

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arsenic trioxide Sandoz, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 1 mg arsenu trójtlenku (*Arsenii trioxidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
10 ml roztworu zawiera 6,3 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Jałowy, klarowny, bezbarwny roztwór, niezawierający cząstek.

pH: 7,5 – 8,5

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Trójtlenek arsenu jest wskazany do indukcji remisji i konsolidacji u dorosłych pacjentów z:

- nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (ang. *Acute Promyelocytic Leucaemia*, APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba białych krwinek $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) jednocześnie z kwasem all-*trans*-retynowym (ang. *all-trans-retinoic acid*, ATRA),
- nawracającą/oporną na leczenie ostrą białaczką promielocytową (APL) (wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retynoidu i chemioterapii), charakteryzującą się translokacją t(15; 17) i (lub) obecnością genu PML/RAR-alfa (ang. *promyelocytic leukaemia/retinoic acid receptor alpha*).

Nie badano współczynnika odpowiedzi innych podtypów ostrych białaczek pochodzenia szpikowego na trójtlenek arsenu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Arsenic trioxide Sandoz należy podawać pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu ostrych białaczek. Należy bezwzględnie przestrzegać specjalnych procedur monitorowania, opisanych w punkcie 4.4.

Dawkowanie

Zaleca się stosowanie takich samych dawek u dorosłych i u osób w podeszłym wieku.

Nowo zdiagnozowana ostra białaczka promielocytowa (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Schemat leczenia indukującego remisję

Arsenic trioxide Sandoz należy podawać dożylnie w dawce 0,15 mg/kg mc. na dobę do uzyskania całkowitej remisji. Jeśli nie uzyskano całkowitej remisji do 60. dnia leczenia, należy przerwać podawanie.

Schemat leczenia konsolidującego

Arsenic trioxide Sandoz należy podawać dożylnie w dawce 0,15 mg/kg mc. na dobę przez 5 dni w tygodniu. Leczenie należy kontynuować przez 4 tygodnie, a następnie należy je przerwać na 4 tygodnie. Łącznie należy podać 4 cykle.

Nawracająca/oporna na leczenie ostra białaczka promielocytowa (APL)

Schemat leczenia indukującego remisję

Arsenic trioxide Sandoz należy podawać dożylnie w stałej dawce 0,15 mg/kg mc./dobę codziennie aż do osiągnięcia całkowitej remisji (poniżej 5% blastów obecnych w komórkowym szpiku kostnym bez śladów obecności komórek białaczkowych). Jeśli nie uzyskano całkowitej remisji do 50. dnia leczenia, należy przerwać podawanie.

Schemat leczenia konsolidującego

Leczenie konsolidujące należy rozpocząć od 3 do 4 tygodni po zakończeniu leczenia indukującego. Arsenic trioxide Sandoz należy podawać dożylnie w dawce 0,15 mg/kg mc./dobę, w ilości 25 dawek przez 5 dni w tygodniu z dwudniową przerwą, powtarzanych przez 5 tygodni.

Opóźnienie podania, dostosowanie dawki i wznowienie podawania

Leczenie trójtlenkiem arsenu należy tymczasowo przerwać w dowolnym momencie przed planowanym zakończeniem leczenia, gdy odnotuje się stopień toksyczności 3 lub większy wg ogólnych kryteriów toksyczności (ang. *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*) uważanej za prawdopodobnie związanej z leczeniem trójtlenkiem arsenu. Pacjenci, u których wystąpiły reakcje uważane za związane ze stosowaniem trójtlenku arsenu, mogą podjąć ponownie leczenie dopiero po ustąpieniu objawów toksyczności lub powrotu do stanu początkowego nieprawidłowości, która spowodowała przerwę. W takich przypadkach leczenie należy wznowić stosując 50% wcześniejszej dawki dobowej. Jeżeli toksyczność nie występuje ponownie w ciągu 7 dni od wznowienia leczenia przy zmniejszonej dawce, można ponownie zwiększyć dobową dawkę do 100% dawki początkowej. Pacjenci, u których ponownie wystąpiła toksyczność, muszą być wykluczeni z leczenia. Nieprawidłowości w zapisie elektrokardiogramów (EKG), zaburzenia stężenia elektrolitów i hepatotoksyczność, patrz punkt 4.4.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania we wszystkich grupach pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i na możliwość toksycznego działania na wątrobę podczas leczenia trójtlenkiem arsenu, należy go stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania we wszystkich grupach pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, trójtlenek arsenu należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności trójtlenku arsenu u dzieci w wieku do 17 lat. Aktualne dane dotyczące dzieci w wieku od 5 do 16 lat przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania. Dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 5 lat nie są dostępne.

Sposób podawania

Arsenic trioxide Sandoz podawać dożylnie przez 1 do 2 godzin. W przypadku zaobserwowania reakcji naczynioruchowych czas trwania infuzji można wydłużyć do 4 godzin. Nie jest konieczne zakładanie cewnika do żyły centralnej. Pacjenci muszą być hospitalizowani podczas rozpoczęcia leczenia w związku z objawami choroby oraz w celu zapewnienia odpowiedniego monitorowania.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z APL z niestabilnymi objawami klinicznymi są szczególnie zagrożeni i konieczne jest u nich częstsze monitorowanie stężeń elektrolitów i glikemii oraz częstsze wykonywanie badań laboratoryjnych czynności układu krwiotwórczego, wątroby, nerek i krzepnięcia.

Zespół aktywacji leukocytów (zespół różnicowania APL)

U 27% pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL leczonych trójtlenkiem arsenu występowały objawy podobne do zespołu zwanego kwas retynowy – ostra białaczka promielocytowa (RA-APL) lub zespół różnicowania APL, charakteryzujący się gorączką, dusznością, zwiększeniem masy ciała, naciekami płucnymi z obecnością płynu wysiękowego w opłucnej lub osierdziu wraz z leukocytozą lub bez leukocytozy. Zespół ten może prowadzić do zgonu. U nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL leczonych trójtlenkiem arsenu i ATRA zespół różnicowania APL obserwowano u 19% pacjentów, w tym 5 ciężkich przypadków. Przy pojawieniu się pierwszych objawów sugerujących występowanie zespołu (niewyjaśniona gorączka, duszność i (lub) przyrost masy ciała, nieprawidłowe szmery w badaniu osłuchowym klatki piersiowej lub nieprawidłowości wykryte w badaniu radiologicznym), należy tymczasowo przerwać leczenie trójtlenkiem arsenu i natychmiast rozpocząć podawanie dużej dawki steroidów (10 mg deksametazonu dożylnie dwa razy na dobę) niezależnie od liczby leukocytów i kontynuować przez przynajmniej 3 dni lub dłużej aż do zmniejszenia nasilenia objawów podmiotowych i przedmiotowych. Zaleca się jednoczesne stosowanie diuretyków, jeśli jest to klinicznie uzasadnione i (lub) konieczne. U większości pacjentów nie jest konieczne trwałe zakończenie leczenia trójtlenkiem arsenu podczas leczenia zespołu różnicowania APL. Po ustąpieniu objawów podmiotowych i przedmiotowych można ponownie rozpocząć leczenie trójtlenkiem arsenu, stosując przez pierwsze 7 dni 50% wcześniej podawanej dawki. Następnie, jeśli nie doszło do pogorszenia uprzednio obserwowanej toksyczności, można rozpocząć stosowanie trójtlenku arsenu w pełnej dawce. W przypadku nawrotu objawów, dawkę trójtlenku arsenu należy zmniejszyć do uprzednio stosowanej. Aby zapobiec wystąpieniu zespołu różnicowania APL podczas leczenia indukującego, od 1. dnia stosowania trójtlenku arsenu do zakończenia leczenia indukującego pacjentom z APL można podawać prednizon (0,5 mg/kg mc. na dobę podczas leczenia indukującego). Zaleca się, aby nie dodawać chemioterapii do leczenia steroidami, ponieważ nie ma doświadczeń w jednoczesnym podawaniu steroidów i chemioterapii trójtlenkiem arsenu podczas leczenia zespołu aktywacji leukocytów. Doświadczenia uzyskane po wprowadzeniu do obrotu sugerują, że podobny zespół może wystąpić u pacjentów z innymi rodzajami nowotworów. Pacjentów tych należy monitorować oraz prowadzić jak opisano powyżej.

Nieprawidłowości w zapisie elektrokardiogramów (EKG)

Trójtlenek arsenu może powodować wydłużenie odstępu QT i całkowity blok przedsionkowo-komorowy. Wydłużenie QT może prowadzić do komorowych zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*, która może zakończyć się śmiercią. Wcześniejsze leczenie antracyklinami może zwiększać ryzyko wydłużenia QT. Ryzyko wystąpienia *torsade de pointes* wiąże się z zakresem wydłużenia odstępu QT, jednoczesnym podawaniem produktów leczniczych wydłużających odstępek QT [(takich, jak leki przeciwyrtmiczne klasy Ia i III (np. chinidyna, amiodaron, sotalol, dofetylid), leków antypsychotycznych (np. tiorydazyna), leków przeciwdepresyjnych (np. amitryptylina), niektórych makrolidów (np. erytromycyna), niektórych leków przeciwhistaminowych (np. terfenadyna

i astemizol), niektórych antybiotyków chinolonowych (np. sparfloksacyna) i innych poszczególnych produktów leczniczych, o których wiadomo, że zwiększają odstęp QT (np. cyzapryd)], *torsade de pointes* w wywiadzie, istniejącym wcześniej wydłużonym odstępem QT, zastoinową niewydolnością serca, podawaniem diuretyków nie oszczędzających potasu, amfoterycyny B lub innymi stanami powodującymi wystąpienie hipokalemii lub hipomagnezemii. Podczas badań klinicznych w sytuacji nawrotu lub oporności na leczenie, u 40% pacjentów leczonych trójtlenkiem arsenu wystąpił co najmniej jeden wydłużony skorygowany odstęp QT (QTc) powyżej 500 ms. Wydłużenie QTc obserwowano pomiędzy 1. a 5. tygodniem po infuzji trójtlenku arsenu, a powrót do wartości wyjściowej obserwowano pod koniec 8. tygodnia po infuzji trójtlenku arsenu. U jednego pacjenta (otrzymującego kilka produktów leczniczych jednocześnie, w tym amfoterycynę B) podczas leczenia indukującego nawrotu APL trójtlenkiem arsenu wystąpił bezobjawowy przypadek *torsade de pointes*. U 15,6% nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL leczonych trójtlenkiem arsenu jednocześnie z ATRA wystąpiło wydłużenie QTc (patrz punkt 4.8). U jednego nowo zdiagnozowanego pacjenta zakończono leczenie indukujące 3. dnia, ze względu na znaczne wydłużenie odstępu QTc i nieprawidłowe stężenia elektrolitów.

Zalecenia EKG i monitorowania elektrolitów

Przed rozpoczęciem leczenia trójtlenkiem arsenu należy wykonać EKG z 12 odprowadzeniami, badanie stężenia elektrolitów (potas, wapń i magnez) i kreatyniny w surowicy, skorygować istniejące wcześniej nieprawidłowe stężenia elektrolitów oraz, jeśli jest to możliwe, przerwać podawanie produktów leczniczych wydłużających odstęp QT. Pacjenci z czynnikami ryzyka wydłużenia QTc lub czynnikami ryzyka *torsade de pointes* powinni być monitorowani w sposób ciągły (EKG).

W przypadku, gdy QTc jest większe niż 500 ms przed rozważeniem zastosowania trójtlenku arsenu, należy podjąć działania korygujące i za pomocą serii badań EKG ponownie ocenić QTc, i jeśli jest taka możliwość, skonsultować się ze specjalistą. Podczas leczenia trójtlenkiem arsenu należy utrzymywać stężenie potasu powyżej 4 mEq/l, a stężenie magnezu powyżej 1,8 mg/dl. Należy ponownie ocenić pacjentów, u których bezwzględna wartość odstępu QT > 500 ms i podjąć natychmiastowe działanie w celu skorygowania jednocześnie występujących czynników ryzyka, oceniając korzyści oraz ryzyko związane z kontynuacją lub przerwaniem leczenia trójtlenkiem arsenu. Jeśli wystąpi omdlenie, pojawi się szybkie lub nieregularne bicie serca, pacjent musi być hospitalizowany i monitorowany w sposób ciągły. Należy ocenić stężenie elektrolitów w surowicy i tymczasowo przerwać leczenie trójtlenkiem arsenu. aż do spadku odstępu QTc poniżej 460 ms, skorygowania nieprawidłowych poziomów elektrolitów, niewystępowania omdleń i nieregularnego rytmu serca. Po ustąpieniu powyższych nieprawidłowości należy ponownie rozpocząć leczenie, stosując 50% uprzednio stosowanej dawki dobowej. Jeśli w ciągu 7 dni od wznowienia leczenia, stosując zmniejszoną dawkę, nie dojdzie do ponownego wydłużenia QTc, można rozpocząć leczenie trójtlenkiem arsenu w dawce 0,11 mg/kg mc. na dobę przez drugi tydzień. Jeśli nie dojdzie do wydłużenia QTc, dawkę dobową można zwiększyć do 100% dawki początkowej. Nie ma danych dotyczących wpływu trójtlenku arsenu na odstęp QTc podczas infuzji. Podczas leczenia indukującego i konsolidującego, elektrokardiogramy należy wykonywać dwa razy w tygodniu, a w przypadku pacjentów niestabilnych klinicznie - częściej.

Hepatotoksyczność (3. stopnia lub większa)

Podczas leczenia indukującego lub konsolidującego trójtlenkiem arsenu jednocześnie z ATRA, u 63,2% nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL z grupy niskiego lub pośredniego ryzyka obserwowano toksyczne działanie na wątrobę 3. lub 4. stopnia (patrz punkt 4.8). Działanie toksyczne ustępowało jednak po tymczasowym odstawieniu trójtlenku arsenu lub ATRA, lub obu. Stosowanie trójtlenku arsenu należy przerwać przed planowanym zakończeniem leczenia w momencie, gdy odnotuje się 3. lub większy stopień hepatotoksyczności wg ogólnych kryteriów toksyczności Krajowego Instytutu ds. Chorób Nowotworowych (ang. *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*). Jak tylko stężenie bilirubiny i (lub) aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) fosfatazy alkalicznej zmniejszy się do wartości 4-krotnie poniżej górnej granicy normy, należy ponownie rozpocząć leczenie trójtlenkiem arsenu, stosując przez pierwsze 7 dni 50% poprzedniej dawki dobowej. Następnie, w przypadku braku pogorszenia wcześniej obserwowanej toksyczności, należy stosować trójtlenek arsenu w pełnej dawce. Jeśli hepatotoksyczność wystąpi ponownie, konieczne jest trwałe przerwanie stosowania trójtlenku arsenu.

Opóźnienie podania i modyfikowanie dawki

Stosowanie trójtlenku arsenu należy tymczasowo przerwać przed planowanym zakończeniem leczenia w momencie, gdy odnotuje się stopień toksyczności 3 lub większy wg ogólnych kryteriów toksyczności (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*) uważany za prawdopodobnie związany z leczeniem trójtlenkiem arsenu (patrz punkt 4.2).

Badania laboratoryjne

Podczas fazy leczenia indukującego stężenia elektrolitów i glukozy we krwi, parametry hematologiczne, czynności wątroby, nerek i krzepnięcia należy badać u pacjentów przynajmniej dwa razy w tygodniu, a w przypadku pacjentów niestabilnych klinicznie częściej. Podczas fazy konsolidacyjnej leczenia badania takie należy wykonywać przynajmniej raz w tygodniu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania u wszystkich grup pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, trójtlenek arsenu należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek nie jest wystarczające do określenia czy konieczne jest dostosowanie dawkowania. Nie badano stosowania trójtlenku arsenu u pacjentów dializowanych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania u wszystkich grup pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i na możliwość wystąpienia toksycznego działania na wątrobę podczas leczenia trójtlenkiem arsenu, należy go stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 dotyczący hepatotoksyczności i punkt 4.8). Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie jest wystarczające do określenia czy konieczne jest dostosowanie dawkowania.

Osoby w podeszłym wieku

Istnieją ograniczone kliniczne dane dotyczące stosowania trójtlenku arsenu u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u tych pacjentów.

Hiperleukocytoza

U niektórych pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL w czasie leczenia trójtlenkiem arsenu występowała hiperleukocytoza ($\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$). Wydaje się, że nie istnieje związek pomiędzy wyjściową liczbą białych krwinek (ang. *white blood cells*, WBC) a wystąpieniem hiperleukocytozy, jak również nie istnieje korelacja pomiędzy wyjściową liczbą WBC a maksymalnymi wartościami WBC. Hiperleukocytozy nigdy nie leczono za pomocą dodatkowej chemioterapii. Hiperleukocytoza zanikała podczas dalszego podawania trójtlenku arsenu. Wartości WBC podczas leczenia konsolidującego nie były tak duże, jak podczas leczenia indukującego i wynosiły $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$, z wyjątkiem jednego pacjenta, u którego wartość WBC podczas leczenia konsolidującego wynosiła $22 \times 10^3/\mu\text{l}$. Leukocytoza wystąpiła u dwudziestu pacjentów (50%) z nawracającą/oporną na leczenie APL, jednak u wszystkich tych pacjentów liczba WBC malała lub ulegała normalizacji do czasu remisji w obrazie szpiku i nie było konieczne stosowanie cytotoksycznej chemioterapii lub leukoferezy. U nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL z grupy niskiego lub pośredniego ryzyka, leukocytoza wystąpiła podczas leczenia indukującego u 35 z 74 (47%) pacjentów (patrz punkt 4.8). We wszystkich przypadkach zastosowano leczenie hydroksymocznikiem z dobrym rezultatem.

Pacjentom z nowo zdiagnozowaną lub nawracającą/oporną na leczenie APL, u których wystąpiła trwała leukocytoza po rozpoczęciu leczenia, należy podać hydroksymocznik. Leczenie hydroksymocznikiem należy kontynuować, stosując ustaloną dawkę umożliwiającą utrzymanie liczby białych krwinek na poziomie $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$. Następnie należy stopniowo zmniejszać dawkę.

Tabela 1 Zalecenia dotyczące rozpoczęcia stosowania hydroksymocznika

WBC	Hydroksymocznik
10–50 x 10 ³ /μl	500 mg cztery razy na dobę
> 50 x 10 ³ /μl	1000 mg cztery razy na dobę

Rozwój drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego

Substancja czynna produktu Arsenic trioxide Sandoz, czyli trójtlenek arsenu, jest rakotwórcza dla człowieka. Pacjentów należy monitorować w kierunku rozwoju drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego.

Encefalopatia

Podczas leczenia trójtlenkiem arsenu zgłaszano przypadki encefalopatii. U pacjentów z niedoborem witaminy B1 po leczeniu trójtlenkiem arsenu zgłaszano przypadki encefalopatii Wernickego. Po rozpoczęciu stosowania trójtlenku arsenu, pacjentów narażonych na ryzyko niedoboru witaminy B1 należy uważnie obserwować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych encefalopatii. W niektórych przypadkach encefalopatia ustąpiła po zastosowaniu suplementacji witaminy B1.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnej oceny interakcji farmakokinetycznych pomiędzy trójtlenkiem arsenu a innymi produktami leczniczymi.

Produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT/QTc, hipokalemię lub hipomagnezemię

Podczas leczenia trójtlenkiem arsenu można spodziewać się wydłużenia odstępu QT/QTc. Donoszono też o przypadkach *torsade de pointes* i całkowitego bloku serca. U pacjentów, którzy przyjmują lub wiadomo, że wcześniej przyjmowali produkty lecznicze powodujące hipokalemię lub hipomagnezemię, takie jak diuretyki lub amfoterycynę B, może być większe ryzyko wystąpienia *torsade de pointes*. Zaleca się ostrożność podczas podawania trójtlenku arsenu jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, które powodują wydłużenie odstępu QT/QTc, takimi jak antybiotyki makrolidowe, przeciwpsychotyczna tiorydazyna lub produkty lecznicze powodujące wystąpienie hipokalemii lub hipomagnezemi. Dodatkowe informacje o produktach leczniczych wydłużających QT podano w punkcie 4.4.

Produkty lecznicze o potwierdzonym toksycznym działaniu na wątrobę

Podczas leczenia trójtlenkiem arsenu może wystąpić toksyczne działanie na wątrobę. Należy go stosować ostrożnie jednocześnie z innymi produktami leczniczymi o znanym działaniu hepatotoksycznym (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Inne przeciwbiałaczkowe produkty lecznicze

Wpływ trójtlenku arsenu na skuteczność innych przeciwbiałaczkowych produktów leczniczych nie jest znany.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Arsenic trioxide Sandoz.

Ciąża

W badaniach na zwierzętach wykazano, że trójtlenek arsenu ma działanie embriotoksyczne i teratogenne (patrz punkt 5.3). Nie prowadzono badań z udziałem kobiet w okresie ciąży leczonych trójtlenkiem arsenu. Jeśli produkt jest stosowany w okresie ciąży, lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania leku, musi być poinformowana o potencjalnym szkodliwym działaniu na płód.

Karmienie piersią

Arsen przenika do mleka kobiecego. W związku z możliwością wystąpienia poważnych działań niepożądanych u niemowląt i dzieci karmionych piersią przez pacjentki przyjmujące trójtlenek arsenu, przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie prowadzono klinicznych i nieklinicznych badań płodności z trójtlenek arsenu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Trójtlenek arsenu nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych związane z leczeniem działania niepożądane 3. i 4. stopnia wg skali CTC wystąpiły u 37% pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL. Do najczęściej zgłaszanych działań należała hiperglikemia, hipokaliemia, neutropenia oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT). Leukocytoza wystąpiła u 50% pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL i była odnotowana w ocenie hematologicznej. Przypadki ciężkich działań niepożądanych były częste (1-10%) i spodziewano się ich w populacji z nawracającą/oporną na leczenie APL. Takie przypadki ciężkich działań niepożądanych, związanych z trójtlenkiem arsenu obejmowały zespół różnicowania APL (3), leukocytozę (3), wydłużenie odstępu QT (4, 1 przypadek z *torsade de pointes*), migotanie/trzepotanie przedsionków (1), hiperglikemię (2) oraz różne przypadki ciężkich działań niepożądanych związanych z krwotokiem, zakażeniami, bólem, biegunką i nudnościami.

Zwykle, pojawiające się w związku z leczeniem działania niepożądane miały tendencję do zanikania wraz z upływem czasu u pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL, co prawdopodobnie można tłumaczyć łagodzeniem choroby podstawowej. Pacjenci wykazywali tendencję do lepszego tolerowania leczenia konsolidującego i podtrzymującego, niż leczenia indukującego. Prawdopodobnie wynika to z mylenia działań niepożądanych z niekontrolowanym rozwojem choroby na początku leczenia i jednoczesnym podawaniem wielu produktów leczniczych koniecznych dla opanowania objawów i choroby.

W wielośrodkowym badaniu równoważności (ang. non-inferiority) III fazy porównującym stosowanie kwasu all-*trans*-retynowego (ATRA) jednocześnie z chemioterapią do ATRA jednocześnie z trójtlenkiem arsenu u nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL z grupy niskiego lub pośredniego ryzyka (badanie APL0406; patrz punkt 5.1) u pacjentów leczonych trójtlenkiem arsenu obserwowano ciężkie działania niepożądane, w tym hepatotoksyczność, małopłytkowość, neutropenię i wydłużenie odstępu QTc.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Zaobserwowano następujące działania niepożądane w badaniu APL0406 u nowo zdiagnozowanych pacjentów i w badaniach klinicznych i (lub) po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL. Wymienione poniżej w tabeli 2. działania niepożądane podane są wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania w badaniach klinicznych trójtlenku arsenu u 52 pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL. Częstość działań niepożądanych podano jako: (bardzo często $\geq 1/10$), (często $\geq 1/100$ do $< 1/10$), (niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2

	Stopień ≥ 3	Stopień ≥ 3
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Półpasiec (Herpes zoster)	Często	Częstość nieznana
Posocznica	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zapalenie płuc	Częstość nieznana	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		

Neutropenia z gorączką	Często	Często
Leukocytoza	Często	Często
Neutropenia	Często	Często
Pancytopenia	Często	Często
Małopłytkowość	Często	Często
Niedokrwistość	Często	Częstość nieznana
Leukopenia	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Limfopenia	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Hiperglikemia	Bardzo często	Bardzo często
Hipokalemia	Bardzo często	Bardzo często
Hipomagnezemia	Bardzo często	Często
Hipernatraemia	Często	Często
Kwasica ketonowa	Często	Często
Hipermagnezemia	Często	Częstość nieznana
Odwodnienie	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zatrzymanie płynów	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne		
Stan splątania	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego		
Parestezje	Bardzo często	Często
Zawroty głowy	Bardzo często	Częstość nieznana
Ból głowy	Bardzo często	Częstość nieznana
Drgawki	Często	Częstość nieznana
Encefalopatia, encefalopatia Wernickego	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia oka		
Nieostre widzenie	Często	Częstość nieznana
Zaburzenia serca		
Tachykardia	Bardzo często	Często
Wysiłek osierdziowy	Często	Często
Ekstrasystolia komorowa	Często	Częstość nieznana
Niewydolność serca	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Tachykardia komorowa	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia naczyń		
Zapalenie naczyń	Często	Często
Niedociśnienie	Często	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Zespół różnicowania	Bardzo często	Bardzo często
Duszność	Bardzo często	Często
Niedotlenienie tkanek	Często	Często
Wysiłek opłucnowy	Często	Często
Ból związany z zapaleniem opłucnej	Często	Często
Krwawienia płucne	Często	Często
Nietypowe zapalenia płuc	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka	Bardzo często	Często
Wymioty	Bardzo często	Częstość nieznana
Nudności	Bardzo często	Częstość nieznana
Ból brzucha	Często	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Świąd	Bardzo często	Częstość nieznana
Wysypka	Bardzo często	Częstość nieznana
Rumień	Często	Często
Obrzęk twarzy	Często	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Ból mięśni	Bardzo często	Często

Ból stawów	Często	Często
Ból kości	Często	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Niewydolność nerek	Często	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Gorączka	Bardzo często	Często
Ból	Bardzo często	Często
Zmęczenie	Bardzo często	Częstość nieznana
Obrzęk	Bardzo często	Częstość nieznana
Ból w klatce piersiowej	Często	Często
Dreszcze	Często	Częstość nieznana
Badania diagnostyczne		
Zwiększenie aktywności ALAT	Bardzo często	Często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej -AspAT	Bardzo często	Często
Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG	Bardzo często	Często
Hiperbilirubinemia	Często	Często
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Często	Częstość nieznana
Zwiększenie masy ciała	Często	Częstość nieznana
Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy*	Częstość nieznana *	Częstość nieznana*

*W badaniu CALGB C9710 zgłoszono 2 przypadki zwiększenia aktywności GGT stopnia ≥ 3 na 200 pacjentów otrzymujących cykle konsolidacyjne trójtlenku arsenu (cykl 1 i cykl 2), natomiast w grupie kontrolnej nie zgłoszono żadnego przypadku.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół różnicowania

Podczas leczenia trójtlenkiem arsenu u 14 z 52 pacjentów biorących udział w badaniach APL w sytuacji nawrotu wystąpił co najmniej jeden objaw zespołu różnicowania APL, charakteryzującego się gorączką, dusznością, zwiększeniem masy ciała, naciekami płucnymi i obecnością płynu wysiękowego w opłucnej lub osierdziu, z leukocytozą lub bez leukocytozy (patrz punkt 4.4). Podczas leczenia indukującego u dwudziestu siedmiu pacjentów wystąpiła leukocytoza ($WBC \geq 10 \times 10^3/\mu l$), u 4 z nich wartości przekraczały 100 000/ μl . Pomiar wyjściowy liczby białych krwinek (WBC) nie korelowały z rozwojem leukocytozy podczas badania, a wartości WBC podczas leczenia konsolidującego nie były tak wysokie, jak podczas leczenia indukującego. Podczas tych badań leukocytozy nie leczono chemioterapeutykami.

Produkty lecznicze stosowane do zmniejszenia liczby białych krwinek często nasilają toksyczność związaną z leukocytozą i żadne standardowe podejście nie było skuteczne. Jeden pacjent leczony w ramach programu zezwalającego na użycie produktu leczniczego przed jego zarejestrowaniem (tzw. compassionate use) zmarł z powodu udaru niedokrwienego mózgu. Miało to związek z leukocytozą, która wystąpiła po leczeniu chemoterapeutycznymi produktami leczniczymi zastosowanymi w celu zmniejszenia liczby WBC. Zalecanym podejściem jest obserwacja, a interwencję stosuje się jedynie w wybranych przypadkach.

Wskaźnik śmiertelności w sytuacji nawrotu w badaniach zasadniczych w związku z krwotokiem, któremu towarzyszy rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (ang. *disseminated intravascular coagulation*, DIC) był bardzo częsty ($> 10\%$). Było to zgodne z wcześniejszymi doniesieniami o śmiertelności w piśmiennictwie.

Zespół różnicowania obserwowano u 19% pacjentów, w tym 5 ciężkich przypadków, z nowo zdiagnozowaną APL z niskim lub pośrednim ryzykiem.

W doniesieniach porejestrycyjnych zespół różnicowania, podobnie jak zespół kwasu retynowego, zgłaszano również w przypadku leczenia trójtlenkiem arsenu nowotworów złośliwych innych niż ostra białaczka promielocytowa.

Wydłużenie odstępu QT

Trójtlenek arsenu może powodować wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4). Wydłużenie QT może prowadzić do komorowych zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*, która może prowadzić do zgonu. Ryzyko *torsade de pointes* wiąże się z zakresem wydłużenia odstępu QT, jednoczesnym podawaniem produktów leczniczych wydłużających odstęp QT, *torsade de pointes* w wywiadzie, istniejącym wcześniej wydłużeniem odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, podawaniem diuretyków nie oszczędzających potasu lub innymi stanami powodującymi wystąpienie hipokaliemii lub hipomagnezemii. U jednej pacjentki (otrzymującej kilka produktów leczniczych jednocześnie, w tym amfoterycynę B) wystąpił bezobjawowy przypadek *torsade de pointes* podczas leczenia indukującego nawrotu APL trójtlenkiem arsenu. Pacjentka przeszła do fazy leczenia konsolidującego bez dalszych objawów wydłużenia odstępu QT.

Wydłużenie QTc obserwowano u 15,6% pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL z niskim lub pośrednim ryzykiem. U jednego nowo zdiagnozowanego pacjenta zakończono leczenie indukujące 3. dnia ze względu na znaczne wydłużenie odstępu QTc i nieprawidłowe stężenia elektrolitów.

Neuropatia obwodowa

Neuropatia obwodowa charakteryzująca się parestezją/zaburzeniem czucia jest częstym i dobrze poznanym wynikiem działania arsenu obecnego w otoczeniu. Jedynie dwóch pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL wcześniej przerwało leczenie w związku z tym działaniem niepożądanym, a jednemu z nich w kolejnym protokole podano dodatkowo trójtlenek arsenu. U 44% pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL wystąpiły objawy, które mogły się wiązać z neuropatią. W większości objawy miały charakter łagodny do umiarkowanego i były odwracalne po przerwaniu leczenia trójtlenkiem arsenu.

Hepatotoksyczność (3.-4. stopnia)

Podczas leczenia indukującego lub konsolidującego trójtlenkiem arsenu jednocześnie z ATRA, u 63,2% nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL z grupy niskiego lub pośredniego ryzyka obserwowano toksyczne działanie na wątrobę 3. lub 4. stopnia. Działanie toksyczne ustępowało jednak po tymczasowym odstawieniu trójtlenku arsenu lub ATRA, lub obu (patrz punkt 4.4).

Toksyczność hematologiczna i działanie toksyczne na układ pokarmowy

U nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL z grupy niskiego lub pośredniego ryzyka obserwowano przypadki toksycznego działania na układ pokarmowy, neutropenii 3. lub 4. stopnia i małopłytkowości 3. lub 4. stopnia, ale występowały one 2,2 razy rzadziej u pacjentów leczonych trójtlenkiem arsenu jednocześnie z ATRA niż u pacjentów leczonych ATRA i chemioterapią.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Jeśli objawy sugerują wystąpienie ostrej toksyczności arsenu (np. konwulsje, osłabienie mięśni i splątanie) należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Arsenic trioxide Sandoz i można rozważyć włączenie terapii chelatującej penicylaminą w dawce ≤ 1 g na dobę. Czas leczenia penicylaminą należy oszacować, biorąc pod uwagę wartości związków arsenu w moczu w badaniach diagnostycznych. W przypadku pacjentów, którzy nie mogą przyjmować produktów leczniczych doustnie, można rozważyć podawanie domięśniowe dimerkaprołu w dawce 3 mg/kg mc. co 4 godziny, aż do ustąpienia toksyczności bezpośrednio zagrażającej życiu. Następnie można podać doustnie penicylaminę w dawce ≤ 1 g na dobę. W przypadku koagulopatii zaleca się doustne podawanie jako środka chelatującego kwasu dimerkaptobursztynowego (DMSA, Succimer) 10 mg/kg mc. lub 350

mg/m² pc. co 8 godzin przez 5 dni, a następnie co 12 godzin przez 2 tygodnie. W przypadku pacjentów z ciężkim, ostrym przedawkowaniem arsenu należy rozważyć zastosowanie dializy

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX27

Mechanizm działania

Mechanizm działania trójtlenku arsenu nie został jeszcze całkowicie poznany. Trójtlenek arsenu powoduje zmiany morfologiczne i fragmentację kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) charakterystyczne dla apoptozy w ludzkich komórkach białaczki promielocytowej NB4 *in vitro*. Ponadto trójtlenek arsenu powoduje uszkodzenie lub degradację białka syntezy białaczki promielocytowej/receptora alfa kwasu retynowego (PML/RAR-alfa).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nowo zdiagnozowani pacjenci z APL z grupy ryzyka innego niż wysokie

Stosowanie trójtlenku arsenu badano u 77 nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL z grupy niskiego lub pośredniego ryzyka w kontrolowanym, randomizowanym badaniu klinicznym równoważności (ang. non-inferiority) III fazy, porównującym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trójtlenku arsenu łącznie z kwasem all-*trans*-retynowym (ATRA) oraz ATRA łącznie z chemioterapią (np. idarubicyna i mitoksantron) (badanie APL0406). Do badania włączono pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL potwierdzoną obecnością t(15; 17) lub PML-RAR-alfa na podstawie RT-PCR lub drobnoziarnistego rozmieszczenia ciałek jądrowych PML w komórkach białaczkowych. Nie są dostępne dane dotyczące pacjentów z wariantami translokacji jak t(11;17)(PLZF/RAR-alfa). Z badania wykluczono pacjentów z istotnymi zaburzeniami rytmu serca, nieprawidłowościami w zapisie EKG (wrodzony zespół wydłużonego QT, istotna tachykardia komorowa lub przedsionkowa występująca obecnie lub w wywiadzie, istotna klinicznie bradykardia spoczynkowa [<50 uderzeń na minutę], QTc >450 ms w badaniu przesiewowym EKG, blok prawej odnogi pęczka Hisa z blokiem przedniej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa, blok dwugałęziowy) lub neuropatią.

Pacjenci w grupie leczenia ATRA z trójtlenkiem arsenu otrzymywali ATRA doustnie w dawce 45 mg/m² pc. na dobę i trójtlenek arsenu dożylnie w dawce 0,15 mg/kg mc. na dobę do uzyskania całkowitej remisji (ang. *complete remission*, CR). W okresie konsolidacji, ATRA podawano w takiej samej dawce przez 2 tygodnie, po których następowały 2 tygodnie przerwy. Łącznie podawano 7 cykli. Trójtlenek arsenu podawano w takiej samej dawce, 5 dni w tygodniu przez 4 tygodnie, po których następowały 4 tygodnie przerwy. Łącznie podawano 4 cykle. Pacjenci w grupie leczenia ATRA jednocześnie z chemoterapią otrzymywali idarubicynę dożylnie w dawce 12 mg/m² pc. dnia 2, 4, 6 i 8 oraz ATRA doustnie w dawce 45 mg/m² pc. na dobę do uzyskania CR. W okresie konsolidacji, pacjenci otrzymywali idarubicynę w dawce 5 mg/m² pc. od 1. do 4. dnia i ATRA w dawce 45 mg/m² pc. na dobę przez 15 dni, następnie podawano mitoksantron dożylnie w dawce 10 mg/m² pc. od 1. do 5. dnia i ponownie ATRA w dawce 45 mg/m² pc. na dobę przez 15 dni oraz na koniec pojedynczą dawkę idarubicyny 12 mg/m² pc. i ATRA w dawce 45 mg/m² pc. na dobę przez 15 dni. Każdy cykl konsolidacji rozpoczynano w momencie przywrócenia prawidłowych wartości hematologicznych po poprzednim cyklu, co zdefiniowano jako bezwzględną liczbę neutrofilii $>1,5 \times 10^9/l$ i płytek krwi $>100 \times 10^9/l$. Pacjenci w grupie leczenia ATRA jednocześnie z chemoterapią otrzymywali również leczenie podtrzymujące przez maksymalnie 2 lata, w tym 6-merkaptopurynę doustnie w dawce 50 mg/m² pc. na dobę, metotreksat domięśniowo w dawce 15 mg/m² pc. na tydzień i ATRA w dawce 45 mg/m² pc. na dobę przez 15 dni co 3 miesiące.

Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w tabeli 3 poniżej:

Tabela 3

Punkt końcowy	ATRA + Trójtlenek arsenu (n = 77) [%]	ATRA + chemioterapia (n = 79) [%]	Przedział ufności (CI)	wartość p
2-letni okres bez zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i> , EFS)	97	86	95% CI dla różnicy, 2-22 punkty procentowe	p<0,001 dla równoważności p = 0,02 dla przewagi ATRA+ trójtlenku arsenu
Całkowita remisja hematologiczna (ang. <i>hematologic complete remission</i> , HCR)	100	95		p = 0,12
2-letni czas przeżycia (ang. <i>overall survival</i> , OS)	99	91		p = 0,02
2-letni czas przeżycia wolnego od choroby (ang. <i>disease-free survival</i> , DFS)	97	90		p = 0,11
Skumulowany odsetek nawrotów w ciągu 2 lat (ang. <i>cumulative incidence of relapse</i> , CIR)	1	6		p = 0,24

APL = ostra białaczka promielocytowa; ATRA = kwas all-*trans*-retynowy

Nawracająca/oporna na leczenie APL

Stosowanie trójtlenku arsenu badano u 52 pacjentów z APL, leczonych wcześniej antracykliną i retynoidami w dwóch badaniach otwartych, jednoramiennych, bez grupy porównawczej. Jedno badanie było badaniem klinicznym prowadzonym przez pojedynczego badacza (n=12), natomiast drugie było badaniem wieloośrodkowym prowadzonym w 9 ośrodkach (n=40). Podczas pierwszego badania pacjenci otrzymywali medianę dawki wynoszącą 0,16 mg/kg mc./dobę trójtlenku arsenu (zakres od 0,06 do 0,20 mg/kg mc./dobę), natomiast pacjenci w badaniu wieloośrodkowym otrzymywali stałą dawkę 0,15 mg/kg mc./dobę. Trójtlenek arsenu podawano dożylnie przez 1 do 2 godzin, do osiągnięcia braku obecności komórek białaczkowych w szpiku kostnym, maksymalnie przez 60 dni. Leczenie konsolidujące kontynuowano u pacjentów z całkowitą remisją, podając dodatkowe 25 dawek trójtlenku arsenu w ciągu 5 tygodni. Leczenie konsolidujące rozpoczęto 6 tygodni (zakres 3-8) po leczeniu indukującym w badaniu jednoośrodkowym i 4 tygodnie (zakres 3-6) po leczeniu indukującym w badaniu wieloośrodkowym. Całkowita remisja (CR) definiowana jako brak widocznych komórek białaczkowych w szpiku kostnym oraz poprawa płytek i białych krwinek we krwi obwodowej. U pacjentów uczestniczących w badaniu jednoośrodkowym nawroty występowały po 1-6 wcześniejszych terapiach, a u 2 pacjentów wystąpił nawrót po transplantacji komórek macierzystych. U pacjentów uczestniczących w badaniu wieloośrodkowym nawroty występowały po 1-4 wcześniejszych terapiach, a u 5 pacjentów wystąpił nawrót po transplantacji komórek macierzystych. Mediana wieku w badaniu jednoośrodkowym wynosiła 33 lata (zakres od 9 do 75 lat). Mediana wieku w badaniu wieloośrodkowym wynosiła 40 lat (zakres od 5 do 73 lat).

Wyniki przedstawiono poniżej w tabeli 4.

Tabela 4

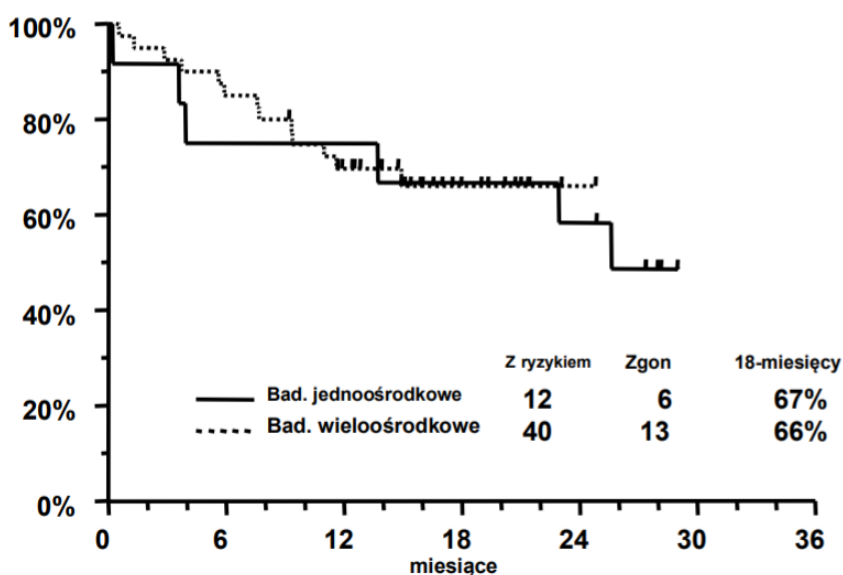
	Badanie jednoośrodkowe N=12	Badanie wieloośrodkowe N=40
Dawka trójtlenku arsenu, mg/kg	0,16 (0,06 – 0,20)	0,15

mc. na dobę (mediana, zakres)		
Całkowita remisja (CR)	11 (92%)	34 (85%)
Czas do remisji szpiku kostnego (mediana)	32 dni	35 dni
Czas do CR remisji (mediana)	54 dni	59 dni
18-miesięczny okres przeżycia	67%	66%

W badaniu jednośrodkowym uczestniczyło dwoje dzieci (< 18 lat), u obu uzyskano całkowitą remisję (CR). W badaniu wielośrodkowym uczestniczyło pięcioro dzieci (< 18 lat), u 3 z nich uzyskano całkowitą remisję CR. Nie leczono dzieci poniżej 5 lat.

Podczas kontynuacji leczenia po leczeniu konsolidującym 7 pacjentów z badania jednośrodkowego oraz 18 pacjentów z badania wielośrodkowego otrzymało leczenie podtrzymujące trójtlenkiem arsenu. Po zakończeniu leczenia trójtlenkiem arsenu trzem pacjentom z badania jednośrodkowego oraz 15 pacjentom z badania wielośrodkowego przeszczepiono komórki macierzyste. Średni czas całkowitej remisji (CR) wg. Kaplana-Meiera w badaniu jednośrodkowym wyniósł 14 miesięcy i nie został osiągnięty w badaniu wielośrodkowym. Podczas ostatniej kontroli 6 z 12 pacjentów w badaniu jednośrodkowym pozostawało przy życiu, przy obserwacji wynoszącej średnio 28 miesięcy (zakres od 25 do 29). W badaniu wielośrodkowym 27 z 40 pacjentów pozostawało przy życiu przy obserwacji wynoszącej średnio 16 miesięcy (zakres od 9 do 25).

Oceny przeżycia 18 miesięcy wg Kaplan-Meiera dla każdego badania przedstawiono poniżej.



Cytogenetyczne potwierdzenie konwersji do normalnego genotypu i stwierdzenie konwersji PML/RAR-alfa odwrotnej transkryptazy – reakcji łańcuchowej polimerazy (RT-PCR) do normalnej przedstawiono w poniższej tabeli 5.

Odpowiedź cytogenetyczna po przeprowadzeniu leczenia trójtlenkiem arsenu

Tabela 5

	Badanie pilotażowe jednośrodkowe N z CR = 11	Badanie wielośrodkowe N z CR = 34
Standardowe badania cytogenetyczne [t(15;17)]		
Brak	8 (73%)	31 (91%)
Obecne	1 (9%)	0%
Brak oceny	2 (18%)	3 (9%)
RT-PCR dla PML/RAR α		
Ujemne	8 (73%)	27 (79%)

Dodatnie	3 (27%)	4 (12%)
Brak oceny	0	3 (9%)

Odpowiedź obserwowano we wszystkich badanych grupach wiekowych, w zakresie od 6 do 75 lat. Odsetek odpowiedzi był podobny dla obu płci. Nie ma doświadczeń dotyczących działania trójtlenku arsenu na wariant APL z translokacjami chromosomowymi t(11;17) i t(5;17).

Dzieci i młodzież

Doświadczenie dotyczące stosowania trójtlenku arsenu u dzieci jest ograniczone. Spośród 7 pacjentów w wieku poniżej 18 lat (zakres od 5 do 16 lat) leczonych trójtlenkiem arsenu w zalecanej dawce 0,15 mg/kg mc./dobę, pełną odpowiedź osiągnięto u 5 pacjentów (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nieorganiczna, liofilizowana postać trójtlenku arsenu po umieszczeniu w roztworze natychmiast hydrolizuje do kwasu arsenawego (As^{III}). As^{III} jest aktywną farmakologicznie formą trójtlenku arsenu.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji (V_d) dla As^{III} jest duża (> 400 l) wskazując na znaczną dystrybucję do tkanek z nieistotnym stopniem wiązania białka. Objętość dystrybucji zależy również od masy ciała i zwiększa się wraz ze zwiększeniem masy ciała. Arsen całkowity jest magazynowany głównie w wątrobie, nerkach, sercu, i w mniejszy, stopniu w płucach, włosach i paznokciach.

Metabolizm

Metabolizm trójtlenku arsenu obejmuje utlenianie kwasu arsenawego (As^{III}), składnika aktywnego trójtlenku arsenu, do kwasu arsenowego (As^V), jak również metylację oksydacyjną przez metylotransferazy do kwasu monometyloarsenowego (MMA^V) i kwasu dimetyloarsenowego (DMA^V), głównie w wątrobie. Te pięciowartościowe metabolity, MMA^V i DMA^V , pojawiają się w osoczu powoli (w przybliżeniu 10 do 24 godzin po pierwszym podaniu trójtlenku arsenu), ale w wyniku ich dłuższego okresu półtrwania, kumulują się bardziej po wielokrotnych dawkach niż arsen trójwartościowy. Wielkość kumulacji tych metabolitów zależy od sposobu dawkowania. W przybliżeniu, kumulacja jest od 1,4- do 8-krotna po podaniu dawki wielokrotnej w porównaniu do dawki pojedynczej. As^V jest obecny w osoczu tylko w stosunkowo małych ilościach.

Badania enzymatyczne *in vitro* na mikrosomach z ludzkich komórek wątrobowych wykazały, że trójtlenek arsenu nie działa hamująco na substraty głównych enzymów cytochromu P450, takich jak 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Nie przewiduje się, aby substancje będące substratami dla tych enzymów cytochromu P450 powodowały interakcje z trójtlenkiem arsenu.

Eliminacja

Około 15% z podanej dawki trójtlenku arsenu jest wydalane z moczem w postaci niezmienionego As^{III} . Metylowane metabolity As^{III} (MMA^V , DMA^V) są głównie wydalane z moczem. Stężenie As^{III} z maksymalnego stężenia w osoczu zmniejsza się dwufazowo ze średnim okresem półtrwania końcowego wydalania 10 do 14 godzin. Klirens całkowity As^{III} po podaniu dawki pojedynczej w zakresie 7-32 mg (0,15 mg/kg mc.) wynosi 49 l/godz. a klirens nerkowy 9 l/godz. Klirens nie zależy ani od masy ciała pacjenta ani od większego zakresu dawki badanej. Szacowana średnia okresu półtrwania całkowitego wydalania metabolitów MMA^V i DMA^V wynosi odpowiednio 32 godziny i 70 godzin.

Zaburzenia czynności nerek

Klirens osoczowy As^{III} nie zmieniał się u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30- 49 ml/min). Klirens osoczowy As^{III} u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) był o 40% mniejszy w porównaniu do pacjentów z prawidłową funkcją nerek (patrz punkt 4.4).

Ekspozycja ogólnoustrojowa na MMA^V i DMA^V wydaje się zwiększać u pacjentów z zaburzeniami

czynności nerek; kliniczne konsekwencje nie są znane, ale nie stwierdzono zwiększonej toksyczności.

Zaburzenia czynności wątroby

Dane farmakokinetyczne uzyskane od pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby wskazują, że As^{III} lub As^V nie kumulują się po infuzjach dwa razy w ciągu tygodnia. Nie obserwowano żadnej wyraźnej tendencji zwiększania się ekspozycji organizmu na As^{III}, As^V, MMA^V lub DMA^V wraz ze zwiększaniem zaburzeń czynności wątroby oszacowanych na podstawie pola powierzchni pod krzywą AUC normalizowanego dawką (na mg dawki).

Liniowość lub nielineowość

W całkowitym zakresie dawki pojedynczej 7 mg do 32 mg (podawanej 0,15 mg/kg mc.), ekspozycja organizmu (AUC, obszar pod krzywą) wydaje się być liniowa. Spadek maksymalnego stężenia trójwartościowego arsenu w osoczu następuje dwufazowo i charakteryzuje się początkową szybką fazą dystrybucji, po której następuje wolniejsza faza końcowego wydalania. Po podaniu w dawce 0,15 mg/kg mc. na dobę (n=6) lub dwa razy w tygodniu (n=3), obserwowano w przybliżeniu dwukrotną kumulację As^{III} w porównaniu do pojedynczej infuzji. Kumulacja ta była nieco większa niż spodziewana oparta na wynikach zastosowania pojedynczej dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ograniczone badania wpływu toksyczności trójtlenku arsenu na układ rozrodczy u zwierząt wskazują na działanie embriotoksyczne i teratogenne (uszkodzenia cewy nerwowej, wrodzony brak oczu i mikroftalmia) po podawaniu 1 do 10-krotnej zalecanej dawki klinicznej (mg/m² pc.). Nie prowadzono badań dotyczących płodności z udziałem trójtlenku arsenu. Związki arsenu wywołują zaburzenia chromosomów i transformacje morfologiczne komórek ssaków w badaniach *in vitro* i *in vivo*. Nie przeprowadzono żadnych oficjalnych badań działania rakotwórczego trójtlenku arsenu. Niemniej jednak trójtlenek arsenu i inne nieorganiczne związki arsenu uważa się za rakotwórcze dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek
Kwas solny 10% (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata

Stabilność po rozcieńczeniu

Rozcieńczenie w 0,9% roztworze NaCl

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworów produktu Arsenic trioxide Sandoz przez 28 dni w temperaturze pokojowej (20°C - 25°C) bez ochrony przed światłem i w temperaturze od 2°C do 8°C bez dostępu światła.

Rozcieńczenie w 5% roztworze glukozy

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworów produktu Arsenic trioxide Sandoz przez 3 dni w temperaturze od 2°C do 8°C i przez 24 godziny w temperaturze poniżej 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć bezpośrednio po sporządzeniu roztworu. Jeżeli produkt nie jest zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik. Na ogół czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C; dopuszczalne wahania 15-30°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysta fiolka z bezbarwnego szkła typu I z korkiem z gumy bromobutylowej pokrytym FEP, z aluminiowym uszczelnieniem z polipropylenowym wieczkiem typu flip-off.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę z 10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie produktu Arsenic trioxide Sandoz

Należy ściśle przestrzegać zasad postępowania aseptycznego podczas przygotowania produktu Arsenic trioxide Sandoz, ponieważ nie zawiera on środków konserwujących.

Niezwłocznie po pobraniu z fiolki, Arsenic trioxide Sandoz należy rozcieńczyć w 100 ml do 250 ml roztworu glukozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5%) lub roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%). Produktu Arsenic trioxide Sandoz nie wolno mieszać, ani podawać jednocześnie w tym samym zestawie do infuzji dożylniej z innymi produktami leczniczymi.

Arsenic trioxide Sandoz podawać dożylnie przez 1-2 godziny. W przypadku zaobserwowania reakcji naczynioruchowych czas trwania infuzji można wydłużyć do 4 godzin. Nie jest konieczne zakładanie cewnika do żyły centralnej.

Rozcieńczony roztwór musi być klarowny i bezbarwny. Przed podaniem wszystkie roztwory podawane parenteralnie należy obejrzeć pod kątem obecności cząstek stałych i odbarwień. Nie stosować leku, jeżeli obecne są cząstki stałe.

Procedura prawidłowego usuwania

Arsenic trioxide Sandoz jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki każdej fiolki należy odpowiednio usunąć. Nie należy zachowywać niezużytych resztek produktu w celu późniejszego podania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**