülők

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az arzén-trioxid szervesen liofilizált formájából oldatot készítve azonnal a hidrolízis termék, az arzénessav (As^{III}) képződik. Az As^{III} az arzén-trioxid farmakológiailag aktív formája.

Eloszlás

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

Biotranszformáció

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

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

Elimináció

Az alkalmazott arzén-trioxid-adag kb. 15%-a változatlan As^{III} formájában ürül a vizelettel. Az As^{III} metilált metabolitjai (MMA^V, DMA^V) elsősorban a vizelettel ürülnek. Az As^{III} plazmakoncentrációja a plazma csúcskoncentrációról 10-14 óra terminális eliminációs felezési idővel bifázisosan csökken. Az As^{III} teljes clearance-e a 7-32 mg egyszeri dózistartományban (0,15 mg/ttkg adagban alkalmazva)

49 l/óra, a renalis clearance 9 l/óra. A clearance független a beteg testtömegétől és a vizsgált dózistartományon belül az alkalmazott dózistól. A MMA^V és DMA^V metabolitok átlagos becsült terminális felezési ideje sorrendben 32 óra, illetve 70 óra.

Vesekárosodás

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

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

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő hepatocellularis carcinomás betegek farmakológiai adatai arra utalnak, hogy az As^{III} vagy az As^V heti kétszeri infúzió esetén nem akkumulálódik. A dózis-normalizált (/mg dózis) AUC alapján értékelve a májfunkció csökkenésével párhuzamosan nem észlelhető az As^{III}, As^V, MMA^V és DMA^V szisztémás expozíciójának növekedésére utaló egyértelmű tendencia.

Linearitás/nem-linearitás

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Néhány, az arzén-trioxiddal végzett reprodukciós toxicitásra vonatkozó állatkísérlet embriotoxicitást és teratogenitást jelzett (velőcső defektusai, anophthalmia és microphthalmia) az ajánlott klinikai dózis 1–10-szeresének alkalmazása mellett (mg/m²). Termékenységi vizsgálatokat nem végeztek az arzén-trioxiddal. Az arzénvegyületek kromoszómaaberrációt és *in vitro* és *in vivo* az emlőssejtek morfológiai átalakulását eredményezik. Az arzén-trioxiddal nem végeztek a szakmai követelményeknek megfelelő karcinogenitász vizsgálatokat. Az arzén-trioxidról és más szerves arzénvegyületekről ismert, hogy humán karcinogén vegyületek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-hidroxid,
tömény sósav (a pH beállításához),
injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

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

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan injekciós üveg

2 év.

Első felbontást követően

Felbontás után a készítményt azonnal fel kell használni.

Hígítást követően

Kémiai és fizikai stabilitást 2 °C–8 °C-on, valamint 25 °C-on 168 óráig igazoltak. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha felhasználása nem azonnal történik, a felhasználásig eltelt tárolási időért és a felhasználást megelőző tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős, ami normális esetben 2 °C–8 °C-on nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és igazoltan aszeptikus körülmények között történik.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszer hígítás vagy első felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 ml koncentrátumot tartalmazó I. típusú, színtelen injekciós üveg, szilikonolaj-mentes, elasztomertípusú, szürke, brómbutilból készült gumidugóval és műanyag lepattintható védőkorongos alumínium kupakkal.

1, 5 vagy 10 injekciós üveget tartalmaz csomagonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

Az Arsenic trioxide Accord elkészítése

Az Arsenic trioxide Accord előkészítése során mindvégig szigorúan be kell tartani az aszeptikus eljárás szabályait, mivel tartósítószerrel nem tartalmaz.

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

Kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál, és az egyes injekciós üvegek fel nem használt részét megfelelően meg kell semmisíteni. A fel nem használt részt nem szabad későbbi alkalmazásra félretenni.

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

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

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

Megfelelő megsemmisítési eljárás

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1398/001 (1 injekciós üveget tartalmazó csomag)
EU/1/19/1398/002 (5 injekciós üveget tartalmazó csomag)
EU/1/19/1398/003 (10 injekciós üveget tartalmazó csomag)

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. november 14

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

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

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomińska 50
95-200 Pabianice
LENGYELORSZÁG

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Hollandia

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

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

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

• **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg arzén-trioxidot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-hidroxid,
tömény sósav (pH beállításhoz),
injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
1 db 10 ml-es injekciós üveg (10 mg/10 ml)
5 db 10 ml-es injekciós üveg (10 mg/10 ml)
10 db 10 ml-es injekciós üveg (10 mg/10 ml)

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

Intravénás alkalmazásra. Használat előtt hígítani kell.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus, óvatosan kezelendő!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1398/001 (1 injekciós üveget tartalmazó csomag)
EU/1/19/1398/002 (5 injekciós üveget tartalmazó csomag)
EU/1/19/1398/003 (10 injekciós üveget tartalmazó csomag)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ - 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Arsenic trioxide Accord 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
arzén-trioxid
iv. alkalmazásra hígítás után

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

10 mg/10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

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

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

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

2. Tudnivalók az Arsenic trioxide Accord beadása előtt

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

Nem kaphatja az Arsenic trioxide Accord-ot

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

- károsodott a veseműködése;
- bármilyen májbetegsége van.

Kezelőorvosa a következő óvintézkedéseket fogja megtenni:

- Vizsgálatokat fognak elvégezni, hogy az Ön vérében az Arsenic trioxide Accord első adagjának beadása előtt ellenőrizzék a kálium, a magnézium, a kalcium és a kreatinin mennyiségét.
- Az első adag beadása előtt az Ön szívének elektromos működéséről felvételt kell készíteni (elektrokardiogram, EKG).
- Az Arsenic trioxide Accord-kezelés ideje alatt ismételtén vérvizsgálatokat (kálium, kalcium, magnézium és májműködés) kell végezni.

- Ezen túlmenően, hetente kétszer EKG-vizsgálatot is kell készíteni.
- Amennyiben Önnél fennáll a kockázata annak, hogy bizonyos típusú szívritmuszavar következzen be (pl. *torsade de pointes* vagy QTc-távolság-megnyúlás), szív működését folyamatosan ellenőrizni kell.
- Kezelőorvosa ellenőrizheti az Ön egészségi állapotát a kezelés alatt és után, mivel az Arsenic trioxide Accord hatóanyaga, az arzén-trioxid egyéb daganatos betegségeket okozhat. Valahányszor a kezelőorvosánál jár, be kell számolnia minden új vagy szokatlan tünetről és állapotról.
- Ellenőrzi az Ön szellemi- és mozgásképeségeit, amennyiben Önnél fennáll a B₁-vitamin-hiány kockázata.

Gyermekek és serdülők

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

Egyéb gyógyszerek és az Arsenic trioxide Accord

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

Különösen fontos, hogy tájékoztassa a kezelőorvosát,

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

Az Arsenic trioxide Accord egyidejű alkalmazása étellel és itallal

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

Terhesség

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Az Arsenic trioxide Accord károsíthatja a fejlődő magzatot, ha azt terhes nőknél alkalmazzák.

Ha Ön fogamzóképes, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia az Arsenic trioxide Accord-kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követő 6 hónapig.

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

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

Szoptatás

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

Mivel az Arsenic trioxide Accord a szoptatott csecsemőknek ártalmas lehet, az Arsenic trioxide Accord-kezelés alatt és az utolsó adagot követő két hétig ne szoptasson.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

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

Az Arsenic trioxide Accord nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz dózisonként. Ez azt jelenti, hogy a gyógyszer gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan adják be az Arsenic trioxide Accord-ot?

A kezelés időtartama és gyakorisága

Újonnan diagnosztizált akut promielocitás leukémiában szenvedő betegek

Kezelőorvosa napi egyszeri infúzióban adja be az Arsenic trioxide Accord-ot. Az első kezelési ciklusban minden nap kapja majd a kezelést legfeljebb 60 napig, vagy addig, ameddig a kezelőorvosa a betegsége javulását nem észleli. Amennyiben betegsége reagál az Arsenic trioxide Accord-kezelésre, 4 további kezelési ciklus következik. Mindegyik ciklus 20 dózisból áll, ami egy hetente 5 napon át tartó kezelést (majd 2 nap szünetet) jelent 4 héten át, amit majd 4 hét szünet követ. Kezelőorvosa határozza meg, hogy pontosan mennyi ideig kell folytatni az Arsenic trioxide Accord-kezelést.

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

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

Az alkalmazás módja

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

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

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

Ha kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember az előírtnál több Arsenic trioxide Accord-ot ad be Önnek

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

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

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

- nehézlégzés;
- köhögés;
- mellkasi fájdalom;
- láz.

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

- nehézlégzés;
- láz;
- hirtelen testtömeg-növekedés;
- vízvisszatartás;
- ájulás;
- erős szívdobogásérzés a mellkasban (palpitáció).

Az Arsenic trioxide Accord-kezelés során az alábbi reakciókat tapasztalhatja:

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

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

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

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

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

Mellékhatások bejelentése

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Első felbontást követően: Felbontás után a készítményt azonnal fel kell használni.

Felhasználhatóság hígítást követően: Kémiai és fizikai stabilitást 2 °C–8 °C-on, valamint 25 °C-on 168 óráig igazoltak. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha felhasználása nem azonnal történik, a felhasználásig eltelő tárolási időért és a felhasználást megelőző tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős, ami normális esetben 2 °C–8 °C-on nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és igazoltan aszeptikus feltételek között történik.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldatban idegen részecskét észlel, vagy ha az oldat elszíneződött.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Arsenic trioxide Accord?

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

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

- Az Arsenic trioxide Accord egy koncentrátum oldatos infúzióhoz. Az Arsenic trioxide Accord koncentrált, steril, tiszta, színtelen vizes oldat injekciós üvegben. 1, 5 vagy 10 db injekciós üveget tartalmaz dobozonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

Lengyelország

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Hollandia

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

AZ ARSENIC TRIOXIDE ACCORD ELŐKÉSZÍTÉSE SORÁN MINDVÉGIG SZIGORÚAN BE KELL TARTANI AZ ASZEPTIKUS ELJÁRÁS SZABÁLYAIT, MIVEL TARTÓSÍTÓSZERT NEM TARTALMAZ.

Az Arsenic trioxide Accord hígítása

Az Arsenic trioxide Accord-ot a beadás előtt hígítani kell. PVC-mentes műanyag zsákokat kell használni.

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

Hígítás: Óvatosan helyezze be a fecskendő tűjét az injekciós üvegbe a gumidugón keresztül, és szívja fel a teljes tartalmát.

Az Arsenic trioxide Accord-ot ezt követően azonnal fel kell hígítani 100-250 ml, 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos injekcióval vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval.

Az egyes injekciós üvegek megmaradt tartalmát megfelelőképpen meg kell semmisíteni. A fel nem használt részt nem szabad későbbi alkalmazásra félretenni.

Az Arsenic trioxide Accord alkalmazása

Kizárólag egyszeri alkalmazásra való. Az Arsenic trioxide Accord más gyógyszerekkel nem keverhető, más gyógyszerhez használt infúziós szereléssel nem adható.

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

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

Intravénás oldatokkal történő hígítást követően az Arsenic trioxide Accord 25 °C-on, valamint hűtve (2 °C-8 °C-on) 168 óráig kémiailag és fizikailag stabil. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha felhasználása nem azonnal történik, a felhasználásig eltelő tárolási időért és a felhasználást megelőző tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős, ami normális esetben 2 °C –8 °C-on nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és igazoltan aszeptikus körülmények között történik.

A megfelelő megsemmisítési eljárás

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