

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

ARSENIC TRIOXIDE TILLOMED 2 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

ARSENIC TRIOXIDE TILLOMED 2 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

Jeden ml koncentrátu obsahuje 2 mg oxidu arsenitého.

Jedna injekční lahvička o obsahu 6 ml obsahuje 12 mg oxidu arsenitého.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3 LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok

Čirý bezbarvý roztok.

pH při 20 °C - 25 °C: mezi 7,5 a 8,5

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ARSENIC TRIOXIDE TILLOMED je indikován k indukci remise a konsolidace u dospělých pacientů s:

- nově diagnostikovanou akutní promyelocytární leukémií (APL) ohrožených nízkým až středním rizikem (počet leukocytů $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) v kombinaci s tretinoinem (*all-trans-retinoic acid*, ATRA),
- relabující/refrakterní akutní promyelocytární leukémií (APL) (předchozí léčba měla zahrnovat terapii retinoidy a chemoterapii), která je charakterizována přítomností translokace t(15;17) a/nebo přítomností genu promyelocytární leukémie/alfa-receptoru tretinoinu (*promyelocytic leukaemia/retinoic-acid-receptor-alpha*, gen PLM/RAR-alfa).

Výskyt odpovědí jiných podtypů akutní myelogenní leukémie na oxid arsenitý nebyl zkoumán.

4.2 Dávkování a způsob podání

ARSENIC TRIOXIDE TILLOMED se musí podávat pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou akutních leukémií a je nutno dodržovat speciální postupy monitorování popsané v bodu 4.4.

Dávkování

Pro dospělé i starší osoby je doporučena stejná dávka.

Nově diagnostikovaná akutní promyelocytární leukémie (APL) s nízkým až středním rizikem

Schéma indukční léčby

ARSENIC TRIOXIDE TILLOMED musí být podáván intravenózně v dávce 0,15 mg/kg/den každý den, dokud nedojde ke kompletní remisi. Pokud ke kompletní remisi nedojde do 60 dnů, podávání se musí ukončit.

Konsolidační schéma

ARSENIC TRIOXIDE TILLOMED musí být podáván intravenózně v dávce 0,15 mg/kg/den, 5 dní v týdnu. V léčbě je nutné pokračovat 4 týdny, poté je nutné přerušení v délce 4 týdnů; celkem jsou nutné 4 tyto cykly.

Relabující/refrakterní akutní promyelocytární leukemie (APL)

Schéma indukční léčby

ARSENIC TRIOXIDE TILLOMED musí být podáván intravenózně ve fixní dávce 0,15 mg/kg/den jednou denně, dokud nedojde ke kompletní remisi (v buněčné hmotě kostní dřene je přítomno méně než 5 % blastů a není prokázána přítomnost leukemických buněk). Pokud ke kompletní remisi nedojde do 50 dnů, dávkování se musí přerušit.

Konsolidační schéma

Konsolidační léčba musí být zahájena 3 až 4 týdny po skončení indukční léčby. ARSENIC TRIOXIDE TILLOMED má být podáván intravenózně v 25 dávkách po 0,15 mg/kg/den, a to pět po sobě jdoucích dnů v týdnu, po nichž následuje dvoudenní pauza; toto schéma se opakuje po dobu pěti týdnů.

Zpoždění dávky, modifikace, nové zahájení

Léčba přípravkem ARSENIC TRIOXIDE TILLOMED se musí dočasně přerušit před koncem léčebného cyklu kdykoliv, jakmile je zpozorován třetí nebo vyšší stupeň toxicity podle Obecných kritérií toxicity Národního ústavu pro rakovinu (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*) a pokud se předpokládá, že tato toxicita může souviset s léčbou přípravkem ARSENIC TRIOXIDE TILLOMED. U pacientů, u nichž se objeví tyto nežádoucí účinky, které jsou považovány za související s přípravkem ARSENIC TRIOXIDE TILLOMED, lze pokračovat v léčbě teprve po vyřešení toxické příhody nebo až se abnormalita, jež byla příčinou přerušení léčby, navrátí do výchozí hodnoty. V takovýchto případech musí být léčba obnovena v dávce, která představuje 50 % předchozí denní dávky. Pokud do sedmi dnů od obnovení léčby ve snížené dávce nedojde k opakování toxické příhody, lze denní dávku zvýšit zpět na 100 % původní dávky. Pacienti, u kterých dojde k opakovanému výskytu toxicity, musejí být z léčby vyřazeni.

Další informace týkající se EKG, abnormalit elektrolytů a hepatotoxicity viz bod 4.4.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici žádné údaje pro všechny skupiny poruch funkce jater a při léčbě přípravkem ARSENIC TRIOXIDE TILLOMED se mohou projevit hepatotoxické účinky, je třeba dbát opatrnosti při používání přípravku ARSENIC TRIOXIDE TILLOMED u pacientů s poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 4.8).

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici žádné údaje pro všechny skupiny poruch funkce ledvin, je třeba dbát opatrnosti při používání přípravku ARSENIC TRIOXIDE TILLOMED u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost oxidu arsenitého u dětí ve věku do 17 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje pro děti ve věku 5 až 16 let jsou uvedeny v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování. Nejsou dostupné žádné údaje pro děti do 5 let.

Způsob podání

ARSENIC TRIOXIDE TILLOMED musí být podáván intravenózně po dobu jedné až dvou hodin. Délku infuze lze prodloužit až na 4 hodiny, pokud jsou pozorovány vasomotorické reakce. Centrální žilní katétr není nezbytný. Pacienti musí být na počátku léčby hospitalizováni vzhledem k symptomům choroby a k zajištění příslušného monitorování.

Návod k přípravě tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Klinicky nestabilní pacienti s APL jsou zvláště rizikováni a bude nutné u nich častěji sledovat hladiny elektrolytů a glykémii a častěji provádět vyšetření hematologických a renálních parametrů, parametrů koagulace a jaterní testy.

Syndrom aktivace leukocytů (diferenciační syndrom u pacientů s APL)

Celkem 27 % pacientů s relabující/refrakterní APL a léčených oxidem arsenitým hlásilo symptomy podobné syndromu nazývanému RA-akutní promyelocytární leukemie (*retinoic-acid-acute promyelocytic leukaemia*, RA-APL) neboli diferenciační syndrom, pro nějž je typická horečka, dušnost, zvýšení tělesné hmotnosti, pulmonální infiltráty a pleurální nebo perikardiální výpotky, s leukocytózou nebo bez ní. Tento syndrom může způsobit úmrtí. U pacientů s nově diagnostikovanou APL léčených oxidem arsenitým a tretinoinem (ATRA) byl zjištěn diferenciační syndrom v 19 % případů, a to včetně 5 závažných případů. Při prvních známkách, které mohou naznačovat vznik tohoto syndromu (nevysvětlitelná horečka, dyspnoe a/nebo zvýšení tělesné hmotnosti, abnormální nálezy auskultačního vyšetření hrudníku nebo abnormality patrné na rentgenových snímcích), musí být léčba oxidem arsenitým dočasně zastavena a musí se ihned zahájit podávání vysokých dávek steroidů (10 mg dexamethasonu intravenózně dvakrát denně), a to bez ohledu na počet leukocytů; léčba musí pokračovat minimálně po dobu tří dnů nebo déle, dokud známky a symptomy nevymizí. V klinicky opodstatněných/nutných případech se též doporučuje konkomitantní léčba diuretiky. U většiny pacientů není nutné během léčby diferenciačního syndromu APL ukončit podávání oxidu arsenitého trvale. Jakmile dojde k odeznění známek a symptomů, lze znovu zahájit léčbu oxidem arsenitým v dávce, která bude během prvních 7 dnů odpovídat 50 % předchozí dávky. Poté, pokud se předchozí toxicita znovu nezhorší, může být léčba oxidem arsenitým obnovena v plné dávce. V případě, že se symptomy objeví znovu, je nutné dávkování oxidu arsenitého snížit na předchozí dávku. Aby se předešlo vzniku diferenciačního syndromu během indukční léčby, lze u pacientů s APL od 1. dne aplikace oxidu arsenitého až do konce indukční léčby podávat prednison (0,5 mg/kg tělesné hmotnosti denně po celou dobu indukční léčby). Doporučuje se nekombinovat léčbu steroidy s chemoterapií, neboť neexistují žádné zkušenosti s podáváním steroidů a chemoterapie během léčby syndromu aktivace leukocytů vyvolaného přípravkem ARSENIC TRIOXIDE TILLOMED. Zkušenosti získané po uvedení na trh naznačují, že podobný syndrom může nastat u pacientů s jinými typy malignity. Monitorování a léčbu těchto pacientů je třeba provádět postupem popsaným výše.

Abnormality v elektrokardiogramu (EKG)

Oxid arsenitý může způsobit prodloužení QT intervalu a kompletní atrioventrikulární blokádu. Prodloužení QT intervalu může vést k ventrikulární arytmii typu *torsade de pointes*, která může být fatální. Předchozí léčba antracykliny může zvýšit riziko prodloužení QT intervalu. Riziko vzniku *torsade de pointes* souvisí s mírou prodloužení QT intervalu, se souběžným podáváním léčivých přípravků prodlužujících QT interval (jako jsou antiarytmika tříd Ia a III, např.

chinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid), antipsychotik (např. thioridazin), antidepresiv (např. amitriptylin), některých makrolidů (např. erythromycin), některých antihistaminik (např. terfenadin a astemizol), některých chinolonových antibiotik (např. sparfloxacin) a jiných jednotlivých léčivých přípravků, která prodlužují QT interval (např. cisaprid), s anamnézou *torsade de pointes*, s dříve existujícím prodloužením QT intervalu, s kongestivním srdečním selháním, s podáváním diuretik způsobujících úbytek draslíku, amfotericinu B nebo s jinými stavy, které ústí v hypokalemii nebo hypomagnezémii. V klinických studiích prováděných s pacienty s relabujícím/refrakterním onemocněním se u 40 % pacientů léčených oxidem arsenitým objevilo alespoň jednou prodloužení korigovaného QT intervalu (QTc) přesahující 500 ms. Prodloužení QTc intervalu bylo pozorováno v období jeden až pět týdnů po infuzi oxidu arsenitého, s návratem k základní hodnotě do konce osmi týdnů po infuzi oxidu arsenitého. U jednoho pacienta (kterému bylo souběžně podáváno několik léčivých přípravků včetně amfotericinu B) se během indukční léčby relapsu APL oxidem arsenitým objevily asymptomatické *torsade de pointes*. U nově diagnostikované APL vykazovalo při podávání oxidu arsenitého v kombinaci s ATRA (viz bod 4.8) 15,6 % pacientů prodloužení QTc intervalu. U jednoho pacienta s nově diagnostikovanou APL byla indukční léčba ukončena z důvodu závažného prodloužení QTc intervalu a abnormalit elektrolytů v den 3 indukční léčby.

Doporučení pro monitorování EKG a elektrolytů

Před zahájením léčby oxidem arsenitým musí být provedeno 12svodové EKG a musí být vyhodnocena hladina elektrolytů v séru (draslík, vápník a hořčík) a kreatininu; stávající abnormality elektrolytů musejí být upraveny a pokud možno musejí se vysadit léčivé přípravky, které způsobují prodloužení QT intervalu. Srdeční činnost pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QTc intervalu nebo s rizikovými faktory pro *torsade de pointes* má být kontinuálně monitorována (pomocí EKG). Pokud je QTc interval delší než 500 ms, musí být provedena nápravná opatření a QTc interval musí být znovu vyhodnocen sérií EKG; pokud je dostupný, lze si vyžádat radu specialisty, než se zvažuje podání oxidu arsenitého. Během léčby oxidem arsenitým musejí být udržovány koncentrace draslíku nad 4 meq/l a koncentrace hořčíku nad 1,8 mg/dl. Pacienti, u nichž absolutní hodnota QT intervalu přesáhne 500 ms, musejí být znovu vyšetřeni a musí se neprodleně učinit opatření k úpravě souběžných rizikových faktorů, pokud tyto existují, přičemž se musí zvážit rizika a přínosy pokračování nebo ukončení léčby oxidem arsenitým. Pokud dojde k synkopě, zrychlenému nebo nepravidelnému srdečnímu rytmu, pacient musí být hospitalizován a průběžně sledován, musejí být vyhodnoceny elektrolyty v séru a do té doby, než se QTc interval sníží na 460 ms, než se upraví abnormality elektrolytů a než vymizí synkopa a nepravidelný srdeční rytmus, musí být léčba oxidem arsenitým dočasně přerušena. Po zotavení je třeba znovu zahájit léčbu s dávkou, která odpovídá 50 % předchozí denní dávky. Pokud se prodloužení QTc intervalu znovu neprojeví během 7 dnů po obnovení léčby při snížené dávce, lze druhý týden znovu zahájit léčbu oxidem arsenitým v dávce 0,11 mg/kg tělesné hmotnosti a den. Pokud nedojde k prodloužení, lze denní dávku zvýšit zpět na 100 % původní dávky. Údaje o účinku oxidu arsenitého na QTc interval během infuze nejsou k dispozici. Elektrokardiogramy musejí být prováděny během indukce a konsolidace dvakrát týdně; u klinicky nestabilních pacientů pak častěji.

Hepatotoxicita (stupeň 3 nebo vyšší)

Ve skupině pacientů s nově diagnostikovanou APL ohrožených nízkým až středním rizikem se během indukční nebo konsolidační léčby oxidem arsenitým v kombinaci s ATRA (viz bod 4.8) u 63,2 % z nich projeví hepatotoxické účinky stupně 3 nebo 4. Toxické účinky však odezněly po dočasném přerušení podávání oxidu arsenitého, ATRA nebo obou. Léčba oxidem arsenitým musí být ukončena před plánovaným koncem léčby vždy, když se zjistí hepatotoxicita 3. stupně nebo vyšší dle obecných kritérií toxicity Národního ústavu pro rakovinu (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria). Jakmile koncentrace bilirubinu, SGOT (AST) a/nebo alkalické fosfatázy poklesne pod čtyřnásobek normálního horního limitu, má být léčba oxidem arsenitým obnovena v dávce odpovídající 50 % předchozí dávky během prvních 7 dnů. Poté, pokud se předchozí toxicita znovu nezhorší, má

být léčba oxidem arsenitým obnovena v plné dávce. Pokud se hepatotoxicita projeví znovu, musí být léčba oxidem arsenitým trvale ukončena.

Odložení a úprava dávkování

Léčba oxidem arsenitým musí být dočasně přerušena před plánovaným koncem léčby kdykoliv, jakmile je zpozorován třetí nebo vyšší stupeň toxicity dle obecných kritérií toxicity Národního ústavu pro rakovinu (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) a pokud se předpokládá, že tato toxicita může souviset s léčbou oxidem arsenitým (viz bod 4.2).

Laboratorní vyšetření

Hladiny elektrolytů a glykemie, vyšetření hematologických a renálních parametrů, parametrů koagulace a jaterní testy musejí být po dobu indukční fáze prováděny minimálně dvakrát týdně, u klinicky nestabilních pacientů pak častěji a minimálně jednou týdně po dobu konsolidační fáze.

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici žádné údaje pro všechny skupiny poruch funkce ledvin, je doporučeno dbát opatrnosti při používání oxidu arsenitého u pacientů s poruchou funkce ledvin. Zkušenosti u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou dostačující k rozhodnutí, zda je nutná úprava dávkování.

Používání oxidu arsenitého u dialyzovaných pacientů nebylo studováno.

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici žádné údaje pro všechny skupiny poruch funkce jater a při léčbě oxidem arsenitým se mohou projevit hepatotoxické účinky, je doporučeno při používání oxidu arsenitého u pacientů s poruchou funkce jater dbát opatrnosti (viz bod 4.4 o hepatotoxicitě a bod 4.8). Zkušenosti u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou dostačující k rozhodnutí, zda je nutná úprava dávkování.

Starší populace

O použití oxidu arsenitého u starších osob existují jen omezené klinické údaje. U těchto osob je třeba zachovávat opatrnost.

Hyperleukocytóza

Léčba oxidem arsenitým u některých pacientů s relabující/refrakterní APL souvisela s rozvojem hyperleukocytózy ($\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$). Zdálo se, že neexistuje souvislost mezi základní hodnotou počtu leukocytů a rozvojem hyperleukocytózy ani korelace mezi výchozí hodnotou počtu leukocytů a nejvyšší hodnotou počtu leukocytů. Hyperleukocytóza nebyla nikdy léčena dodatečnou chemoterapií a vyřešila se při pokračování v léčbě oxidem arsenitým. Počty leukocytů během konsolidace nebyly tak vysoké jako během indukční léčby a pohybovaly se do $10 \times 10^3/\mu\text{l}$, s výjimkou jednoho pacienta, jehož počet leukocytů během konsolidace činil $22 \times 10^3/\mu\text{l}$. U dvaceti pacientů s relabující/refrakterní APL (50 %) se projevila leukocytóza, ovšem u všech těchto pacientů se počty leukocytů snižovaly nebo se normalizovaly do doby, kdy došlo k remisi kostní dřeně, a cytotoxická chemoterapie ani leukoferéza nebyly potřebné. U 35 ze 74 (47 %) pacientů nově diagnostikovaných s APL a ohrožených nízkým až středním rizikem se během indukční terapie vyvinula leukocytóza (viz bod 4.8). Všechny případy však byly úspěšně léčeny hydroxykarbamidem.

U pacientů s nově diagnostikovanou relabující/refrakterní APL, u kterých se po zahájení léčby vyvine persistentní leukocytóza, se má podávat hydroxykarbamid. S podáváním hydroxykarbamidu v příslušné dávce se má pokračovat, aby byl zachován počet leukocytů $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$, a poté je nutné dávku postupně snižovat.

Tabulka 1 Doporučení pro zahájení léčby hydroxykarbamidem

Počet leukocytů	Hydroxykarbamid
10–50 x 10 ³ /μl	500 mg čtyřikrát denně

> 50 x 10 ³ /μl	1000 mg čtyřikrát denně
----------------------------	-------------------------

Vznik druhotných primárních malignit

Léčivá látka, oxid arsenitý, je lidský kancerogen. Sledujte, zda u pacientů nevznikají druhotné primární malignity.

Encefalopatie

Při léčbě oxidem arsenitým byly hlášeny případy encefalopatie. U pacientů s deficitem vitamínu B1 byla po léčbě oxidem arsenitým hlášena Wernickeova encefalopatie. Po zahájení podávání oxidu arsenitého je třeba pečlivě sledovat, zda se u pacientů s rizikem vzniku nedostatku vitamínu B1 neprojeví známky a symptomy encefalopatie. Některé případy se upravily po podání vitamínu B1.

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyla prováděna žádná formální posouzení farmakokinetických interakcí mezi oxidem arsenitým a jinými léčivými přípravky.

Léčivé přípravky, o nichž je známo, že způsobují prodloužení QT/QTc intervalu, hypokalemii nebo hypomagnezemií

Prodloužení QT/QTc intervalu se během léčby oxidem arsenitým očekává, hlášeny byly také *torsade de pointes* a kompletní srdeční blokáda. U pacientů, kteří užívají nebo užívali léčivé přípravky, o nichž je známo, že způsobují hypokalemii nebo hypomagnezemií, jako jsou diuretika nebo amfotericin B, může být riziko *torsade de pointes* vyšší. Doporučuje se zvýšená opatrnost, pokud se oxid arsenitý podává společně s jinými léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodloužují QT/QTc interval, jako jsou makrolidová antibiotika či antipsychotikum thioridazin, nebo s léčivými přípravky, o nichž je známo, že způsobují hypokalemii nebo hypomagnezemií. Další informace o léčivých látkách způsobujících prodloužení QT intervalu jsou uvedeny v bodu 4.4.

Léčivé přípravky, o nichž je známo, že mají hepatotoxické účinky

Při léčbě oxidem arsenitým se mohou projevit hepatotoxické účinky, a proto je třeba dbát opatrnosti při používání oxidu arsenitého společně s léčivými přípravky, o nichž je známo, že mají hepatotoxické účinky (viz bod 4.4 a 4.8).

Další přípravky k léčbě leukemie

Vliv oxidu arsenitého na účinnost jiných přípravků k léčbě leukemie není znám.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Vzhledem k riziku genotoxicity látek s obsahem arsenu (viz bod 5.3) musí ženy ve fertilním věku během léčby oxidem arsenitým a po dobu 6 měsíců po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci.

Muži mají používat účinnou antikoncepci a musí být poučeni, že během léčby přípravkem ARSENIC TRIOXIDE TILLOMED a po dobu 3 měsíců po jejím ukončení nesmí počít dítě.

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly, že oxid arsenitý má embryotoxické a teratogenní účinky (viz bod 5.3). Nejsou k dispozici žádné studie u těhotných žen užívajících oxid arsenitý.

Pokud je tento léčivý přípravek užíván během těhotenství nebo pokud pacientka během jeho užívání otěhotní, musí být informována o možném poškození plodu.

Kojení

Arsen se vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možným závažným nežádoucím účinkům oxidu arsenitého u kojených dětí, musí být kojení přerušeno před podáváním a v průběhu léčby a po dobu dvou týdnů po poslední dávce.

Fertilita

S oxidem arsenitým nebyly provedeny žádné klinické ani neklinické studie fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Oxid arsenitý nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Související nežádoucí účinky dle CTC stupně 3 a 4 se v klinických studiích vyskytly u 37 % pacientů s refrakterní/relabující APL. Nejčastěji hlášené reakce byly: hyperglykemie, hypokalemie, neutropenie a zvýšené hodnoty alaninaminotransferázy (ALT). Leukocytóza se vyskytla u 50 % pacientů s refrakterní/relabující APL; byla stanovena na základě hematologického vyšetření.

Závažné nežádoucí účinky byly u populace s refrakterní/relabující APL časté (1 - 10 %) a nikoliv neočekávané. Tyto závažné nežádoucí účinky přičítané oxidu arsenitému zahrnovaly diferenciací syndrom (3), leukocytózu (3), prodloužený QT interval (4, včetně 1 *torsade de pointes*), atriální fibrilaci/síňový flutter (1), hyperglykémii (2) a řadu různých závažných nežádoucích účinků souvisejících s krvácením, infekcemi, bolestmi, průjmami a nauzeou.

Nežádoucí příhody vyžadující naléhavou léčbu měly u pacientů s refrakterní/relabující APL obecně tendenci v průběhu času ustupovat možná díky zmírnění základního onemocnění. Pacienti měli tendenci snášet konsolidaci a udržovací léčbu s nižší toxicitou než během indukce. To je pravděpodobně dáno nárůstem nežádoucích příhod vlivem nezvládnutého chorobného procesu na počátku léčby a vlivem velkého množství souběžně podávaných léčivých přípravků potřebných pro zvládnutí symptomů a morbiditu.

Ve fázi 3 multicentrické, noninferiorní studie srovnávající kombinaci tretinoinu (ATRA) a chemoterapie s kombinací ATRA a oxidu arsenitého u nově diagnostikovaných pacientů s APL s nízkým až středním rizikem (studie APL0406; viz také bod 5.1) byly pozorovány závažné nežádoucí účinky včetně jaterní toxicity, trombocytopenie, neutropenie a prodloužení QTc intervalu u pacientů léčených oxidem arsenitým.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny ve studii APL0406 u nově diagnostikovaných pacientů a v klinických studiích a/nebo postmarketingovém sledování u pacientů s relabující/refrakterní APL. Nežádoucí účinky jsou řazeny v tabulce 2 dle databáze MedDRA s preferencí termínů podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu během klinických studií s oxidem arsenitým u 52 pacientů s refrakterní/relabující APL. Frekvence je definována následovně: (velmi časté $\geq 1/10$), (časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$), (méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2

	Všechny stupně	Stupně ≥ 3
Infekce a infestace		
Herpes zoster	Časté	Není známo
Sepse	Není známo	Není známo
Pneumonie	Není známo	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému		
Febrilní neutropenie	Časté	Časté
Leukocytóza	Časté	Časté
Neutropenie	Časté	Časté
Pancytopenie	Časté	Časté
Trombocytopenie	Časté	Časté
Anémie	Časté	Není známo
Leukopenie	Není známo	Není známo
Lymfopenie	Není známo	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy		
Hyperglykemie	Velmi časté	Velmi časté
Hypokalemie	Velmi časté	Velmi časté
Hypomagnesemie	Velmi časté	Časté
Hypernatremie	Časté	Časté
Ketoacidóza	Časté	Časté
Hypermagnezemie	Časté	Není známo
Dehydratace	Není známo	Není známo
Retence tekutin	Není známo	Není známo
Psychiatrické poruchy		
Stav zmatenosti	Není známo	Není známo
Poruchy nervového systému		
Parestezie	Velmi časté	Časté
Závrať	Velmi časté	Není známo
Bolest hlavy	Velmi časté	Není známo
Konvulze	Časté	Není známo
Encefalopatie, Wernickeova encefalopatie	Není známo	Není známo
Poruchy oka		
Rozmazané vidění	Časté	Není známo
Srdeční poruchy		

Tachykardie	Velmi časté	Časté
Perikardialní výpotek	Časté	Časté
Ventrikulární extrasystoly	Časté	Není známo
Srdeční selhání	Není známo	Není známo
Ventrikulární tachykardie	Není známo	Není známo
Cévní poruchy		
Vaskulitida	Časté	Časté
Hypotenze	Časté	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Diferenciační syndrom	Velmi časté	Velmi časté
Dyspnoe	Velmi časté	Časté
Hypoxie	Časté	Časté
Pleurální výpotek	Časté	Časté
Pleurální bolest	Časté	Časté
Plicní alveolární hemoragie	Časté	Časté
Pneumonitida	Není známo	Není známo
Gastrointestinální poruchy		
Průjem	Velmi časté	Časté
Zvracení	Velmi časté	Není známo
Nauzea	Velmi časté	Není známo
Abdominální bolest	Časté	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň		
Pruritus	Velmi časté	Není známo
Vyrážka	Velmi časté	Není známo
Erytém	Časté	Časté
Edém obličeje	Časté	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		
Myalgie	Velmi časté	Časté
Artralgie	Časté	Časté
Bolest kostí	Časté	Časté
Poruchy ledvin a močových cest		
Renální selhání	Časté	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Pyrexie	Velmi časté	Časté
Bolest	Velmi časté	Časté
Únava	Velmi časté	Není známo

Edém	Velmi časté	Není známo
Bolest na hrudi	Časté	Časté
Zimnice	Časté	Není známo
Vyšetření		
Zvýšení alaninaminotransferázy	Velmi časté	Časté
Zvýšení aspartátaminotransferázy	Velmi časté	Časté
Prodloužení QT intervalu na EKG	Velmi časté	Časté
Hyperbilirubinemie	Časté	Časté
Zvýšení kreatininu v krvi	Časté	Není známo
Zvýšení tělesné hmotnosti	Časté	Není známo
Zvýšení gamaglutamyltransferázy*	Není známo*	Není známo*

* Ve studii CALGB C9710 bylo zvýšení GGT stupně ≥ 3 hlášeno u 2 pacientů z 200, kterým byly podány konsolidační cykly oxidu arsenitého (cyklus 1 a cyklus 2) a u žádného v kontrolním rameni.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Diferenciační syndrom

Během léčby oxidem arsenitým mělo 14 z 52 pacientů ve studiích APL s relabujícími pacienty jeden nebo více symptomů diferenciačního syndromu, pro nějž je typická horečka, dyspnoe, zvýšení tělesné hmotnosti, plicní infiltráty a pleurální nebo perikardiální výpotky s leukocytózou nebo bez ní (viz bod 4.4). Celkem 27 pacientů mělo během indukce leukocytózu (počet leukocytů $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$), u čtyř z nich hodnoty přesahovaly $100\,000/\mu\text{l}$. Výchozí hodnota počtu leukocytů nekorelovala s rozvojem leukocytózy ve studii a počty leukocytů během konsolidační léčby nebyly tak vysoké jako v průběhu indukce. V těchto studiích nebyla leukocytóza léčena chemoterapeutiky. Léčivé přípravky, které se používají pro snížení počtu leukocytů, jsou často příčinou exacerbace toxicit souvisejících s leukocytózou, přičemž žádný standardní postup se neukázal jako účinný. Jeden pacient léčený v rámci programu zvláštní léčby z humanitních důvodů zemřel na cévní mozkovou příhodu v důsledku leukocytózy, která následovala po léčbě chemoterapeutiky ke snížení počtu leukocytů. Doporučeným postupem je pozorování s intervencí jen ve vybraných případech.

V pivotních studiích s relabujícími pacienty byla mortalita, jejíž příčinou bylo krvácení z důvodu diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC, disseminated intravascular coagulation), velmi častá ($> 10\%$), což odpovídá mortalitě v rané fázi tak, jak je uváděna v literatuře.

U pacientů s nově diagnostikovanou APL ohrožených nízkým až středním rizikem byl zjištěn diferenciační syndrom v 19 % případů, a to včetně 5 těžkých případů.

Zkušenosti získané po uvedení přípravku na trh ukazují, že diferenciační syndrom, podobně jako syndrom kyseliny retinové, byl hlášen rovněž při léčbě jiných malignit, a ne pouze při léčbě APL oxidem arsenitým.

Prodloužení QT intervalu

Oxid arsenitý může vyvolat prodloužení QT intervalu (viz bod 4.4). Prodloužení QT intervalu může vést k ventrikulární arytmií typu *torsade de pointes*, která může být fatální. Riziko vzniku *torsade de pointes* souvisí s mírou prodloužení QT intervalu, se souběžným

podáváním léčivých přípravků, které prodlužují QT interval, s anamnézou *torsade de pointes*, s dříve existujícím prodloužením QT intervalu, s kongestivním srdečním selháním, s podáváním diuretik způsobujících úbytek draslíku nebo s jinými stavy, které ústí v hypokalemii nebo hypomagnezemií. Jedna pacientka (které bylo souběžně podáváno několik léčivých přípravků, včetně amfotericinu B) měla asymptomatické *torsade de pointes* během indukční léčby relabující APL oxidem arsenitým. Do konsolidace přešla bez dalšího průkazu prodloužení QT intervalu.

U pacientů s nově diagnostikovanou APL ohrožených nízkým až středním rizikem bylo zjištěno prodloužení QTc intervalu v 15,6 % případů. U jednoho pacienta byla 3. den ukončena indukční léčba z důvodu závažného prodloužení QTc intervalu a abnormalit elektrolytů.

Periferní neuropatie

Periferní neuropatie, pro niž je typická parestezie/dysestezie, je častým a dobře známým účinkem přítomnosti arsenu v životním prostředí. Pouze dva pacienti s relabující/refrakterní APL předčasně ukončili léčbu kvůli tomuto nežádoucímu účinku a jednomu z nich byl podáván oxid arsenitý dodatečně podle následného protokolu. U 44 % pacientů s relabující/refrakterní APL se objevily symptomy, které lze spojovat s neuropatií; většinou byly lehké až středně těžké a po ukončení léčby oxidem arsenitým byly reverzibilní.

Hepatotoxicita (stupně 3-4)

U 63,2 % pacientů s nově diagnostikovanou APL ohrožených nízkým až středním rizikem se během indukční nebo konsolidační léčby oxidem arsenitým v kombinaci s ATRA vyskytly hepatotoxické účinky stupně 3 nebo 4. Toxické účinky však odezněly při dočasném přerušení podávání oxidu arsenitého, ATRA nebo obou (viz bod 4.4).

Hematologická a gastrointestinální toxicita

U pacientů s nově diagnostikovanou APL ohrožených nízkým až středním rizikem se projevila gastrointestinální toxicita, neutropenie stupně 3-4 a trombocytopenie stupně 3 nebo 4, tyto stavy však byly 2,2krát méně časté u pacientů léčených oxidem arsenitým v kombinaci s ATRA ve srovnání s pacienty léčenými ATRA v kombinaci s chemoterapií.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím: webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

email: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Pokud se objeví symptomy, které ukazují na závažnou akutní otravu arsenem (např. konvulze, svalová slabost a zmatenost), musí se oxid arsenitý okamžitě vysadit a lze zvážit možnost chelatační léčby penicilaminem v dávce ≤ 1 g za den. Pro určení délky léčby penicilaminem je třeba vzít v úvahu laboratorní hodnoty arsenu v moči. Pro pacienty, kteří nemohou užívat perorální léčivé přípravky, lze zvážit použití dimerkaprolu v dávce 3 mg/kg podávaného intramuskulárně každé čtyři hodiny, dokud neodezní veškerá toxicita, která pacienta bezprostředně ohrožuje na životě. Poté je možné podávat penicilamin v dávce ≤ 1 g denně. V případě koagulopatie se doporučuje perorálně podávat chelatační činidlo kyselinu dimerkaptojantarovou, sukčimer (DCI) v dávce 10 mg/kg nebo 350 mg/m² každých osm

hodin po dobu pěti dnů a potom každých 12 hodin po dobu dvou týdnů. Pro pacienty se závažným akutním předávkováním arzenem je třeba zvážit možnost použití dialýzy.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná cytostatika, ATC kód: L01XX27

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku oxidu arsenitého není zcela znám. Oxid arsenitý vyvolává změny v morfologii a fragmentaci deoxyribonukleové kyseliny (DNA), což je typické pro apoptózu buněk humánní promyelocytární leukemie NB4 *in vitro*. Oxid arsenitý dále způsobuje poškození nebo degradaci fúzního proteinu promyelocytární leukemie/alfa receptoru kyseliny retinové (*promyelocytic leukaemia/retinoic acid receptor-alpha*, PML/RAR alfa).

Klinická účinnost a bezpečnost

Nově diagnostikovaní pacienti s APL, kteří nejsou ohroženi vysokým rizikem

Oxid arsenitý byl studován u 77 nově diagnostikovaných pacientů s APL ohrožených nízkým až středním rizikem v kontrolované, randomizované, noninferiorní klinické studii fáze 3, která srovnávala účinnost a bezpečnost oxidu arsenitého v kombinaci s tretinoinem (ATRA) s účinností a bezpečností ATRA v kombinaci s chemoterapií (např. idarubicin a mitoxantron) (studie APL0406). Do studie byli zařazeni pacienti s nově diagnostikovanou APL potvrzenou přítomností t(15; 17), PML/RAR alfa metodou RT-PCR (*reverse transcriptase - polymerase chain reaction*) či mikrogranulární distribucí PML v buněčném jádře v leukemických buňkách. K dispozici nejsou žádné údaje o pacientech s variantními translokacemi, jako je t(11;17) (*promyelocytic leukemia zinc finger-retinoic acid receptor alpha*, PLZF/RAR α). Ze studie byli vyloučeni pacienti s významnými arytmiemi, abnormalitami EKG (vrozený syndrom dlouhého QT intervalu, významná ventrikulární či atriální tachyarytmie v současnosti nebo v anamnéze, klinicky významná klidová bradykardie (< 50 úderů za minutu), interval QTc > 450 ms při screeningovém EKG, blokáda pravého raménka plus levý přední hemiblok, bifascikulární blok) nebo neuropatií. Pacienti v léčebné skupině s použitím kombinace ATRA a oxidu arsenitého obdrželi perorálně ATRA v dávce 45 mg/m² denně a intravenózně oxid arsenitý v dávce 0,15 mg/kg denně do dosažení kompletní remise. Během konsolidace byla ATRA podávána ve stejné dávce po dobu 2 týdnů s přerušáním v délce 2 týdny, celkem v 7 cyklech. Oxid arsenitý byl aplikován ve stejné dávce 5 dnů v týdnu po 4 týdny s přerušáním v délce 4 týdnů, a to celkem ve 4 cyklech. Pacienti v léčebné skupině s použitím kombinace ATRA a chemoterapie obdrželi intravenózně idarubicin v dávce 12 mg/m² ve dny 2, 4, 6 a 8 a perorálně ATRA v dávce 45 mg/m² denně až do dosažení kompletní remise. Během konsolidace byl pacientům podáván idarubicin v dávce 5 mg/m² ve dny 1 až 4 a ATRA v dávce 45 mg/m² denně po dobu 15 dnů. Poté jim byl intravenózně aplikován mitoxantron v dávce 10 mg/m² ve dny 1 až 5 a znovu ATRA v dávce 45 mg/m² denně po dobu 15 dnů, a nakonec jednorázová dávka idarubicinu 12 mg/m² a ATRA v dávce 45 mg/m² denně po dobu 15 dnů. Každý cyklus konsolidace byl zahájen při hematologickém zotavení z předchozího cyklu, definovaném jako absolutní počet neutrofilů > 1,5×10⁹/l a trombocytů > 100×10⁹/l. Pacienti v léčebné skupině ATRA+chemoterapie též podstoupili udržovací léčbu po dobu až 2 let, která sestávala z perorálně podávaného merkaptopurinu v dávce 50 mg/m² denně, intramuskulárně podávaného methotrexátu v dávce 15 mg/m² týdně a ATRA v dávce 45 mg/m² denně pod dobu 15 dnů jednou za 3 měsíce.

Klíčové výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 3 níže:

Tabulka 3

Cílový parametr	ATRA + oxid arsenitý (n = 77) [%]	ATRA + chemoterapie (n = 79) [%]	Interval spolehlivosti (CI)	P- hodnota
2letá doba přežití bez příhod (EFS)	97	86	95 % CI pro rozdíl, 2-22 procentních bodů	p < 0,001 pro noninferioritu p = 0,02 pro superioritu ATRA+ oxid arsenitý
Kompletní hematologická remise (HCR)	100	95		p = 0,12
2letá doba celkového přežití (OS)	99	91		p = 0,02
2letá doba přežití bez nemoci (DFS)	97	90		p = 0,11
2letá kumulativní incidence relapsu (CIR)	1	6		p = 0,24

APL = akutní promyelocytární leukemie; ATRA = kyselina all-transretinová

Relabující/refraktérní APL

Oxid arsenitý byl studován u 52 pacientů s APL, kteří byli předtím léčeni antracyklinem a retinoidy, a to ve dvou otevřených, jednoramenných nekomparativních studiích. V jednom případě se jednalo o klinickou studii jednoho zkoušejícího (n = 12) a v druhém případě o multicentrickou studii, která se konala v devíti institucích (n = 40). Pacienti v první studii dostávali střední dávku oxidu arsenitého 0,16 mg/kg/den (rozmezí od 0,06 do 0,20 mg/kg/den) a pacienti zařazení do multicentrické studie dostávali fixní dávku 0,15 mg/kg/den. Oxid arsenitý byl podáván intravenózně po dobu jedné až dvou hodin až do doby, kdy byla kostní dřevina bez leukemických buněk, maximálně však po dobu 60 dní. Pacienti s kompletní remisí dostali v rámci konsolidační léčby oxidem arsenitým dalších 25 dávek v pětítýdenním období. Konsolidační léčba byla zahájena 6 týdnů (rozmezí 3 - 8) po indukci ve studii konané v rámci jedné instituce a 4 týdny (rozmezí 3 - 6) po indukci v multicentrické studii. Kompletní remise byla definována jako absence viditelných leukemických buněk v kostní dřevině a periferní obnova trombocytů a leukocytů.

Pacienti v jednocentrické studii relabovali po 1 – 6 předchozích léčebných režimech a dva pacienti relabovali po transplantaci kmenových buněk. Pacienti v multicentrické studii relabovali po 1 – 4 předchozích léčebných režimech a 5 pacientů relabovalo po transplantaci kmenových buněk.

Střední věk v jednocentrické studii činil 33 let (věkové rozmezí 9 až 75 let). Střední věk v multicentrické studii činil 40 let (věkové rozmezí 5 až 73 let).

Přehled výsledků je uveden v následující tabulce 4.

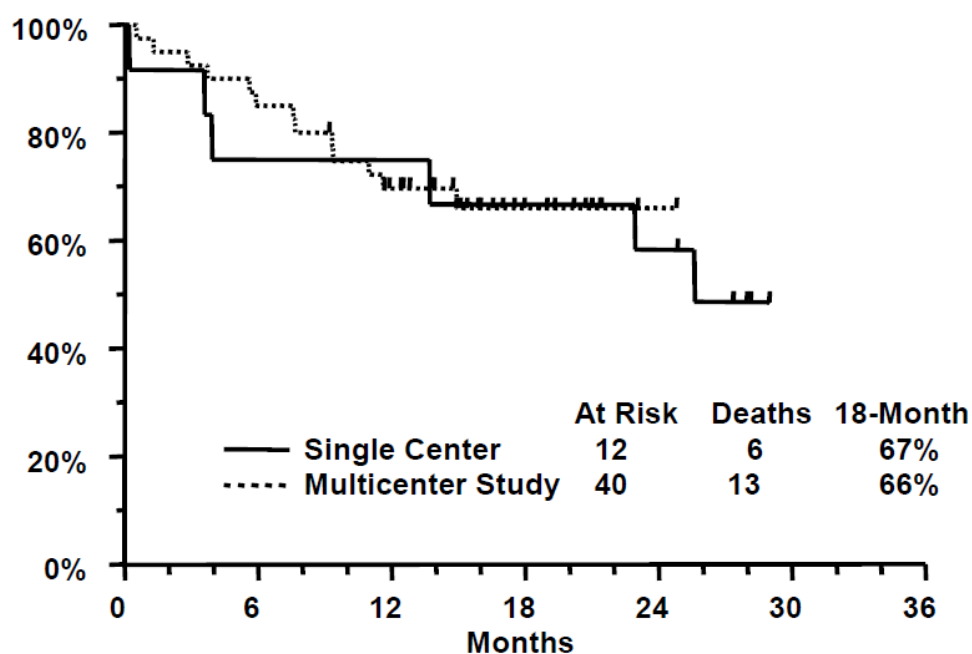
Tabulka 4

	Jednocentrická studie n=12	Multicentrická studie n=40

Dávka oxidu arsenitého v mg/kg/den (medián, rozmezí)	0,16 (0,06 – 0,20)	0,15
Kompletní remise	11 (92 %)	34 (85 %)
Doba, než došlo k remisi kostní dřeně (medián)	32 dní	35 dní
Doba, než došlo ke kompletní remisi (medián)	54 dní	59 dní
Přežití po 18 měsících	67 %	66 %

Do jednocentrické studie byli zařazeni dva pediatričtí pacienti (do 18 let), u obou došlo ke kompletní remisi. Do multicentrické studie bylo zařazeno pět pediatrických pacientů (do 18 let), u tří z nich došlo ke kompletní remisi. Nebyly léčeny žádné děti ve věku do pěti let.

V rámci následné léčby po konsolidaci dostávalo sedm pacientů v jednocentrické studii a 18 pacientů v multicentrické studii další udržovací léčbu oxidem arsenitým. Tři pacienti z jednocentrické studie a 15 pacientů z multicentrické studie podstoupili po ukončení léčby oxidem arsenitým transplantaci kmenových buněk. Kaplanův-Meierův medián trvání kompletní remise v jednocentrické studii činil 14 měsíců, v multicentrické studii jej nebylo dosaženo. Při poslední kontrole žilo šest z 12 pacientů z jednocentrické studie, střední doba následné péče představovala 28 měsíců (rozmezí 25 až 29). V multicentrické studii žilo 27 pacientů ze 40 se střední dobou následné péče 16 měsíců (rozmezí 9 až 25). Kaplanovy-Meierovy odhady přežití po 18 měsících u obou studií jsou uvedeny níže.



Legenda: Single center – Jediné místo hodnocení
 Multicenter Study – Multicentrická studie

At risk – Rizikových

Deaths – Úmrtí

18-month – 18 měsíců

Months – Měsíce

Cytogenetické potvrzení konverze k normálnímu genotypu a detekce konverze PML/RAR α k normálu pomocí polymerázové řetězové reakce spojené s reverzní transkripcí (RT-PCR) jsou uvedeny v tabulce 5 níže.

Cytogenetika po léčbě oxidem arsenitým

Tabulka 5

	Jednocentrická pilotní studie n s kompletní remisí = 11	Multicentrická studie n s kompletní remisí = 34
Konvenční cytogenetika [t(15;17)]		
Nepřítomna	8 (73 %)	31 (91 %)
Přítomna	1 (9 %)	0 %
Nehodnotitelná	2 (18 %)	3 (9 %)
RT-PCR u PML/ RAR α		
Negativní	8 (73 %)	27 (79 %)
Pozitivní	3 (27 %)	4 (12 %)
Nehodnotitelné	0	3 (9 %)

Odpovědi byly patrné ve všech zkoumaných věkových skupinách pohybujících se od 6 do 75 let. Míra odpovědi byla u obou pohlaví obdobná. Zkušenosti s účinky oxidu arsenitého na variantní APL obsahující chromozomální translokace t(11;17) a t(5;17) neexistují.

Pediatrická populace

Zkušenosti u dětí jsou limitované. Ze 7 pacientů do 18 let (rozmezí 5 do 16 let) léčených oxidem arsenitým v doporučené dávce 0,15 mg/kg/den dosáhlo kompletní odpovědi 5 pacientů (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Anorganická lyofilizovaná forma oxidu arsenitého při vložení do roztoku okamžitě tvoří kyselinu arsenitou (As^{III}) jako produkt hydrolyzy. As^{III} je farmakologicky aktivní forma oxidu arsenitého.

Distribuce

Distribuční objem (V_d) pro As^{III} je velký (> 400 l) a indikuje tak značnou distribuci do tkání se zanedbatelnými proteinovými vazbami. V_d je také závislý na hmotnosti, narůstá s nárůstem tělesné hmotnosti. Všechny arsen se ukládá hlavně v játrech, ledvinách a srdci. V menší míře pak v plicích, vlasech a nehtech.

Biotransformace

Metabolismus oxidu arsenitého zahrnuje oxidaci kyseliny arsenité, aktivní formy oxidu arsenitého, na kyselinu arseničnou (As^V) stejně jako oxidativní metylaci na kyselinu methylarseničnou (MMA^V) a kyselinu dimethylarseničnou (DMA^V), methyltransferázami, především v játrech. Pětimocné metabolity, MMA^V a DMA^V , se objevují v plazmě pomalu (přibližně 10-24 hodin po prvním podání oxidu arsenitého), ale vzhledem jejich delšímu poločasů se více kumulují po opakovaném podávání než As^{III} . Rozsah kumulace těchto metabolitů je závislý na dávkovacím režimu. Přibližná kumulace po opakovaném podávání se pohybuje od 1,4- do 8násobku v porovnání s jednorázovým podáním. Hladina As^V v plazmě je relativně nízká.

Enzymatické studie *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy prokázaly, že oxid arsenitý nevykazuje inhibiční působení na substrát hlavních enzymů cytochromu P450, jako je 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Nepředpokládá se, že léčivé přípravky, které jsou substráty pro tyto enzymy P450, interagují s oxidem arsenitým.

Eliminace

Přibližně 15 % podané dávky oxidu arsenitého je vyloučeno močí v nezměněné formě jako As^{III} . Metylované metabolity As^{III} (MMA^V , DMA^V) jsou vylučovány primárně močí. Plazmatická koncentrace As^{III} se snižuje z nejvyšších plazmatických koncentrací dvoufázově s průměrným terminálním eliminačním poločasem 10-14 hodin. Celková clearance As^{III} v rozmezí jednotlivých dávek od 7 do 32 mg (podáváno 0,15 mg/kg) je 49 l/h a renální clearance je 9 l/h. Clearance není závislá na tělesné hmotnosti člověka nebo na podané dávce pro studované dávkovací rozmezí. Očekávané průměrné terminální eliminační poločasy metabolitů MMA^V a DMA^V jsou 32 hodin a 70 hodin (v tomto pořadí).

Porucha funkce ledvin

Plazmatická clearance As^{III} nebyla změněna u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50-80 ml/min) nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30-49 ml/min). Plazmatická clearance As^{III} u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu menší než 30 ml/min) byla o 40 % nižší v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (viz bod 4.4).

Systémová expozice MMA^V a DMA^V má sklon k tomu být větší u pacientů s poruchou funkce ledvin; klinický následek není známý, ale nebyla zaznamenána žádná zvýšená toxicita.

Porucha funkce jater

Farmakokinetické údaje u pacientů s hepatocelulárním karcinomem, kteří mají lehkou až středně těžkou poruchu funkce jater, indikují, že As^{III} nebo As^V se nekumulují po infuzích podávaných dvakrát týdně. Nebyla pozorována žádná jasná tendence ke zvýšení systémové expozice As^{III}, As^V, MMA^V nebo DMA^V se snižujícím se stupněm jaterní funkce, jak bylo stanoveno pomocí na dávce normalizované AUC.

Linearita/nelinearita

V celém rozsahu jednorázových dávek od 7 do 32 mg (podáváno 0,15 mg/kg) se systémová expozice (AUC) zdá být lineární. Pokles z nejvyšších koncentrací As^{III} v plazmě probíhá dvoufázovým způsobem a je charakterizován úvodní rychlou distribuční fází, která je následována pomalejší terminální eliminační fází. Po podávání 0,15 mg/kg denně (n=6) nebo dvakrát týdně (n=3) byla v porovnání s jednorázovou infuzí pozorována přibližně dvojnásobná kumulace As^{III}. Tato kumulace byla mírně vyšší, než se očekávalo na základě výsledků jednorázového podání.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Omezené údaje ze studií reprodukční toxicity oxidu arsenitého na zvířatech poukazují na embryotoxicitu a teratogenitu (defekty nervové trubice, anoftalmie a mikroftalmie) při podávání dávek 1 – 10násobných oproti doporučené klinické dávce (mg/m²). Studie fertility nebyly u oxidu arsenitého prováděny. Sloučeniny arsenu vyvolávají chromozomální aberace a morfologické změny savčích buněk *in vitro* a *in vivo*. Nebyly uskutečněny žádné formální studie kancerogenity oxidu arsenitého. Oxid arsenitý i jiné anorganické sloučeniny arsenu jsou ovšem známy jako lidské kancerogeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxid sodný
Kyselina chlorovodíková
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

ARSENIC TRIOXIDE TILLOMED 2 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2 roky

Po naředění v intravenózních roztocích je ARSENIC TRIOXIDE TILLOMED chemicky a fyzikálně stabilní po dobu 48 hodin při teplotě 15–30 °C a 96 hodin při uchování v chladničce (2–8 °C).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a obvykle tato doba nemá být delší než 24 hodin při 2 – 8°C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

ARSENIC TRIOXIDE TILLOMED 2 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok je čirý bezbarvý 6ml koncentrát naplněný do čiré injekční lahvičky ze skla třídy I s tmavě šedou teflonovou laminovanou chlorbutylovou pryžovou zátkou a bílým MT odtrhovacím uzávěrem. Naplněné injekční lahvičky jsou označeny štítkem a uzavřeny smršťovacími návleky na bázi plastu a jsou dostupné v baleních po 1 a 10 injekčních lahvičkách.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Jak se ARSENIC TRIOXIDE TILLOMED připravuje

Po celou dobu manipulace s přípravkem ARSENIC TRIOXIDE TILLOMED se musí přísně dodržovat aseptický postup, neboť není přítomna žádná konzervační látka.

ARSENIC TRIOXIDE TILLOMED se musí naředit 100 až 250 ml injekčního roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%) nebo injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), a to bezprostředně po vynětí z injekční lahvičky.

ARSENIC TRIOXIDE TILLOMED nesmí být mísen ani souběžně podáván v jedné intravenózní soupravě s jinými léčivými přípravky.

Naředený roztok musí být čirý a bezbarvý. Veškeré parenterální roztoky musejí být před podáním vizuálně zkontrolovány, zda neobsahují částice či nežádoucí zbarvení. Pokud roztok obsahuje cizorodé částice, nepoužívejte jej.

Správný postup likvidace

Přípravek ARSENIC TRIOXIDE TILLOMED je určen pouze k jednorázovému použití a jakékoliv nepoužité zbytky v jednotlivých injekčních lahvičkách musejí být vhodným způsobem zlikvidovány. Neuchovávejte žádné zbytky pro pozdější podání.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek, jakýkoliv materiál, který přišel do kontaktu s přípravkem, nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Tillomed Malta Limited
Tower Business Centre 2nd floor,
Tower Street, SWATAR
Birkirkara, BKR4013, Malta

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/177/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 12. 2025

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 12. 2025