

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Arsenic trioxide Accord 1 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename koncentrato infuziniam tirpalui ml yra 1 mg arseno trioksido.
Viename flakone (10 ml) yra 10 mg arseno trioksido.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Sterilus, skaidrus, bespalvis vandeninis tirpalas be dalelių, kurio pH diapazonas 7,7–8,3.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Arseno trioksidas skirtas suaugusių pacientų, sergančių:

- pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ūminė promielocitine leukemija (ŪPL) (baltųjų kraujo ląstelių kiekis $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$), derinyje su politransretinoine rūgštimi (PTRR);
- recidyvuojančia /refrakterine ūminė promielocitine leukemija (ŪPL) (ankstesnis gydymas turėjo būti retinoidais ir chemoterapija),

kuriai būdinga t(15; 17) translokacija ir (arba) promielocitinės leukemijos/retinoinės rūgšties alfa receptoriaus (PML/RRR alfa) genas, remisijai pasiekti ir būklei stabilizuoti.

Kitų ūminės mielogeninės leukemijos porūšių atsako dažnis į arseno trioksidą netirtas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Arseno trioksidas turi būti vartojamas prižiūrint gydytojui, turinčiam ūminės leukemijos gydymo patirties, ir turi būti laikomasi 4.4 skyriuje nurodytų specialių nuolatinio stebėjimo procedūrų.

Dozavimas

Rekomenduojama skirti tokią pačią dozę suaugusiesiems ir senyvo amžiaus pacientams.

Pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ūminė promielocitinė leukemija (ŪPL)

Įvadinio gydymo planas

0,15 mg/kg arseno trioksido dozė turi būti leidžiama į veną kartą per parą, kasdien, kol pasiekiamą visiška remisija. Jei per 60 dienų visiška remisija neįvyksta, gydymas turi būti nutrauktas.

Konsolidacijos planas

0,15 mg/kg arseno trioksido dozė turi būti leidžiama į veną kartą per parą, 5 dienas per savaitę. Gydymą reikia tęsti 4 savaites, po to daryti 4 savaitių pertrauką, iš viso atlikti 4 tokius ciklus.

Recidyvuojanti / refrakterinė ūminė promielocitinė leukemija (ŪPL)

Įvadinio gydymo planas

Pastovi 0,15 mg/kg arseno trioksido dozė turi būti leidžiama į veną kartą per dieną, kasdien, kol pasiekiami visiškai remisija (mažiau nei 5 % blastų kaulų čiulpų ląstelėse, nesimatant leukeminių ląstelių). Jei per 50 dienų visiškai remisija neįvyksta, gydymas turi būti nutrauktas.

Konsolidacijos planas

Gydymo konsolidavimas turi būti pradėtas praėjus 3–4 savaitėms po įvadinio gydymo etapo. 0,15mg/kg arseno trioksido dozė per dieną leidžiama į veną 5 dienas iš eilės darant 2 dienų pertrauką. Iš viso skiriamos 25 dozės 5 savaites.

Dozės atidėjimas, pakeitimas ir atnaujinimas

Gydymas arseno trioksidu turi būti laikinai sustabdytas bet kuriuo metu, nelaukiant numatyto gydymo kurso pabaigos, pastebėjus trečiosios ar didesnės klasės intoksikaciją pagal Nacionalinio vėžio instituto bendruosius toksiškumo kriterijus ir nusprendus, kad tai gali būti susiję su gydymu arseno trioksidu. Pacientams, kuriems pasireiškia šios, kaip manoma, su gydymu arseno trioksidu, susijusios reakcijos, gydymą arseno trioksidu galima atnaujinti tik visiškai išnykus intoksikacijos požymiams ar nukrypimams, dėl kurių buvo nutrauktas gydymas, sugrįžus į pradinę būklę. Tokiais atvejais gydymą galima tęsti skiriant 50 % anksčiau vartotos vaistinio preparato dozės. Jei atnaujinus gydymą ir skiriant sumažintą dozę intoksikacijos požymiai per 7 paras nepasireiškia, galima vėl skirti 100 % ankstesnės paros dozės. Pacientams, kuriems intoksikacija pasikartoja, tolesnį gydymą arseno trioksidu būtina nutraukti.

Dėl EKG, elektrolitų sutrikimų ir toksinio poveikio kepenims žr. 4.4 skyrių,

Ypatingosios populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Kadangi apie vaistinio preparato vartojimą visose pacientų, sergančių įvairaus sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, grupėse duomenų nėra ir gydymu arseno trioksidu metu gali pasireikšti toksinis poveikis kepenims, pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, patartina arseno trioksido reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Kadangi apie vaistinio preparato vartojimą visose pacientų, sergančių įvairaus sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu, grupėse duomenų nėra, pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, arseno trioksido reikia vartoti atsargiai.

Vaikų populiacija

Arseno trioksido saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 17 metų neištirti. Turimi duomenys dėl vartojimo vaikams nuo 5 iki 16 metų pateikiami 5.1 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima. Duomenų apie jaunesnius kaip 5 metų vaikus nėra.

Vartojimo metodas

Arseno trioksidas turi būti leidžiamas į veną per 1–2 valandas. Pastebėjus vazomotorinių reakcijų, infuzija gali būti pratęsta iki 4 valandų. Centrinio venos kateterio naudoti nereikia. Ryšium su ligos simptomais ir siekiant užtikrinti tinkamą stebėjimą pradedant gydymą pacientai turi gulėti lignoninėje.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės

Kliniškai nestabilia ŪPL sergantys pacientai, yra ypatinga rizikos grupė, kuriai būtinas dažnesnis elektrolitų ir glikemijos stebėjimas, taip dažnesni hematologinių, kepenų, inkstų ir kraujo krešėjimo parametrų tyrimai.

Leukocitų aktyvacijos sindromas (ŪPL diferenciacijos sindromas)

27 % recidyvuojančia / refrakterine ŪPL sergančių pacientų, gydytų arseno trioksidu, buvo simptomų, panašių į sergančių ūmine promielocitine retinoinės rūgšties leukemija (RR ŪPL) arba ŪPL diferenciacijos sindromu: karščiavimas, dusulys, svorio didėjimas, plaučių infiltratai, skysčio kaupimasis pleuroje ar perikarde, galimas leukocitų skaičiaus kraujyje padidėjimas. Šis sindromas gali būti letalus. Pirmą kartą diagnozuota ŪPL sergantiems pacientams, gydomiems arseno trioksidu ir PTRR, ŪPL diferenciacijos sindromas nustatytas 19 % pacientų, įskaitant 5 sunkius atvejus. Todėl, atsiradus pirmų sindromo požymių (nepaaiškinamam karščiavimui, dusuliui ir [arba] svorio didėjimui, patologiinių krūtinės ląstos auskultacijos ar rentgenografinių duomenų pokyčių), privalu laikinai nutraukti gydymą arseno trioksidu ir nedelsiant, neatsižvelgiant į leukocitų skaičių kraujyje, į veną pradėti leisti dideles steroidų dozes (10 mg deksametazono į veną 2 kartus per dieną) ir tai tęsti mažiausiai 3 dienas ar ilgiau, kol sumažės požymiai ar simptomai. Jei kliniškai pagrįsta ar reikalinga, taip pat rekomenduojama tuo pačiu metu taikyti gydymą diuretikais. Daugumai pacientų nereikia visam laikui nutraukti gydymo arseno trioksidu pradėjus gydyti ŪPL diferenciacijos sindromą. Kai tik sumažėja požymiai ir simptomai, gydymą arseno trioksidu galima tęsti, pirmąsias 7 dienas skiriant 50 % anksčiau vartotos vaistinio preparato dozės. Po to, jei ankstesnis toksinis poveikis nesunkėja, galima skirti visą arseno trioksido dozę. Jei vėl pasireiškia simptomai, arseno trioksido dozę reikia sumažinti iki ankstesnės dozės. Siekiant išvengti ŪPL diferenciacijos sindromo įvadinio gydymo metu, ŪPL sergantiems pacientams galima skirti prednizono (0,5 mg/kg kūno svorio per parą viso įvadinio gydymo metu) nuo 1-osios arseno trioksido vartojimo dienos iki įvadinio gydymo pabaigos. Skiriant steroidus nerekomenduojama papildomai skirti chemoterapijos, nes patirties gydant arseno trioksido sukeltą leukocitų aktyvacijos sindromą kartu steroidais ir chemoterapija nėra. Duomenys, gauti vaistinių preparatų patiekus į rinką rodo, kad panašūs sindromai gali pasireikšti pacientams sergantiems kitomis piktybinėmis ligomis. Nuolatinis tokių pacientų stebėjimas ir gydymas turi būti toks, kaip nurodyta aukščiau.

Elektrokardiogramos (EKG) pokyčiai

Arseno trioksidas gali sukelti QT intervalo pailgėjimą ir visišką atrioventrikulinę blokadą. Pailgėjus QT, gali kilti ir mirtinai pavojinga skilvelinė *torsade de pointes* pobūdžio aritmija. Jei anksčiau buvo gydoma antraciklinais, rizika QT pailgėti didėja. *Torsade de pointes* rizika priklauso nuo to, kiek pailgėja QT, ar kartu leidžiami QT ilginantys vaistiniai preparatai (tokie kaip I ir III klasės antiaritminiai vaistiniai preparatai (pvz. chinidinas, amjodaronas, sotalolis, dofetilidas), antipsichoziniai vaistiniai preparatai (pvz., tioridazinas), antidepresantai (pvz., amitriptilinas), kai kurie makrolidai (pvz., eritromicinas), kai kurie antihistamininiai vaistiniai preparatai (pvz., terfenadinas ir astemizolas), kai kurie chinolonų grupės antibiotikai (pvz., sparfloksacinas) ir kiti QT intervalą ilginantys vaistiniai preparatai (pvz., cisapridas), taip pat buvusio *torsade de pointes*, iš anksčiau esančio QT intervalo pailgėjimo, užsitęsusio širdies nepakankamumo, diuretikų, šalinančių iš organizmo kalį, amfotericino B vartojimo ar kitų priešasčių, sukeliančių hipokalemiją ar hipomagnezemiją. Klinikiniai tyrimai parodė, kad 40 % visų arseno trioksidu gydytų recidyvuojančia / refrakterine ŪPL sergančių pacientų koreguotasis QT (QTc) intervalas pailgėjo mažiausiai vieną kartą ir siekė daugiau nei 500 ms. Po arseno trioksido infuzijos QTc intervalas pailgėdavo laikotarpyje tarp 1–os ir 5-tos savaitės, o po 8 savaičių grįždavo į pradinį lygį. Vienam pacientui (kuriam vienu metu buvo skiriami ir įvairūs vaistiniai preparatai, įskaitant amfotericiną B), įvadinio kurso metu, gydant recidyvavusią ŪPL arseno trioksidu, pasireiškė besimptomis *torsades de pointes*. 15,6 % pirmą kartą diagnozuota ŪPL sergančių pacientų nustatytas pailgėjęs QTc intervalas vartojant arseno trioksidą kartu su PTRR (žr. 4.8 skyrių). Vienam pacientui, sergančiam pirmą kartą diagnozuota ŪPL, įvadinis gydymas buvo nutrauktas dėl labai pailgėjusio QTc intervalo ir elektrolitų pokyčių įvadinio gydymo 3-iąją dieną.

EKG ir elektrolitų stebėjimo rekomendacijos

Prieš pradėdant gydyti arseno trioksidu, reikia atlikti dvylikos derivacijų EKG, serumo elektrolitų (kalio, kalcio ir magnio) tyrimus, nustatyti kreatinino kiekį, pašalinti buvusius elektrolitų kiekiu nenormalumus ir, jeigu galima, nutraukti QT intervalą ilginančių vaistinių preparatų vartojimą.

Pacientų, kuriems yra QTc intervalo pailgėjimo ar *Torsade de pointes* rizika, širdies veikla turi būti nuolat stebima (EKG). Jei QTc intervalas yra ilgesnis kaip 500 ms, privalu atlikti visas intervalo atkūrimo priemones ir serijinėmis EKG iš naujo įvertinti QTc bei, jei įmanoma, pasitarti su specialistu, prieš priimant sprendimą skirti arseno trioksido. Gydamas arseno trioksidu, kalio koncentracija turi būti didesnė nei 4 mEq/l, o magnio koncentracija – didesnė nei 1,8 mg/dl. Pacientus, kurių absoliutus QT intervalo dydis siekia daugiau kaip 500 ms, būtina pakartotinai iširti ir nedelsiant imtis veiksmų rizikos veiksniams sumažinti, įvertinant tolesnio gydymo arseno trioksidu arba jo nutraukimo pranašumus ir trūkumus. Pacientą, kuris alpsta ir kurio širdies ritmas greitėja ar sutrinka, privalu guldyti į lignoninę ir nuolat stebėti, įvertinti serumo elektrolitus, gydymą arseno trioksidu laikinai nutraukti, kol QTc intervalas sutrumpėja iki mažesnio nei 460 ms, elektrolitų pokyčiai dingsta, pacientas nustoja alpęs ir normalizuojasi širdies ritmas. Sugrįžus į pradinę būklę, gydymą galima tęsti skiriant 50 % anksčiau vartotos vaistinio preparato paros dozės. Jei per 7 dienas nuo gydymo, skiriant sumažintą dozę, pradinis QTc intervalas daugiau nepailgėjo, antrą savaitę gydymą arseno trioksidu galima tęsti vartojant 0,11 mg/kg kūno svorio per parą. Jei QTc intervalas neilgėja, paros dozę galima vėl padidinti iki 100 % pradinės dozės. Nėra duomenų apie arseno trioksido įtaką QTc intervalo pokyčiams atliekant infuziją. EKG turi būti daroma 2 kartus per savaitę, o nestabilios klinikinės būklės pacientams – gerokai dažniau įvadinio gydymo ir gydymo konsolidacijos metu.

Toksinis poveikis kepenims (3 ar didesnio laipsnio)

Įvadinio gydymo arba konsolidacijos metu skiriant arseno trioksido kartu su PTRR, 63,2 % pacientų, kuriems pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ŪPL, pasireiškė 3 ar 4 laipsnio toksinis poveikis kepenims (žr. 4.8 skyrių). Vis dėlto laikinai nutraukus arseno trioksido, PTRR ar abiejų vartojimą, toksinis poveikis praėjo. Pastebėjus 3 ar didesnio laipsnio toksinį poveikį kepenims pagal Nacionalinio vėžio instituto bendruosius toksiškumo kriterijus, gydymą arseno trioksidu reikia nutraukti bet kuriuo metu, nelaukiant gydymo kurso pabaigos. Kai tik bilirubino kiekis ir (arba) SGOT ir (arba) šarminės fosfatazės aktyvumas sumažėja ir nebesiekia ribos, 4 kartus viršijančios viršutinę normos ribą, gydymą arseno trioksidu reikia tęsti, pirmąsias 7 dienas skiriant 50 % anksčiau vartotos vaistinio preparato dozės. Po to, jei ankstesnis toksinis poveikis nesunkėja, galima skirti visą arseno trioksido dozę. Jei vėl pasireiškia toksinis poveikis kepenims, arseno trioksido vartojimą reikia nutraukti visam laikui.

Dozės atidėjimas ir pakeitimas

Gydymą arseno trioksidu reikia laikinai nutraukti bet kuriuo metu, nelaukiant gydymo kurso pabaigos, pastebėjus trečiosios ar didesnės klasės intoksikaciją pagal Nacionalinio vėžio instituto bendruosius toksiškumo kriterijus ir nusprendus, kad tai gali būti susiję su gydymu arseno trioksidu (žr. 4.2 skyrių).

Laboratoriniai tyrimai

Elektrolitų ir glikemijos rodmenys, taip pat hematologiniai, kepenų, inkstų ir krešėjimo tyrimų rezultatai turi būti stebimi mažiausiai 2 kartus per savaitę, ir dažniau, jei paciento klinikinė būklė yra nestabili įvadinio gydymo metu ir mažiausiai kartą per savaitę gydymo konsolidavimo metu.

Sutrikusi inkstų funkcija

Kadangi apie vaistinio preparato skyrimą visose pacientų, sergančių įvairaus sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu, grupėse duomenų nėra, pacientams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu, arseno trioksido reikia skirti atsargiai. Vaistinio preparato vartojimo pacientams, turintiems sunkų inkstų funkcijos sutrikimą, patirties nepakanka nustatyti, ar reikia koreguoti dozę. Arseno trioksido skyrimo dializuojamiems pacientams tyrimų neatlikta.

Sutrikusi kepenų funkcija

Kadangi apie vaistinio preparato skyrimą visose kepenų funkcijos sutrikimo grupėse duomenų nėra ir gydymo arseno trioksidu metu gali pasireikšti toksinis poveikis kepenims, pacientams, kepenų funkcijos sutrikimu, arseno trioksido reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 skyrių apie toksinį poveikį kepenims ir 4.8 skyrių). Vaistinio preparato vartojimo pacientams, turintiems sunkų kepenų funkcijos sutrikimą, patirties nepakanka nustatyti, ar reikia koreguoti dozę.

Senyvo amžiaus pacientai

Klinikinių tyrimų duomenų apie arseno trioksido vartojimą senyvo amžiaus pacientams yra mažai. Vaistinis preparatas šiems pacientams turi būti skiriamas atsargiai.

Hiperleukocitozė

Vartojant arseno trioksido kai kurių recidyvuojančia / refrakterine ŪPL sergančių pacientų kraujyje išsivysto hiperleukocitozė ($\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$). Atrodo, kad sąryšio tarp pradinio baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus ir hiperleukocitozės išsivystymo, taip pat sąsajos tarp pradinio ir didžiausio baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus nėra. Hiperleukocitozė niekada nebuvo papildomai gydoma chemoterapija, ji pranykdavo toliau gydant arseno trioksidu. Gydomo konsolidavimo etape baltųjų kraujo kūnelių skaičius pacientų kraujyje buvo mažesnis nei įvadinio gydymo etape ir siekė $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$, išskyrus vieną pacientą, kurio kraujyje rasta $22 \times 10^3/\mu\text{l}$ leukocitų. Dvidešimties recidyvuojančia / refrakterine ŪPL sergančių pacientų (t. y. 50 %) kraujyje nustatytas leukocitų skaičiaus padidėjimas, tačiau visų pacientų kraujyje leukocitų skaičius mažėjo ar normalizavosi įvykus kaulų čiulpų remisijai, ir jiems nereikėjo skirti citotoksinės chemoterapijos ir leukoferezės. 35 iš 74 (47 %) pacientų, kuriems pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ŪPL, įvadinio gydymo metu pasireiškė leukocitozė (žr. 4.8 skyrių).

Vis dėlto visi atvejai buvo sėkmingai išgydyti hidroksikarbamidu.

Pirmą kartą diagnozuota ir recidyvuojančia / refrakterine ŪPL sergantiems pacientams, kuriems pradėjus gydymą pasireiškia ilgalaikė leukocitozė, reikia skirti hidroksikarbamidą. Reikia toliau vartoti nurodytą hidroksikarbamido dozę, kad būtų išlaikomas $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ baltųjų kraujo ląstelių kiekis, ir po to ją palaipsniui mažinti.

1 lentelė. Rekomendacija dėl hidroksikarbamido skyrimo

WBC	Hidroksikarbamidai
10–50 x 10 ³ /μl	500 mg keturis kartus per parą
> 50 x 10 ³ /μl	1 000 mg keturis kartus per parą

Antro pagrindinio piktybinių naviko atsiradimas

Veiklioji Arsenic trioxide Accord medžiaga arseno trioksidas yra žmogaus kancerogenas. Reikia tikrinti, ar pacientams nesivysto antras pagrindinis piktybinis navikas.

Encefalopatija

Gydant arseno trioksidu, nustatyti encefalopatijos atvejai. *Wernicke* encefalopatija po gydymo arseno trioksidu nustatyta pacientams, kuriems buvo vitamino B1 stoka. Reikia atidžiai stebėti, ar po gydymo arseno trioksidu pacientams, kuriems yra vitamino B1 stokos rizika, nepasireiškia encefalopatijos požymių ir simptomų. Kai kuriais atvejais pacientai pasveiko pavartoję B1 papildų.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Vienoje šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y., jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Oficialiai farmakokinetinė arseno trioksido ir kitų vaistinių preparatų sąveika nebuvo vertinta.

Vaistiniai preparatai, kurie sukelia QT/QTc intervalo pailgėjimą, hipokalemiją ar hipomagnezemiją

Gydymo arseno trioksidu metu tikėtinas QT/QTc intervalo pailgėjimas, taip pat nustatytas *Torsade de pointes* pasireiškimas bei visiška širdies blokada. Pacientams, kurie vartoja ar vartojo vaistinių preparatų, galinčių sukelti hipokalemiją ar hipomagnezemiją, tokių kaip diuretikai ar amfotericinas B, kyla didesnė *torsade de pointes* atsiradimo rizika. Arseno trioksido patariama atsargiai skirti tiems pacientams, kurie vartoja vaistinių preparatų, galinčius sukelti QT/QTc intervalo pailgėjimą, pavyzdžiui, makrolidinių antibiotikų, antipsichozinį vaistinį preparatą tioridaziną, arba vaistinių preparatų, galinčių sukelti hipokalemiją ar hipomagnezemiją. Papildoma informacija apie QT intervalą ilginančius vaistinius preparatus yra pateikta 4.4 skyriuje.

Vaistiniai preparatai, kurie sukelia toksinį poveikį kepenims

Gydymo arseno trioksidu metu gali pasireikšti toksinis poveikis kepenims, todėl arseno trioksido kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie sukelia toksinį poveikį kepenims, reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Kiti antileukeminiai vaistiniai preparatai

Arseno trioksido įtaka kitų antileukeminių vaistinių preparatų veiksmingumui nėra žinoma.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vyrų ir moterų kontracepcija

Dėl arseno junginių keliamos genotoksinės rizikos (žr. 5.3 skyrių), vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo arseno trioksidu metu ir 6 mėnesius po gydymo baigimo.

Vyrai turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones ir jiems reikia patarti nepradėti kūdikio arseno trioksido vartojimo metu ir 3 mėnesius po gydymo baigimo.

Nėštumas

Tyrimų su gyvūnais metu pastebėtas arseno trioksido embriotoksinis ir teratogeninis poveikis (žr. 5.3 skyrių). Nėra jokių duomenų apie arseno trioksido vartojimą nėštumo metu.

Šį vaistinį preparatą vartodama nėštumo metu ar tapusi nėščia šio vaistinio preparato vartojimo metu pacientė turi būti įspėta apie galimą žalingą arseno trioksido poveikį vaisiui.

Žindymas

Arsenas išskiriamas į motinos pieną. Dėl galimų nepageidaujamų reakcijų žindomiems kūdikiams ir vaikams žindymas turi būti nutrauktas prieš pradėdant vartoti arseno trioksido ir jo vartojimo metu bei nežindyti dar dvi savaites po paskutinės dozės.

Vaisingumas

Klinikinių arba ikiklinikinių vaisingumo tyrimų su arseno trioksidu nebuvo atlikta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Arseno trioksidas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

37 % recidyvuojančia / refrakterine ŪPL sergančių pacientų, dalyvavusių klinikiniuose tyrimuose, patyrė susijusias 3 ir 4 klasės pagal Bendruosius toksiškumo kriterijus nepageidaujamas reakcijas. Dažniausiai buvo nurodoma: hiperglikemija, hipokalemija, neutropenija ir padidėjęs alanininės aminotransferazės (ALT) aktyvumas. Hematologiniai tyrimai parodė, kad 50 % recidyvuojančia / refrakterine ŪPL sergančių pacientų kraujyje padidėjo leukocitų skaičius.

Vartodami arseno trioksidą recidyvuojančia / refrakterine ŪPL sergantys pacientai dažnai (apie 1–10 %) patyrė sunkių nepageidaujamų reakcijų. Tarp šių sunkių nepageidaujamų reakcijų, susijusių su arseno trioksidu, yra ŪPL diferenciacijos sindromas, leukocitozė, pailgėjęs QT intervalas (įskaitant *torsade de pointes*), prieširdžių virpėjimas ir (arba) prieširdžių plazdėjimas, hiperglikemija, taip pat įvairios sunkios nepageidaujamos reakcijos, susijusios su hemoragija, infekcija, skausmu, viduriavimu, pykinimu.

Bendrai, tolesnio gydymo metu nepageidaujamų reiškinių mažėja, ir tai, turbūt, lemia sveikatos būklės pagerėjimas recidyvuojančia / refrakterine ŪPL sergantiems pacientams. Pacientų organizmo intoksikacija tapdavo mažesne, taikant gydymo konsolidavimą ir palaikomąjį gydymą negu įvadinio

gydymo metu. Šitaip, turbūt, atsitinka dėl įvairių nepageidaujamų reiškinių ankstyvuojančių ligos gydymo periodu ir dėl daugybės įvairiausių vaistinių preparatų jos simptomams ir liguistumui suvaldyti.

Atliekant 3 fazės, daugiacentrį, ne mažesnio veiksmingumo tyrimą, kuriuo buvo lyginamas gydymas politransretino rūgštimi (PTRR) kartu su chemoterapija ir PTRR kartu su arseno trioksidu pacientams, kuriems pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ŪPL (tyrimas APL0406; taip pat žr. 5.1 skyrių), arseno trioksidu gydomiems pacientams nustatytos sunkios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant toksinį poveikį kepenims, trombocitopeniją, neutropeniją ir QTc intervalo pailgėjimą.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Apie toliau išvardytą nepageidaujamą poveikį duomenys gauti iš tyrimo APL0406, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems pirmą kartą diagnozuota ŪPL, ir iš klinikinių tyrimų ir (arba) vaistiniame preparate esant rinkoje recidyvuojančia/refrakterine ŪPL sergantiems pacientams. Toliau 2 lentelėje nurodytas nepageidaujamas poveikis pagal *MedDRA* organų sistemų klases ir dažnį, stebėtą klinikiniuose tyrimuose, kurių metu arseno trioksido buvo skiriama 52 pacientams, sergantiems sunkiai išgydoma / recidyvuojančia ŪPL. Dažnis apibūdinamas kaip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateiktas mažėjančio sunkumo tvarka

2 lentelė

	Visos klasės	≥ 3 klasė
Infekcijos ir infestacijos		
<i>Herpes zoster</i>	Dažnas	Dažnis nežinomas
Sepsis	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Pneumonija	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Mažakraujystė	Dažnas	Dažnis nežinomas
Febrili neutropenija	Dažnas	Dažnas
Leukocitozė	Dažnas	Dažnas
Neutropenija	Dažnas	Dažnas
Pancitopenija	Dažnas	Dažnas
Trombocitopenija	Dažnas	Dažnas
Leukopenija	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Limfopenija	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Hiperglikemija	Labai dažnas	Labai dažnas
Hipokalemija	Labai dažnas	Labai dažnas
Hipomagnezemija	Labai dažnas	Dažnas
Hipermagnezemija	Dažnas	Dažnis nežinomas
Hipernatremija	Dažnas	Dažnas
Ketoacidozė	Dažnas	Dažnas
Dehidratacija	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Skysčių susilaikymas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Psichikos sutrikimai		
Sumišimo būklė	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai		
Galvos svaigimas	Labai dažnas	Dažnis nežinomas
Parestezija	Labai dažnas	Dažnas
Galvos skausmas	Labai dažnas	Dažnis nežinomas
Traukuliai	Dažnas	Dažnis nežinomas
Encefalopatija, Wernicke encefalopatija	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas

Akių sutrikimai		
Neryškus matymas	Dažnas	Dažnis nežinomas
Širdies sutrikimai		
Tachikardija	Labai dažnas	Dažnas
Skysčio kaupimasis perikarde	Dažnas	Dažnas
Skilvelinės ekstrasistolės	Dažnas	Dažnis nežinomas
Širdies nepakankamumas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Skilvelinė tachikardija	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Kraujagyslių sutrikimai		
Hipotenzija	Dažnas	Dažnis nežinomas
Vaskulitas	Dažnas	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Diferenciacijos sindromas	Labai dažnas	Labai dažnas
Dusulys	Labai dažnas	Dažnas
Hipoksija	Dažnas	Dažnas
Skystis pleuros ertmėje	Dažnas	Dažnas
Pleuritinis skausmas	Dažnas	Dažnas
Kraujosruvos į plaučių alveoles	Dažnas	Dažnas
Pneumonitas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai		
Vėmimas	Labai dažnas	Dažnis nežinomas
Viduriavimas	Labai dažnas	Dažnas
Pykinimas	Labai dažnas	Dažnis nežinomas
Pilvo skausmas	Dažnas	Dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Niežulys	Labai dažnas	Dažnis nežinomas
Bėrimas	Labai dažnas	Dažnis nežinomas
Eritema	Dažnas	Dažnas
Veido paburkimas	Dažnas	Dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
Raumenų skausmas	Labai dažnas	Dažnas
Sąnarių skausmas	Dažnas	Dažnas
Kaulų skausmas	Dažnas	Dažnas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		
Inkstų nepakankamumas	Dažnas	Dažnis nežinomas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Pireksija	Labai dažnas	Dažnas
Skausmas	Labai dažnas	Dažnas
Nuovargis	Labai dažnas	Dažnis nežinomas
Paburkimas	Labai dažnas	Dažnis nežinomas
Skausmas krūtinėje	Dažnas	Dažnas
Šaltkrėtis	Dažnas	Dažnis nežinomas
Tyrimai		
Alanininės aminotferazės padidėjimas	Labai dažnas	Dažnas
Asparagininės aminotferazės padidėjimas	Labai dažnas	Dažnas
QT segmento elektrokardiogramoje pailgėjimas	Labai dažnas	Dažnas
Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas	Dažnas	Dažnis nežinomas
Hiperbilirubinemija	Dažnas	Dažnas
Kūno masės padidėjimas	Dažnas	Dažnis nežinomas
Gama gliutamiltransferazės koncentracijos padidėjimas*	Dažnis nežinomas*	Dažnis nežinomas*

*CALGB tyrime C9710 buvo pranešta apie du ≥ 3 laipsnio padidėjusio GGT aktyvumo atvejus tarp 200 pacientų, kuriems buvo skiriamas gydymo konsolidavimas arseno trioksidu ciklas (1 ciklas ir 2 ciklas), palyginti su arseno trioksidu nevartojusiais kontrolinėje grupėje.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Diferenciacijos sindromas

Atliekant recidyvuojančios ŪPL gydymo arseno trioksidu tyrimą, 14 iš 52 pacientų pasireiškė vienas ar daugiau ŪPL diferenciacijos sindromo simptomų, pasireiškiančių karščiavimu, dusuliu, svorio padidėjimu, plaučių infiltratais ir skysčio kaupimusi pleuroje ar perikarde, galimu leukocitų skaičiaus padidėjimu kraujyje (žr. 4.4 skyrių). Įvadinio gydymo metu 27 pacientams nustatyta leukocitozė (leukocitų – $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$), keturiems iš jų ji siekė daugiau kaip $100.000/\mu\text{l}$. Pradinio leukocitų skaičiaus ir leukocitozės išsivystymo sąsajos nenustatyta, o gydymo konsolidavimo metu leukocitų skaičius nebebuvo toks didelis. Atliekant tyrimą, leukocitozė nebuvo gydyta chemoterapiniais vaistinėmis preparatais. Vaistiniai preparatai, skiriami leukocitų skaičiui kraujyje mažinti, dažnai padidina su leukocitoze siejamą organizmo intoksikaciją, todėl joks standartinis sprendimas nepasirodė veiksmingas. Vienas pacientas, gydytas pagal labdaros programą, mirė nuo leukocitozės sukeltos smegenų infarkto skyrus gydymą chemoterapiniais vaistinėmis preparatais siekiant sumažinti leukocitų skaičių kraujyje. Todėl rekomenduojama toliau stebėti pacientą, o intervencija galima tik išimtiniais atvejais.

Pagrindiniuose recidyvuojančios ŪPL tyrimuose mirtingumas dėl hemoragijos, sukeltos diseminuotos intravaskulinės koaguliacijos, buvo labai dažnas ($> 10\%$), kas atitinka ir literatūroje pateiktus ankstyvojo mirtingumo statistikos rezultatus.

Diferenciacijos sindromas nustatytas 19 % pacientų, kuriems pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ŪPL, įskaitant 5 sunkius atvejus.

Vaistiniam preparatui patekus į rinką, arseno trioksidu gydant ne ŪPL, o kitus piktybinius navikus, taip pat nustatytas diferenciacijos sindromas, panašus į retinoinės rūgšties sindromą.

Pailgėjęs QT intervalas

Dėl arseno trioksido gali pailgėti QT intervalas (žr. 4.4 skyrių). Pailgėjus QT gali kilti ir mirtinai pavojinga skilvelinė *torsade de pointes* pobūdžio aritmija. *Torsade de pointes* rizika priklauso nuo to, kiek pailgėja QT, ar kartu skiriami QT ilginantys vaistiniai preparatai, taip pat nuo buvusios *torsade de pointes*, iš anksčiau esančio QT intervalo pailgėjimo, užsitęsusių širdies nepakankamumo, kalį iš organizmo šalinančių diuretikų vartojimo ar dėl kitų priežasčių, sukeliančių hipokalemiją ar hipomagnezemiją. Vienai pacientei (kuriai vienu metu buvo skiriami keli vaistiniai preparatai, įskaitant amfotericiną B) įvadinio gydymo kurso metu, gydant recidyvavusią ŪPL arseno trioksidu, pasireiškė besimptomis *torsade de pointes*. Jai toliau taikant gydymo konsolidavimą akivaizdus QT pailgėjimo nestebėta.

Pailgėjęs QT intervalas nustatytas 15,6 % pacientų, kuriems pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ŪPL. Vienam pacientui įvadinis gydymas buvo nutrauktas dėl labai pailgėjusio QTc intervalo ir elektrolitų pokyčių 3-iają dieną.

Periferinė neuropatija

Periferinė neuropatija, pasireiškianti parestezija (dizestezija), yra dažnas ir gerai žinomas aplinkoje esančio arseno poveikio požymis. Šiam nepageidaujamam poveikiui atsiradus, tik dviejų recidyvuojančia / refrakterine ŪPL sergančių pacientų gydymas buvo anksti nutrauktas, o vienas pacientas buvo toliau gydomas arseno trioksidu pagal atliekamo tyrimo protokolą. 44 % recidyvuojančia / refrakterine ŪPL sergančių pacientų patyrė simptomų, kurie galėjo būti susiję su neuropatija; dauguma jų nebuvo labai ryškūs ir išnyko nutraukus arseno trioksido vartojimą.

Toksinis poveikis kepenims (3-4 laipsnio)

Įvadinio gydymo arba gydymo konsolidavimo metu skiriant arseno trioksido kartu su PTRR, 63,2 % pacientų, kuriems pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ŪPL, pasireiškė 3 ar

4 laipsnio toksinis poveikis kepenims. Vis dėlto, laikinai nutraukus arseno trioksido, PTRR ar abiejų vartojimą, toksinis poveikis praėjo (žr. 4.4 skyrių).

Hematologinis toksinis poveikis ir toksinis poveikis virškinimo traktui

Pacientams, kuriems pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ŪPL, pasireiškė 3-4 laipsnio neutropenija ir 3 arba 4 laipsnio trombocitopenija, tačiau šie reiškiniai 2,2 karto rečiau pastebėti pacientams, gydomiems arseno trioksidu kartu su PTRR, nei pacientams, gydomiems PTRR + chemoterapija.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pasireiškus sunkios ūminės arseno intoksikacijos simptomams (pvz. traukuliams, raumenų silpnumui ir sąmonės sutrikimui), arseno trioksido vartojimą būtina nutraukti ir gydyti chelatus sudarančiu penicilaminu, iki 1 g per parą doze. Gydomo penicilaminu trukmė turi būti nustatoma pagal arseno kiekį šlapime. Pacientams, kurie negali vartoti geriamų vaistinių preparatų, į raumenis leidžiama 3 mg/kg dimerkaprolo dozė kas 4 valandas, kol išnyksta bet kokie gyvybei grėsmingos intoksikacijos požymiai. Po to galima skirti penicilamino ≤ 1 g dozę per parą. Esant koagulopatijai, skiriamas kompleksus sudaranti medžiaga dimerkaptosukcininės rūgšties sukimeras (DCI) 10 mg/kg arba 350 mg/m² dozė kas 8 valandas 5 dienas, o vėliau rekomenduojama vartoti kas 12 valandų dar 2 savaites. Pacientams, kuriems yra sunkus ūminis arseno perdozavimas turi būti apgalvota dializė.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti antineoplastiniai preparatai, ATC kodas – L01XX27

Veikimo mechanizmas

Arseno trioksido veikimo mechanizmas nėra visiškai aiškus. Arseno trioksidas sukelia morfologinių pokyčių ir dezoksiribonukleininės rūgšties (DNR) fragmentaciją, būdingą NB4 žmogaus promielocitinės leukemijos ląstelių apoptozei *in vitro*. Arseno trioksidas taip pat pažeidžia promielocitinio leukemijos/retino rūgšties receptoriaus alfa (PML/RRR alfa) baltymo jungimąsi arba sukelia jo degradaciją.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Pacientai, kuriems pirmą kartą diagnozuota rizikos nekelianti ŪPL

Arseno trioksidas ištirtas 77 pacientams, kuriems pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ŪPL, atliekant kontroliuojamą, atsitiktinių imčių, ne mažesnio veiksmingumo 3 fazės klinikinį tyrimą, kuriuo buvo lyginamas arseno trioksidas, skiriamas kartu su politransretinoine rūgštimi (PTRR), ir PTRR + chemoterapijos (pvz., idarubicino ir mitoksantrono) veiksmingumas ir saugumas (tyrimas APL0406). Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems pirmą kartą diagnozuota ŪPL, patvirtinta pagal t(15; 17) buvimą arba ŪML-RAR alfa pagal RT-PCR arba ŪML branduolių pasiskirstymą mikro taškeliais leukeminėse ląstelėse. Duomenų apie pacientus, kuriems buvo variantų translokacijos, pvz., t(11;17) (PLZF/RAR alfa), nėra. Pacientai, kuriems nustatytos reikšmingos aritmijos, EKG pokyčiai (įgimtas ilgo QT intervalo sindromas, buvusi arba esama reikšminga skilvelių arba prieširdžių tachiaritmija, kliniškai reikšminga ramybės būsenos bradikardija (< 50 tvinksnų per minutę), QTc > 450 ms per atranką užrašant EKG, dešinės Hiso pluošto kojų blokada ir kairės Hiso pluošto kojų blokada, bifascikulinė blokada) arba neuropatija, į tyrimą nebuvo

įtraukti. Gydomo PTRR + arseno trioksido grupės pacientams per parą buvo skiriama gerti 45 mg/m² PTRR ir leisti į veną 0,15 mg/kg arseno trioksido iki visiškos remisijos. Gydomo konsolidavimo metu buvo skiriama ta pati PTRR dozė 2 savaites vartoti ir 2 savaites nevirtoti, iš viso 7 kursas, ir ta pati arseno trioksido dozė 5 dienas per savaitę 4 savaites vartoti ir 4 savaites nevirtoti, iš viso 4 kursas. Gydomo PTRR + chemoterapijos grupės pacientams buvo skiriama leisti į veną 12 mg/m² idarubicino 2, 4, 6 bei 8 dienomis ir gerti 45 mg/m² per parą PTRR iki visiškos remisijos. Gydomo konsolidavimo metu pacientams buvo skiriama 5 mg/m² idarubicino 1-4 dienomis ir 45 mg/m² per parą PTRR 15 dienų, tada į veną buvo leidžiama 10 mg/m² mitoksantrono 1-5 dienomis ir 45 mg/m² per parą PTRR 15 dienų, galiausiai paskirta viena 12 mg/m² idarubicino dozė ir 45 mg/m² per parą PTRR 15 dienų. Kiekvienas stiprinančiojo gydymo kursas buvo pradamas, hematologinei būklei po ankstesnio kurso grįžus į pradinę būklę, kuri apibrėžiama kaip $> 1,5 \times 10^9/l$ absoliutus neutrofilų skaičius ir $> 100 \times 10^9/l$ trombocitų skaičius. Be to, gydymo PTRR + chemoterapija grupės pacientams iki 2 metų buvo taikomas palaikomasis gydymas, kurį sudarė 50 mg/m² geriamojo 6-merkaptopurino per parą, 15 mg/m² į raumenis leidžiamo metotreksato per savaitę ir 45 mg/m² per parą PTRR 15 dienų kas 3 mėnesius.

Pagrindiniai veiksmingumo rezultatai apibendrinami toliau 3 lentelėje

3 lentelė

Vertinamoji baigtis	PTRR + arseno trioksidas (n = 77) [%]	PTRR + chemoterapija (n = 79) [%]	Pasikliautinis intervalas (PI)	P vertė
2 metų išgyvenamumas be nepageidaujamų reiškinių (IBNR)	97	86	95 % PI skirtumas, 2-22 procentiniai punktai	p < 0,001 ne mažesnis veiksmingumas p = 0,02 didesnis PTRR + arseno trioksido veiksmingumas
Visiška hematologinė remisija (VHR)	100	95		p = 0,12
2 metų bendras išgyvenamumas (BI)	99	91		p = 0,02
2 metų išgyvenamumas be ligų (IBL)	97	90		p = 0,11
2 metų bendrasis dažnis be atkryčių (BDBA)	1	6		p = 0,24

ŪPL = ūminė promielocitinė leukemija; PTRR = politransretino rūgštis

Recidyvuojanti / refrakterinė ŪPL

Arseno trioksido poveikis tirtas atliekant du atvirus, vienos grupės nelyginamojo pobūdžio tyrimus, kuriuose dalyvavo 52 ŪPL sergantys ligoniai, kurie anksčiau gydyti antraciklinu ir retinoidais. Vienas klinikinis tyrimas buvo vieno tyrėjo (n=12), o kitas tyrimas buvo daugiacentris, apimantis devynias institucijas (n=40). Pirmame tyrime dalyvavusiems pacientams skirta vidutinė 0,16 mg/kg (0,06–0,20 mg/kg) arseno trioksido dozė per parą, o dalyvavusiems daugiacentriame tyrime buvo skiriama pastovi 0,15 mg/kg arseno trioksido dozė per parą. Vaistas buvo leidžiamas į veną per 1–2 valandas, kol kaulų čiulpuose nebelikdavo leukeminių ląstelių. Maksimalus gydymo kursas siekė 60 dienų. Pacientams, kuriems buvo pasiekta visiška remisija buvo skirtas papildomas gydymo konsolidavimas -

25 arseno trioksido dozės 5 savaites. Gydomo konsolidavimas buvo pradėtas praėjus 6 savaitėms (tarp 3–8 sav.) po įvadinio gydymo, atliekant vienacentrį tyrimą ir praėjus 4 savaitėms (tarp 3–6 sav.) atliekant daugiacentrį tyrimą. Visiška remisija laikoma būklė, kai nebeaptinkama leukeminių ląstelių kaulų čiulpuose ir atsistato normalus leukocitų ir trombocitų kiekis kraujyje.

Ligoniams, dalyvavusiems vieno centro tyrime, recidyvai buvo po 1-6 ankstesnių gydymo režimų, o dviem ligoniams liga pasikartojė po kamieninių ląstelių transplantacijos. Daugiacentriame tyrime pacientams recidyvai buvo po 1-4 ankstesnių gydymo režimų, o penkiems – po kamieninių ląstelių transplantacijos. Vidutinis vieno centro tyrime dalyvavusių ligonių amžius – 33 metai (9–75 m.). Vidutinis daugiacentriame tyrime dalyvavusių ligonių amžius – 40 metų (5–73 m.).

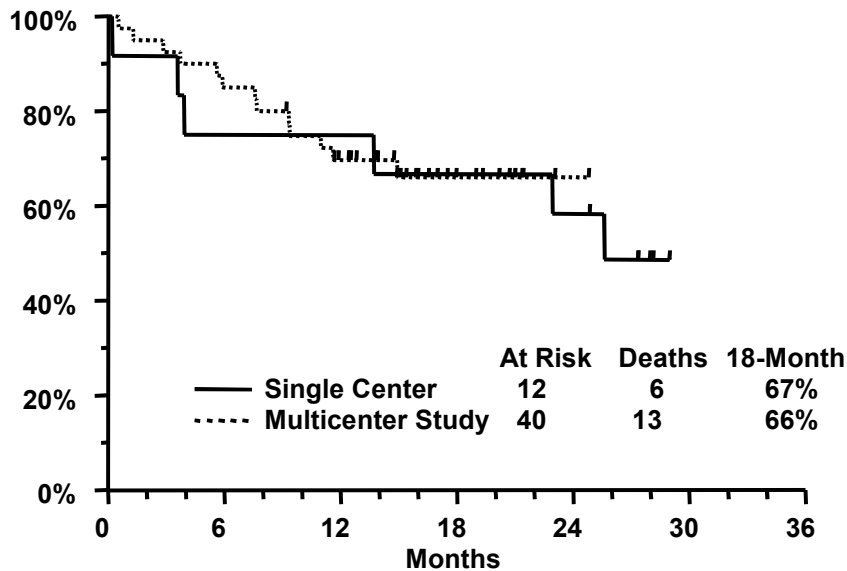
Tyrimų rezultatai apibendrinami 4 lentelėje.

4 lentelė

	Vieno centro tyrimas N=12	Daugiacentris tyrimas N=40
Arseno trioksido dozė mg/kg per parą (mediana, ribos)	0,16 (0,06–0,20)	0,15
Visiška remisija	11 (92 %)	34 (85 %)
Laikas iki kaulų čiulpų remisijos (mediana)	32 dienos	35 dienos
Laikas iki visiškos remisijos (mediana)	54 dienos	59 dienos
18 mėnesių išgyvenimas	67 %	66 %

Vieno centro tyrime dalyvavo du vaikai (< 18 m.), abiejų atveju pasiekta visiška remisija. Daugiacentriame tyrime dalyvavo penki vaikai (< 18 m.), iš jų trys pasiekė visišką remisiją. Nė vienas gydytas vaikas nebuvo jaunesnis nei 5 metų amžiaus.

Baigus gydymo konsolidavimą vieno centro tyrime dalyvavusiems septyniems ligoniams ir daugiacentriame tyrime dalyvavusiems aštuoniolikai ligonių skirtas palaikomasis gydymas arseno trioksidu. Trims vienacentriame tyrime ir penkiolikai daugiacentriame tyrime dalyvavusiems ligoniams baigus gydymą arseno trioksidu persodintos kamieninės ląstelės. Pagal Kaplano–Mejerio metodą visiškos remisijos trukmės mediana, atliekant vieno centro tyrimą, yra 14 mėnesių, o atliekant daugiacentrį tyrimą jos nepasiekta. Tolesnis tyrimas parodė, kad šeši iš dvylikos vieno centro tyrime dalyvavusių pacientų išgyveno vidutiniškai 28 mėnesius (25–29 mėn.). Dvidešimt septyni iš keturiasdešimties daugiacentriame tyrime dalyvavusių pacientų išgyveno vidutiniškai 16 mėnesių (9–25 mėn.). Aštuoniolika mėnesių išgyvenusiųjų statistika pagal Kaplano–Mejerio metodą:



	Rizikos poveikyje	Mirtys	18 mėnesių
Vieno centro tyrimas	12	6	67 %
Daugiacentris tyrimas	40	13	66 %

Mėnesiai

Toliau 5 lentelėje parodytas pasikeitimo į normalų genotipą citogenetinis patvirtinimas ir atvirkštinės transkriptazės-polimerazės grandininė reakcija (AT-PGR) nustatyta PML/RRR alfa konversija į normą.

Citogenetika po terapijos arseno trioksidu

5 lentelė

	Vieno centro tyrimas N=11	Daugiacentris tyrimas N=34
Įprastinė citogenetika [t(15; 17)]		
Nėra	8 (73 %)	31 (91 %)
Yra	1 (9 %)	0 %
Nenustatyta	2 (18 %)	3 (9 %)
AT-PGR dėl PML/RRR alfa		
Neigiama	8 (73 %)	27 (79 %)
Teigiama	3 (27 %)	4 (12 %)
Nenustatyta	0	3 (9 %)

Atsakas buvo matomas visose trijose amžiaus grupėse, pradedant nuo 6 ir baigiant 75 metais. Abiejų lyčių pacientų atsako lygis buvo panašus. Arseno trioksido poveikis ŪPL variantui esant t(11; 17) ir t(5; 17) chromosomų translokacijoms nebuvo ištirtas.

Vaikų populiacija

Vartojimo vaikams patirtis yra ribota. Iš 7 pacientų iki 18 metų (5–16 metų amžiaus), gydytų rekomenduota 0,15 mg/kg/parą arseno trioksido doze, 5 pacientams pasiektas visiškas atsakas (žr. 4.2 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Neorganinį liofilizuotos formos arseno trioksida sudėjus į tirpalą, hidrolizės būdu iškart susidaro arseno rūgštis (As^{III}). As^{III} yra farmakologiškai veikli arseno trioksido forma.

Pasiskirstymas

As^{III} pasiskirstymo tūris (V_d) yra didelis (> 400 l); tai rodo stiprų pasiskirstymą audiniuose ir nežymų rišimąsi su baltymais. V_d taip pat priklauso nuo kūno masės – kuo didesnė kūno masė, tuo didesnis pasiskirstymo tūris. Visas arseno kiekis daugiausia kaupiasi kepenyse, inkstuose ir širdyje; mažiau jo aptinkama plaučiuose, plaukuose ir naguose.

Biotransformacija

Arseno trioksido metabolizmą sudaro veikliosios arseno trioksido formos arseno rūgšties (As^{III}) oksidacija į arseno rūgštį (As^V) bei monometilarsono rūgšties (MMA^V) ir dimetilarsono rūgšties (DMA^V) metiltransferazių atliekamas oksidacinis metilinimas, vykstantis daugiausia kepenyse. Penkiavalenčiai metabolitai MMA^V ir DMA^V į plazmą patenka lėtai (maždaug 10–24 val. po pirmojo arseno trioksido suvartojimo), bet dėl ilgesnio pusinės eliminacijos periodo po dauginių dozių suvartojimo jie kaupiasi labiau, negu As^{III} . Šių metabolitų kaupimosi apimtis priklauso nuo dozavimo režimo. Palyginus su vienkartinė doze, suvartojus kartotines dozes kaupimasis padidėjo 1,4–8 kartus. As^V plazmoje yra santykinai mažai.

In vitro fermentų tyrimai su žmogaus kepenų mikrosomomis parodė, kad arsenas neturi slopinančio poveikio pagrindiniams citochromo P450 fermento substratams, pvz., 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Medžiagos, kurios yra šių P450 fermentų substratai, neturėtų sąveikauti su arseno trioksidu.

Eliminacija

Maždaug 15 % suvartotos arseno trioksido dozės į šlapimą išsiskiria nepakitusios As^{III} formos. Metilinti As^{III} metabolitai (MMA^V ir DMA^V) daugiausia išsiskiria į šlapimą. As^{III} koncentracija plazmoje mažėja palyginti su didžiausia koncentracija plazmoje dvejomis fazėmis; vidutinis galinės eliminacijos pusperiodis yra 10–14 valandų. Bendrasis As^{III} klirensas po vienkartinės 7–32 mg dozės (skiriamos kaip 0,15 mg/kg dozė) yra 49 l/h, o inkstų klirensas – 9 l/h. Tirtų dozių diapazone klirensas nuo paciento kūno masės arba nuo suvartotos dozės nepriklausė. Vidutinis nustatytas metabolito MMA^V pusinis galutinės eliminacijos periodas yra 32 valandos, o metabolito DMA^V – 70 valandų.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientų, sergančių lengvu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.) arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas 30–49 ml/min.), As^{III} plazmos klirensas nepakito. Pacientų, sergančių sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas mažesnis nei 30 ml/min.), As^{III} plazmos klirensas buvo 40 % mažesnis nei pacientų, kurių inkstų veikla nesutrikusi (žr. 4.4 skyrių).

Nustatyta tendencija, kad MMA^V ir DMA^V sisteminė ekspozicija didesnė pacientams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu; šio reiškinio klinikinės pasekmės nežinomos, tačiau didesnio toksinio poveikio nepastebėta.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientų, sergančių hepatoceliuline karcinoma ir lengvu arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, farmakokinetiniai duomenys rodo, kad As^{III} arba As^V po dukart per savaitę atliekamų infuzijų nesikaupia. Vertinant pagal dozės koregavimo būdu normalizuotą AUC (mg dozei), aiškios As^{III} , As^V , MMA^V arba DMA^V sisteminės ekspozicijos didėjimo tendencijos dėl silpnėjančios kepenų funkcijos nenustatyta.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Nustatyta, kad skiriant bendrąją vienkartinę dozę nuo 7 mg iki 32 mg (skiriama kaip 0,15 mg/kg kūno svorio dozė), sisteminė ekspozicija (AUC) yra tiesinė. Didžiausioji As^{III} koncentracija plazmoje mažėja dvejomis fazėmis: pirminę staigaus pasiskirstymo fazę keičia lėtesnė galutinio šalinimo fazė. Skiriant 0,15 mg/kg kūno svorio dozę kartą per parą (n=6) arba dukart per savaitę (n=3), pastebėtas maždaug dukart didesnis As^{III} kaupimasis, palyginti su vienkartinė infuzija. Šis kaupimasis truputį didesnis, negu buvo tikimasi pagal vienkartinės dozės skyrimo rezultatus.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Iš nedaugelio su gyvūnais atliktų arseno trioksido tyrimų, siekiant nustatyti toksinį poveikį reprodukcijai, matyti embriotoksiškumas ir teratogeniškumas (nervinio vamzdelio defektai, anoftalmija ir mikroftalmija), leidžiant 1–10 kartų didesnes už rekomenduotas klininkines dozes (mg/m²). Vaisingumo tyrimai su arseno trioksidu nebuvo atlikti. Arseno junginiai sukelia chromosomų aberacijas ir morfologinių pokyčių žinduolių ląstelėse *in vitro* ir *in vivo*. Oficialių arseno trioksido kancerogeninio poveikio tyrimų nebuvo atlikta. Tačiau arseno trioksidas ir kiti neorganiniai arseno junginiai yra pripažinti kaip žmones veikiantys kancerogenai.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio hidroksidas
Koncentruota vandenilio chlorido rūgštis (skirta pH reguliuoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

2 metai.

Atidarius pirmą kartą

Atidarius vaistinis preparatas turi būti suvartotas nedelsiant.

Po praskiedimo

Cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 168 valandas, laikant 25 °C temperatūroje ir laikant 2–8 °C temperatūroje. Mikrobiologiniu požiūriu vaistinis preparatas turi būti vartojamas nedelsiant. Jei jis iš karto nevartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Įprastai paruoštas vaistinis preparatas turi būti laikomas ne ilgiau kaip 24 valandas, esant 2–8 °C temperatūrai, išskyrus atvejus, kai jis skiedžiamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Praskiesto arba pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo skaidraus bespalvio stiklo flakonas, užkimštas elastomerinio tipo pilkos gumos kamščiu, pagamintu iš bromobutilo, kurio sudėtyje nėra silikono alyvos, ir uždengtas aliumininiu dangteliu su plastikiniu nuplėšiamu gaubteliu. Viename flakone yra 10 ml koncentrato.

Kiekvienoje pakuotėje yra 1, 5 arba 10 flakonų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Arsenic trioxide Accord paruošimas

Aseptikos taisyklių turi būti griežtai laikomasi visą Arsenic trioxide Accord ruošimo laiką, nes jo sudėtyje nėra konservantų.

Ištraukus iš flakono, Arsenic trioxide Accord turi būti praskiedžiamas 100–250 ml 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekciniu tirpalu arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu. Turi būti naudojami plastiko maišeliai be PVC. Jis skirtas tik vienkartiniam vartojimui, nesuvargotas kiekvieno flakono vaisto likutis išmetamas vadovaujantis nustatytais reikalavimais. Jokia nesuvargota dozė negali būti saugoma, norint ją suleisti vėliau.

Arsenic trioxide Accord negalima maišyti ar leisti su kitais vaistiniais preparatais vienu metu toje pačioje intraveninėje sistemoje.

Arsenic trioxide Accord turi būti suleidžiamas į veną per 1–2 valandas. Infuzijos trukmę galima prailginti iki 4 valandų, jei stebimos vazomotorinės reakcijos. Centrinis veninis kateteris nereikalingas.

Praskiestas tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis. Visus parenteriniu būdu vartojamus tirpalus prieš suleidžiant būtina apžiūrėti, ar nėra neištirpusių dalelių ar spalvos pokyčių. Aptikus pašalinių netirpių dalelių, vaistinio preparato vartoti negalima.

Tinkamo tvarkymo procedūra

Nesuvargotą vaistinį preparatą, bet kurias medžiagas, turėjusias sąlytį su vaistiniu preparatu, ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1398/001 (1 flakono pakuotė)
EU/1/19/1398/002 (5 flakonų pakuotė)
EU/1/19/1398/003 (10 flakonų pakuotė)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. lapkričio 14 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nyderlandai

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių)

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Arsenic trioxide Accord 1 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

arseno trioksidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename ml yra 1 mg arseno trioksido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio hidroksidas

Koncentruota vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliuoti)

Injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

1 10 ml flakonas (10 mg/10 ml)

5 10 ml flakonai (10 mg/10 ml)

10 10 ml flakonų (10 mg/10 ml)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną. Prieš vartojimą reikia praskiesti.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis: ruoškite atsargiai.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1398/001 (1 flakono pakuotė)
EU/1/19/1398/002 (5 flakonų pakuotė)
EU/1/19/1398/003 (10 flakonų pakuotė)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Arsenic trioxide Accord 1 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

arseno trioksidas

Praskiestą leisti i. v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

10 mg/10 ml

6. KITA

Citotoksiškas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija naudotojui

Arsenic trioxide Accord 1 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui arseno trioksidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Arsenic trioxide Accord ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Arsenic trioxide Accord
3. Kaip skiriamas Arsenic trioxide Accord
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Arsenic trioxide Accord
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Arsenic trioxide Accord ir kam jis vartojamas

Arsenic trioxide Accord sudėtyje yra priešvėžinio vaisto arseno trioksido. Jis skiriamas suaugusiems pacientams, kuriems pirmą kartą diagnozuota mažos arba vidutinės rizikos ūminė promielocitinė leukemija (ŪPL), ir suaugusiems pacientams, kuriems nepadėjo jokios kitos gydymo priemonės. ŪPL yra mieloidinės leukemijos rūšis, kai kraujyje padidėja baltųjų kraujo ląstelių (leukocitų) skaičius, atsiranda kraujavimas, mėlynių.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Arsenic trioxide Accord

Arsenic trioxide Accord turi būti vartojamas prižiūrint gydytojui, turinčiam patirties gydant ūmines leukemijas.

Arsenic trioxide Accord skirti negalima

Jeigu yra alergija arseno trioksidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Turite pasitarti su gydytoju arba slaugytoju, prieš Jums skiriant Arsenic trioxide Accord, jeigu:

- Jums yra sutrikusi inkstų funkcija;
- Jums yra kepenų sutrikimų.

Jūsų gydytojas ims šiuo atsargumo priemonių:

- bus atlikti tyrimai, siekiant nustatyti kalio, magnio, kalcio ir kreatinino kiekį kraujyje prieš skiriant pirmąją Arsenic trioxide Accord dozę;
- Jums turi būti atlikta elektrinės širdies veiklos registracija (elektrokardiograma, EKG) prieš pirmąją dozę;
- kraujo tyrimai (kalio, kalcio kiekiui, magnio ir kepenų funkcijai nustatyti) turi būti kartojami Arsenic trioxide Accord vartojimo metu;
- be to, 2 kartus per savaitę turi būti daromos elektrokardiogramos;
- esant širdies ritmo sutrikimų (pvz., torsade de pointes arba QTc pailgėjimui), paciento širdis turi būti nuolat stebima;

- gydytojas gali stebėti Jūsų sveikatą gydymo metu ir paskui, kadangi veiklioji Arsenic trioxide Accord medžiaga arseno trioksidas gali sukelti kitų tipų vėžį. Apie bet kokius naujus ir neįprastus simptomus bei aplinkybes reikia pasakyti gydytojui, kai tik jį pamatysite;
- jeigu Jums yra vitamino B1 stokos rizika, stebėkite savo pažintines ir judamumo funkcijas.

Vaikams ir paaugliams

Arsenic trioxide Accord nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Arsenic trioxide Accord

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu, kad pasakytumėte gydytojui

- jeigu vartojate bet kurios rūšies vaistų, galinčių trikdyti širdies ritmą. Tai gali būti:
 - kai kurių tipų antiaritminiai vaistai (vartojami netaisyklingam širdies ritmui reguliuoti, pvz., chinidinas, amjodaronas, sotalolis, dofetilidas);
 - vaistai, skirti gydyti psichozei (ryšio su realybe praradimui, pvz., tioridazinas);
 - vaistai, skirti gydyti depresijai (pvz., amitriptilinas);
 - kai kurių tipų vaistai, skirti gydyti bakterines infekcijas (pvz., eritromicinas ir sparfloksacinas);
 - kai kurie vaistai, skirti gydyti tokias alergijas kaip šienligę, vadinami antihistamininiais vaistais (pvz., terfenadinas ir astemizolas);
 - bet kokie vaistai, sukeliantys kalio ir magnio sumažėjimą kraujyje (pvz., amfotericinas B);
 - cisapridas (vaistas, vartojamas kai kuriems skrandžio simptomams slopinti).

Šių vaistų poveikį Jūsų širdies ritmui gali pabloginti Arsenic trioxide Accord. Būtinai informuokite savo gydytoją apie visus vaistus, kurių vartojate.

- jeigu vartojate arba neseniai vartojote kito vaisto, kuris gali veikti kepenis. Jeigu abejojate, parodykite gydytojui buteliuką arba pakuotę.

Arsenic trioxide Accord vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydant Arsenic trioxide Accord, galima vartoti visus maisto produktus ir gėrimus.

Nėštumas

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Arsenic trioxide Accord gali pakenkti vaisiui, jei moteris jo vartoja būdama nėščia.

Jei galite pastoti, gydymo Arsenic trioxide Accord metu ir 6 mėnesius po gydymo baigimo privalote naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Jeigu esate ar tapote nėščia gydymo Arsenic trioxide Accord metu, pasitarkite su gydytoju.

Vyrai gydymo Arsenic trioxide Accord metu irgi turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą ir jiems patartina nepradėti kūdikio Arsenic trioxide Accord vartojimo metu ir 3 mėnesius po gydymo baigimo.

Žindymo laikotarpis

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Arsenic trioxide Accord esantis arsenas patenka į motinos pieną.

Kadangi Arsenic trioxide Accord gali pakenkti žindomiems kūdikiams, motinai nereikėtų žindyti kūdikio Arsenic trioxide Accord vartojimo metu ir dar dvi savaites po paskutinės dozės.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Tikėtina, kad Arsenic trioxide Accord gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Jei po Arsenic trioxide Accord injekcijos jaučiate diskomfortą, prieš pradėdami vairuoti ar valdyti mechanizmus, turite palaukti, kol simptomai praeis.

Arsenic trioxide Accord sudėtyje yra natrio

Viename šio vaisto tūrio vienetu yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip skiriamas Arsenic trioxide Accord

Gydymo trukmė ir dažnis

Pacientai, kuriems pirmą kartą diagnozuota ūminė promielocitinė leukemija

Gydytojas skiria po vieną Arsenic trioxide Accord infuziją kasdien. Pirmąjį gydymo ciklą būsite gydomi ilgiausiai iki 60 dienų arba kol gydytojas nustatys, kad būklė pagerėjo. Jei Jūsų liga reaguoja į gydymą Arsenic trioxide Accord, skiriami 4 papildomi gydymo kursai. Kiekvieną ciklą sudaro 20 dozių, leidžiant 5 dienas per savaitę (po kurių seka 2 dienų pertrauka) 4 savaites, po kurių seka 4 savaitių pertrauka. Gydytojas priima sprendimą dėl tikslios gydymo Arsenic trioxide Accord trukmės.

Pacientai, sergantys ūmine promielocitine leukemija, kurių liga nereagavo į kitų tipų gydymą

Gydytojas Jums skirs Arsenic trioxide Accord infuziją kas antrą dieną. Per pirmąjį gydymo ciklą galite būti gydomi kasdien ne ilgiau kaip 50 dienų arba kol gydytojas nustatys, kad Jūsų būklė gerėja. Jei liga reaguos į Arsenic trioxide Accord, Jums bus skiriamas antras 25 dozių gydymo ciklas, vartojant vaisto 5 dienas per savaitę (po to 2 dienas nevartojant) 5 savaites. Gydytojas tiksliai nuspręs, kiek laiko turite toliau vartoti Arsenic trioxide Accord.

Vartojimo metodas ir būdas

Arsenic trioxide Accord reikia praskiesti tirpalu, kuriame yra gliukozės arba tirpalu, kuriame yra natrio chlorido.

Paprastai Arsenic trioxide Accord suleidžia gydytojas arba slaugytoja. Jis suleidžiamas lašinant (infuzija) į veną per 1–2 valandas, tačiau infuzija gali trukti ir ilgiau, jei atsirastų šalutinis poveikis, pavyzdžiui, paraustų veidas ar imtų svaigtį galva.

Arsenic trioxide Accord negalima maišyti su kitais vaistais ar vienu metu leisti ta pačia infuzijos sistema su kitais vaistais.

Ką daryti gydytojui arba slaugytojui paskyrus per didelę Arsenic trioxide Accord dozę?

Gali prasidėti traukuliai, nusilpti raumenys ir pasireikšti sąmonės sutrikimas. Šitaip atsitikus, gydymą Arsenic trioxide Accord būtina nedelsiant nutraukti, o gydytojas gydys arseno perdozavimo simptomus.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu pastebėsite šį šalutinį poveikį, nes jis gali būti sunkios būklės, vadinamos diferenciacijos sindromu, kuri gali būti mirtina, požymis:

- apsunkintas kvėpavimas,

- kosulys,
- skausmas krūtinėje,
- karščiavimas.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu pastebėsite vieną ar daugiau šio šalutinio poveikio efektų, nes jie gali būti alerginės reakcijos požymiai:

- apsunkintas kvėpavimas,
- karščiavimas,
- staigus svorio padidėjimas,
- skysčių susilaikymas,
- alpimas,
- širdies plakimas (dažnas širdies plakimas, kurį galite jausti krūtinėje).

Kol esate gydomi Arsenic trioxide Accord, Jums gali pasireikšti toks šalutinis poveikis.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių):

- nuovargis, skausmas, karščiavimas, galvos skausmas;
- pykinimas, vėmimas, viduriavimas;
- galvos svaigimas, raumenų skausmas, nutirpimas ar dilgčiojimas;
- išbėrimas ar niežulys;
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje, edema (patinimas dėl skysčio pertekliaus);
- dusulys, dažnas širdies plakimas, pokyčiai elektrokardiogramoje;
- kalio arba magnio koncentracijos kraujyje sumažėjimas, nenormalūs kepenų funkcijos rodmenys, įskaitant per didelį bilirubino arba gama gliutamilttransferazės kiekį kraujyje.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 10 žmonių):

- kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (trombocitų, raudonųjų ir (arba) baltųjų kraujo kūnelių), baltųjų kraujo kūnelių kiekio padidėjimas
- šaltkrėtis, svorio padidėjimas
- karščiavimas dėl infekcijos ir mažo baltųjų kraujo kūnelių kiekio, herpes zoster infekcija
- krūtinės skausmas, kraujavimas į plaučius, hipoksija (žema deguonies koncentracija), skysčio kaupimasis apie širdį ar plaučius, žemas kraujo spaudimas, sutrikęs širdies ritmas
- priepuolis, sąnario ar kaulo skausmas, kraujagyslių uždegimas
- natrio ar magnio kiekio kraujyje padidėjimas, ketonai kraujyje ir šlapime (ketoacidozė), nenormalūs inkstų funkcijos rodmenys, inkstų nepakankamumas
- skrandžio (pilvo) skausmas
- odos paraudimas, veido paburkimas, neryškus matymas

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- plaučių infekcija, infekcija kraujyje,
- plaučių uždegimas, dėl kurio pasireiškia skausmas krūtinėje ir dusulys, širdies nepakankamumas,
- organizmo vandens praradimas, sumišimas;
 - galvos smegenų liga (encefalopatija, *Wernicke* encefalopatija), pasireiškianti įvairiai, įskaitant pasunkėjusį rankų ir kojų valdymą, kalbos sutrikimus ir sumišimą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Arsenic trioxide Accord

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Po pirmojo atidarymo: atidarius vaistas turi būti suvartotas nedelsiant.

Cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 168 valandas, laikant 25 °C temperatūroje ir laikant 2–8 °C temperatūroje. Mikrobiologiniu požiūriu vaistas turi būti vartojamas nedelsiant. Jei jis iš karto nevartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Įprastai paruoštas vaistas turi būti laikomas ne ilgiau kaip 24 valandas, esant 2–8 °C temperatūrai, išskyrus atvejus, kai jis skiedžiamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis sąlygomis.

Pastebėjus pašalinių neištirpusių dalelių ar jei yra tirpalo spalvos pokyčių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Arsenic trioxide Accord sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra arseno trioksidas. Viename koncentrato ml yra 1 mg arseno trioksido. Kiekviename flakone yra 10 mg arseno trioksido.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio hidroksidas, koncentruota vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliuoti) ir injekcinis vanduo. Žr. 2 skyriuje „Arsenic trioxide Accord sudėtyje yra natrio“.

Arsenic trioxide Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Arsenic trioxide Accord yra koncentratas infuziniam tirpalui. Arsenic trioxide Accord yra tiekiamas stikliniuose flakonuose kaip koncentruotas, sterilus, skaidrus, bespalvis vandeninis tirpalas. Kiekvienoje dėžutėje yra 1, 5 arba 10 flakonų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nyderlandai

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

KADANGI ARSENIC TRIOXIDE ACCORD SUDĖTYJE NĖRA KONSERVANTŲ, VISĄ ARSENIC TRIOXIDE ACCORD VARTOJIMO LAIKĄ REIKIA GRIEŽTAI LAIKYTI ASEPTIKOS TAISYKLIŲ.

Arsenic trioxide Accord skiedimas

Prieš vartojimą Arsenic trioxide Accord privalu praskiesti. Turi būti naudojami plastiko maišai be PVC.

Personalas turi būti apmokytas dirbti su arseno trioksidu ir jį skiesti bei turi dėvėti tinkamus apsauginius drabužius.

Skiedimas: atsargiai įveskite švirkšto adatą į flakoną per guminį kamštelį ir ištraukite visą turinį. Tuomet Arsenic trioxide Accord privalu nedelsiant praskiesti 100–250 ml 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekciniu tirpalu arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu.

Nesuvartotą kiekvieno flakono tirpalo likutį reikia išmesti laikantis nustatytų reikalavimų. Nesuvartoto tirpalo negalima saugoti ir naudoti vėlesnėms infuzijoms.

Arsenic trioxide Accord vartojimas

Skirta tik vienkartiniam vartojimui. Arsenic trioxide Accord negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais ar vienu metu leisti ta pačia infuzijos sistema su kitais vaistiniais preparatais.

Arsenic trioxide Accord į veną turi būti suleistas ilgiau nei per 1–2 valandas. Pastebėjus vazomotorinių reakcijų, infuzija gali būti pratęsta iki 4 valandų. Centrinis venos kateteris nėra reikalingas.

Praskiestas tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis. Visus parenteriniu būdu vartojamus preparatus prieš vartojant būtina apžiūrėti norint išsiaiškinti, ar juose nėra neištirpusių dalelių ar spalvos pokyčių. Aptikus pašalinių netirpių dalelių, preparato vartoti negalima.

Praskiesto intraveniniu tirpalu Arsenic trioxide Accord cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 168 valandas, laikant 25 °C temperatūroje ir laikant šaldytuve (2–8 °C temperatūroje).

Mikrobiologiniu požiūriu vaistas turi būti vartojamas nedelsiant. Jei jis iš karto nevartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Įprastai paruoštas vaistas turi būti laikomas ne ilgiau kaip 24 valandas, esant 2–8 °C temperatūrai, išskyrus atvejus, kai jis skiedžiamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis sąlygomis.

Vaistinio preparato tinkamo tvarkymo tvarka

Nesuvartotą vaistinį preparatą, bet kurias medžiagas, turėjusias sąlytį su vaistiniu preparatu, ir atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.