

## 1. NÁZOV LIEKU

Arsenic trioxide medac 1 mg/ml infúzny koncentrát

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml koncentráta obsahuje 1 mg oxidu arzenitého.

Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 10 mg oxidu arzenitého.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Sterilný, číry, bezfarebný, vodný roztok bez častíc. pH roztoku je 6,0-8,0.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Arsenic trioxide medac je indikovaný na indukciu remisie a konsolidáciu dospelým pacientom s:

- novodiagnostikovanou akútnou promyelocytovou leukémiou (APL) s nízkym až stredne vysokým rizikom (počet leukocytov,  $\leq 10 \times 10^9/\mu\text{l}$ ) v kombinácii s kyselinou all-*trans*-retinovou (ATRA)
- relapsujúcou/refraktérnou APL (predchádzajúca liečba má zahŕňať retinoidy a chemoterapiu) charakterizovanou prítomnosťou translokácie t(15;17) a/alebo prítomnosťou génu promyelocytovej leukémie/alfa-receptoru kyseliny retinovej (PML/RAR $\alpha$ ).

Pomer odpovedí iných podtypov akútnej myelogénnej leukémie na oxid arzenitý sa neskúmal.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Arsenic trioxide medac sa musí podávať pod dohľadom lekára so skúsenosťami v manažmente akútnych leukémií a musia sa dodržať špeciálne postupy sledovania, opísané v časti 4.4.

#### Dávkovanie

Rovnaká dávka sa odporúča pre dospelých a starších pacientov.

#### Novodiagnostikovaná APL s nízkym až stredne vysokým rizikom

##### *Režim indukčnej terapie*

Arsenic trioxide medac sa musí podávať intravenózne v dávke 0,15 mg/kg/deň, podávanej denne, až kým sa nedosiahne úplná remisia (*Complete Remission*, CR). Ak CR nenastúpi do 60. dňa, podávanie sa musí ukončiť.

##### *Režim konsolidácie*

Arsenic trioxide medac sa musí podávať intravenózne v dávke 0,15 mg/kg/deň, 5 dní v týždni. Liečba má pokračovať so striedaním 4 týždňov s liečbou a 4 týždňov bez liečby, počas celkovo 4 cyklov.

## Relapsujúca/refraktérna APL

### *Režim indukčnej terapie*

Arsenic trioxide medac sa musí podávať intravenózne s fixnou dávkou 0,15 mg/kg/deň, podávanou denne, až kým sa nedosiahne CR (v bunkách kostnej drene je prítomných menej ako 5 % blastov, bez znakov leukemických buniek). Ak CR nenastúpi do 50. dňa, podávanie sa musí ukončiť.

### *Režim konsolidácie*

Konsolidačná terapia sa musí začať 3 až 4 týždne po dokončení indukčnej terapie. Arsenic trioxide medac sa podáva intravenózne v dávke 0,15 mg/kg/deň v 25 dávkach podávaných 5 dní v týždni, nasledovaných dvojdňovým prerušením, čo sa opakuje 5 týždňov.

### Odloženie podania, zmena a opätovné podanie dávky

Liečba liekom Arsenic trioxide medac sa musí dočasne prerušiť pred plánovaným ukončením terapie vždy, keď bude spozorovaná toxicita tretieho alebo vyššieho stupňa podľa všeobecných kritérií toxicity (*Common Toxicity Criteria*, CTC) Národného onkologického inštitútu, a ak bude posúdená ako potenciálne súvisiaca s liekom Arsenic trioxide medac. Pacienti, u ktorých budú zaznamenané takéto reakcie, ak sa považujú za súvisiace s liekom Arsenic trioxide medac, môžu pokračovať v liečbe iba po vyriešení toxickej udalosti alebo ak sa abnormalita, ktorá spôsobila toto prerušenie, vráti do východiskovej hodnoty. V takýchto prípadoch sa v liečbe musí pokračovať s dennou dávkou zodpovedajúcou 50 % predchádzajúcej. Ak sa toxická udalosť nevyskytne znova do 7 dní od opätovného začiatku liečby so zníženou dávkou, dennú dávku možno zvýšiť späť na 100 % pôvodnej dávky. Pacienti, u ktorých sa znova vyskytne toxicita, sa musia vyradiť z liečby. Elektrokardiogram (EKG), abnormality elektrolytov a hepatotoxicita, pozri časť 4.4.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie pečene*

Keďže nie sú k dispozícii žiadne údaje pre všetky skupiny s poruchou funkcie pečene a počas liečby liekom Arsenic trioxide medac sa môžu vyskytnúť hepatotoxické účinky, pri používaní lieku Arsenic trioxide medac u pacientov s poruchou funkcie pečene sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4 a 4.8).

#### *Porucha funkcie obličiek*

Keďže nie sú k dispozícii žiadne údaje pre všetky skupiny s poruchou funkcie obličiek, pri používaní lieku Arsenic trioxide medac u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča zvýšená opatrnosť.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť lieku Arsenic trioxide medac u detí vo veku do 17 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje pre deti vo veku od 5 do 16 rokov sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie. Pre deti do 5 rokov nie sú k dispozícii žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Arsenic trioxide medac sa musí podávať intravenózne viac než 1-2 hodiny. Ak sa pozorujú vazomotorické reakcie, dĺžku trvania infúzie možno predĺžiť na 4 hodiny. Centrálny žilový katéter nie je potrebný. Pacienti musia byť na začiatku liečby v dôsledku symptómov ochorenia a zabezpečeníu zodpovedajúceho sledovania hospitalizovaní.

#### *Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku*

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Osobitné riziko predstavujú pacienti s klinicky nestabilnou APL a vyžadujú si častejšie sledovanie hladín elektrolytu a glykémie, ako aj častejšie vyšetrenia hematologických, hepatálnych, renálnych a koagulačných parametrov.

##### Syndróm leukocytovej aktivácie (diferenciačný syndróm APL)

27 % percent pacientov s APL v relapse/refraktérnom stave liečených oxidom arzenitým pociťovalo symptómy podobné syndrómu nazývanému retinoicko-kyselinová akútna promyelocytová leukémia (RA-APL) alebo diferenciačný syndróm APL, charakterizovaných horúčkou, dyspnoe, prírastkom telesnej hmotnosti, pulmonárnymi infiltrátmi a pleurálnou alebo perikardiálnou efúziou s leukocytózou alebo bez nej. Tento syndróm môže byť fatálny. U pacientov s novodiagnostikovanou APL liečených oxidom arzenitým a ATRA sa pozoroval diferenciačný syndróm APL u 19 % pacientov vrátane 5 vážnych prípadov. Pri prvých znakoch, ktoré by mohli poukázať na syndróm (nevysvetliteľná horúčka, dyspnoe a/alebo prírastok telesnej hmotnosti, abnormálne auskultačné nálezy na hrudníku alebo rádiografické abnormality) sa musí dočasne prerušiť liečba liekom Arsenic trioxide medac a okamžite sa musia podať steroidy vo vysokých dávkach (dexametazón 10 mg intravenózne dvakrát denne), nezávisle od počtu leukocytov, a pokračovať v ich podávaní najmenej 3 dni alebo dlhšie, až kým sa znaky a symptómy nezmiernia. V klinicky odôvodnených/požadovaných prípadoch sa tiež odporúča súbežná liečba diuretikami. U väčšiny pacientov nie je nutné počas liečby diferenciačného syndrómu APL trvalé ukončenie terapie liekom Arsenic trioxide medac. Po ustúpení prejavov a príznakov sa môže počas prvých 7 dní liečba liekom Arsenic trioxide medac obnoviť na úrovni 50 % predchádzajúcej dávky. Následne, ak nedôjde k zhoršeniu predchádzajúcej toxicity, je možné obnoviť podávanie lieku Arsenic trioxide medac v plnej dávke. V prípade opätovného výskytu symptómov sa má dávkovanie lieku Arsenic trioxide medac znížiť na predchádzajúcu dávku. Aby sa zabránilo rozvoju diferenciačného syndrómu APL počas indukčnej liečby, je možné od 1. dňa aplikácie lieku Arsenic trioxide medac, až po koniec indukčnej terapie u APL pacientov, podávať prednizón (0,5 mg/kg telesnej hmotnosti denne počas indukčnej liečby). Neodporúča sa dopĺňať liečbu steroidmi chemoterapiou, pretože nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti s podávaním steroidov aj chemoterapiou počas liečby syndrómu leukocytovej aktivácie, spôsobeného liekom Arsenic trioxide medac. Skúsenosti po uvedení lieku na trh naznačujú, že podobný syndróm sa môže vyskytnúť u pacientov s inými typmi zhubného nádoru. Sledovanie a manažment týchto pacientov majú prebiehať tak, ako je to opísané vyššie.

## Abnormality EKG

Oxid arzenitý môže spôsobovať predĺženie intervalu QT a úplnú atrioventrikulárnu blokádu. Predĺženie QT môže viesť k ventrikulárnej dysrytmii typu torsade de pointes, ktorá môže byť fatálna. Predchádzajúca liečba antracyklínmi môže zvyšovať riziko predĺženia QT. Riziko torsade de pointes závisí od rozsahu predĺženia QT, súbežného podávania liekov predlžujúcich QT (ako sú antidysrytmiká triedy Ia a III (napr. chinidín, amiodarón, sotalol, dofetilid), antipsychotiká (napr. tioridazín), antidepresíva (napr. amitriptylín), niektoré makrolidové antibiotiká (napr. erytromycín), niektoré antihistaminiká (napr. terfinadín a astemizol), niektoré chinolónové antibiotiká (napr. sparfloxacín), a ďalšie jednotlivé lieky, o ktorých je známe, že predlžujú interval QT (napr. cisaprid)), ako aj od anamnézy torsade de pointes, už existujúceho predĺženia intervalu QT, kongestívneho zlyhania srdca, podávania diuretík spôsobujúcich stratu draslíka, amfotericínu B alebo od iných stavov, ktoré spôsobujú hypokaliémiu alebo hypomagneziémiu. U 40 % pacientov v relapse/refraktérnom stave, liečených oxidom arzenitým, bolo v klinických štúdiách zaznamenané najmenej jedno predĺženie korigovaného intervalu QT (QTc) väčšie ako 500 ms. Predĺženie QTc sa pozorovalo v období medzi 1. a 5. týždňom po začiatku infúzií oxidu arzenitého, potom sa do konca 8. týždňa od začiatku infúzie oxidu arzenitého vrátilo na východiskové hodnoty. U jedného pacienta (súbežne užívajúceho viaceré lieky vrátane amfotericínu B) sa počas indukčnej terapie relapsu APL oxidom arzenitým vyskytla asymptomatická torsade de pointes. U pacientov s novodiagnostikovanou APL sa v 15,6 % prípadoch vyskytlo predĺženie QTc pri podaní oxidu arzenitého v kombinácii s ATRA (pozri časť 4.8). U jedného novodiagnostikovaného pacienta bola indukčná liečba ukončená z dôvodu závažného predĺženia QTc intervalu a abnormalít elektrolytov na 3. deň indukčnej liečby.

## Odporúčania na sledovanie EKG a elektrolytu

Pred začiatkom liečby liekom Arsenic trioxide medac sa musí vykonať 12-zvodové EKG a musia byť stanovené elektrolyty séra (draslík, vápnik a horčík) a kreatinín; musia byť korigované už existujúce abnormality elektrolytu a, podľa možnosti, musí byť ukončené podávanie liekov, o ktorých je známe, že predlžujú interval QT. Pacienti s rizikovými faktormi predĺženia QTc alebo rizikovými faktormi torsade de pointes musia mať kontinuálne sledovanú činnosť srdca (EKG). Pri QTc dlhšom ako 500 ms sa musia dokončiť korektívne opatrenia a pred tým, ako sa zvažuje použitie lieku Arsenic trioxide medac, sa musí QTc znova vyhodnotiť sériou EKG a, ak je k dispozícii, treba vyhľadať radu odborníka. Počas liečby liekom Arsenic trioxide medac sa musia koncentrácie draslíka udržiavať nad úrovňou 4 mEq/l a koncentrácie horčíka sa musia udržiavať nad 1,8 mg/dl. Pacienti, u ktorých absolútna hodnota intervalu QT presiahne > 500 ms, sa musia znovu vyšetriť a musia sa podniknúť okamžité opatrenia na korekciu sprievodných rizikových faktorov, ak takéto faktory existujú, pričom sa musí zväžiť riziko/prínos pokračovania alebo ukončenia liečby liekom Arsenic trioxide medac. Ak sa vyskytne synkopa, zrýchlený alebo nepravidelný srdcový tep, pacient musí byť hospitalizovaný a nepretržite sledovaný, musia byť stanovené elektrolyty v sére, a liečba liekom Arsenic trioxide medac sa musí dočasne prerušiť, až kým interval QTc neklesne pod 460 ms, kým nebudú korigované abnormality elektrolytov, a kým neskončí synkopa a nepravidelný srdcový tep. Po zotavení sa má liečba obnoviť na úrovni 50 % predchádzajúcej dennej dávky. Ak sa predĺženie QTc nevráti do 7 dní po opätovnom začatí liečby v zníženej dávke, liečba liekom Arsenic trioxide medac sa môže obnoviť v dávke 0,11 mg/kg telesnej hmotnosti denne počas druhého týždňa. Denná dávka sa môže v prípade, že nedôjde k predĺženiu, zvyšovať späť na 100 % pôvodnej dávky. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve oxidu arzenitého na interval QTc počas infúzie. Počas indukcie a konsolidácie sa musia dvakrát týždenne získať EKG, a v prípade klinicky nestabilných pacientov aj častejšie.

### Hepatotoxicita (stupeň 3 alebo vyšší)

U novodiagnostikovaných pacientov s nízkym až stredne vysokým rizikom APL sa počas indukčnej alebo konsolidačnej liečby oxidom arzenitým v kombinácii s ATRA v 63,2 % prípadoch vyvinuli hepatálne toxické účinky 3. alebo 4. stupňa (pozri časť 4.8). Toxické účinky však po dočasnom vysadení oxidu arzenitého, ATRA alebo oboch ustúpili. Vždy, keď sa pozoruje hepatotoxicita 3. stupňa alebo vyššia podľa CTC, liečba liekom Arsenic trioxide medac sa musí vysadiť pred plánovaným ukončením terapie. Hneď ako sa hladina bilirubínu a/alebo SGOT a/alebo alkalickej fosfatázy zníži na úroveň nižšiu ako 4-násobok normálnej hornej úrovne, liečba liekom Arsenic trioxide medac sa má počas prvých 7 dní obnoviť na úrovni 50 % predchádzajúcej dávky. Následne, ak nedôjde k zhoršeniu predchádzajúcej toxicity, má sa obnoviť podávanie lieku Arsenic trioxide medac v plnej dávke. V prípade opätovného výskytu hepatotoxicity sa musí Arsenic trioxide medac trvale vysadiť.

### Oddialenie a úprava dávky

Liečba liekom Arsenic trioxide medac sa musí dočasne prerušiť pred plánovaným ukončením terapie vždy, keď bude spozorovaná toxicita tretieho alebo vyššieho stupňa podľa CTC Národného onkologického inštitútu, a ak bude posúdená ako potenciálne súvisiaca s liekom Arsenic trioxide medac (pozri časť 4.2).

### Laboratórne vyšetrenia

Hladiny elektrolytov a glykémia, ako aj vyšetrenia hematologických, hepatálnych, renálnych a koagulačných parametrov pacienta, sa musia počas indukčnej fázy sledovať najmenej dvakrát týždenne, u klinicky nestabilných pacientov častejšie a počas fázy konsolidácie najmenej raz týždenne.

### Porucha funkcie obličiek

Keďže nie sú k dispozícii žiadne údaje pre všetky skupiny s poruchou funkcie obličiek, pri používaní lieku Arsenic trioxide medac u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča opatrnosť. Skúsenosť u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek je nedostatočná na to, aby sa zistilo, či je potrebná úprava dávky. Použitie lieku Arsenic trioxide medac u pacientov na dialýze sa neskúmalo.

### Porucha funkcie pečene

Keďže nie sú k dispozícii žiadne údaje pre všetky skupiny s poruchou funkcie pečene a počas liečby oxidom arzenitým sa môžu vyskytnúť hepatotoxické účinky, pri používaní lieku Arsenic trioxide medac u pacientov s poruchou funkcie pečene sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4 o hepatotoxicite a časť 4.8). Skúsenosť u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je nedostatočná na to, aby sa zistilo, či je potrebná úprava dávky.

### Staršie osoby

O použití lieku Arsenic trioxide medac v staršej populácii sú k dispozícii obmedzené klinické údaje. U týchto pacientov je potrebná opatrnosť.

## Hyperleukocytóza

U niektorých pacientov s relapsujúcou/refraktórnou APL bola liečba oxidom arzenitým spojená so vznikom hyperleukocytózy ( $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ). Zdá sa, že súvislosť medzi počiatočnými počtami bielych krviniek a vznikom hyperleukocytózy neexistuje; ani korelácia medzi východiskovým počtom leukocytov a maximálnymi počtami leukocytov. Hyperleukocytóza nebola nikdy liečená ďalšou chemoterapiou a vyriešila sa pri ďalšom podávaní oxidu arzenitého. Počty leukocytov počas konsolidácie neboli také vysoké, ako počas indukčnej liečby a boli  $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ , okrem jedného pacienta, ktorý mal počas konsolidácie počet leukocytov  $22 \times 10^3/\mu\text{l}$ . U dvadsiatich pacientov s relapsujúcou/refraktórnou APL (50 %) bola pozorovaná leukocytóza; u všetkých týchto pacientov však počet leukocytov klesal alebo sa do času remisie kostnej drene postupne normalizoval a nebola potrebná cytotoxická chemoterapia ani leukoferéza. U novodiagnostikovaných pacientov s nízkym až stredne vysokým rizikom APL sa počas indukčnej terapie u 35 zo 74 (47 %) pacientov vyvinula leukocytóza (pozri časť 4.8). Všetky prípady však boli úspešne liečené hydroxyureou.

U novodiagnostikovaných pacientov a pacientov s relapsujúcou/refraktórnou APL, u ktorých sa po začatí liečby vyvinie trvalá leukocytóza, sa má podať hydroxyurea. Hydroxyurea sa má naďalej podávať v danej dávke na udržanie počtu leukocytov na úrovni  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$  a následne sa má znižovať.

Tabuľka 1: Odporúčanie pre nasadenie hydroxyurey

Počet leukocytov	hydroxyurea
$10 - 50 \times 10^3/\mu\text{l}$	500 mg štyrikrát denne
$> 50 \times 10^3/\mu\text{l}$	1 000 mg štyrikrát denne

## Vznik druhých primárnych malignít

Účinná látka lieku Arsenic trioxide medac, oxid arzenitý, je ľudský karcinogén. U pacientov sledujte vznik druhých primárnych malignít.

## Encefalopatia

Pri liečbe oxidom arzenitým boli hlásené prípady encefalopatie. Wernickeho encefalopatia po liečbe oxidom arzenitým bola hlásená u pacientov s nedostatkom vitamínu B1. Pacienti s rizikom nedostatku vitamínu B1 majú byť po začatí liečby oxidom arzenitým dôkladne sledovaní ohľadne prejavov a príznakov encefalopatie. V niektorých prípadoch došlo k zlepšeniu po suplementácii vitamínu B1.

## Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne oficiálne hodnotenia farmakokinetických interakcií medzi liekom Arsenic trioxide medac a inými terapeutickými liekmi.

## Lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú predĺženie intervalu QT/QTc, hypokaliémiu alebo hypomagneziémiu

Počas liečby oxidom arzenitým sa očakáva predĺženie QT/QTc a hlásila sa torsade de pointes a úplná srdcová blokáda. Riziko torsade de pointes je vyššie u pacientov, ktorí užívajú alebo užívali lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú hypokaliémiu alebo hypomagneziémiu, ako sú diuretiká alebo amfotericín B. Opatrnosť sa odporúča pri podávaní lieku Arsenic trioxide medac súbežne s inými liekmi, o ktorých je známe, že spôsobujú predĺženie intervalu QT/QTc, ako sú makrolidové antibiotiká, antipsychotikum tioridazín alebo lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú hypokaliémiu alebo hypomagneziémiu. Ďalšie informácie o liečivách predlžujúcich QT sa uvádzajú v časti 4.4.

## Lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú hepatotoxické účinky

Počas liečby oxidom arzenitým sa môžu vyskytnúť hepatotoxické účinky, opatrnosť sa odporúča pri súbežnom podávaní lieku Arsenic trioxide medac s inými liekmi, o ktorých je známe, že spôsobujú hepatotoxické účinky (pozri časť 4.4. a 4.8).

## Iné antileukemické lieky

Vplyv lieku Arsenic trioxide medac na účinnosť iných antileukemických liekov nie je známy.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Antikoncepcia u mužov a žien

Z dôvodu genotoxického rizika zlúčenín arzénu (pozri časť 5.3) musia ženy vo fertilnom veku používať počas liečby liekom Arsenic trioxide medac a po dobu 6 mesiacov po ukončení liečby účinné antikoncepcné opatrenia.

Muži majú používať účinné antikoncepcné opatrenia a majú byť upozornení, aby počas liečby Arsenic trioxide medac a po dobu 3 mesiacov po ukončení liečby nespodili dieťa.

### Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali embryotoxicitu a teratogenicitu oxidu arzenitého (pozri časť 5.3). Neuskutočnili sa žiadne štúdie u gravidných žien používajúcich Arsenic trioxide medac. Ak sa tento liek používa počas gravidity alebo ak pacientka, zatiaľ čo používa tento liek otehotnie, musí byť informovaná o potenciálnej škodlivosti na plod.

### Dojčenie

Arzén sa vylučuje do ľudského mlieka. Pred a počas podávania lieku Arsenic trioxide medac a po dobu dvoch týždňov po poslednej dávke sa musí dojčenie kvôli možnosti závažných nežiaducich reakcií u dojčených detí ukončiť.

### Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne klinické ani neklinické štúdie fertility s liekom Arsenic trioxide medac.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Arsenic trioxide medac nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie 3. a 4. stupňa súvisiace s chlórtracyklínom sa v klinických skúškach vyskytli u 37 % pacientov s relapsujúcou/refraktérnou APL. Najčastejšie hlásenými reakciami boli hyperglykémia, hypokaliémia, neutropénia a zvýšená alanínaminotransferáza (ALT). Leukocytóza sa vyskytla u 50 % pacientov s relapsujúcou/refraktérnou APL, bola stanovená skôr na základe hematologických hodnotení.

Závažné nežiaduce reakcie boli časté (1-10 %) a v populácii s relapsujúcou/refraktérnou APL neboli neočakávané. Medzi závažné nežiaduce reakcie pripisované oxidu arzenitému patrili diferenciačný syndróm APL (3), leukocytóza (3), predĺžený interval QT (4, 1 vrátane torsade de pointes), fibrilácia

predsiení/flutter predsiení (1), hyperglykémia(2) a rôznorodé závažné nežiaduce reakcie súvisiace s hemorágiou, infekciami, bolesťou, hnačkou, nauzeou.

Nežiaduce udalosti vyžadujúce naliehavú liečbu mali všeobecne tendenciu postupom času ustupovať, u pacientov s relapsujúcou/refraktérnou APL možno z dôvodu zlepšenia priebehu základného ochorenia. Pacienti mali tendenciu tolerovať konsolidačnú a udržiavaciu liečbu s nižšou toxicitou ako pri indukčnej liečbe. To je pravdepodobne kvôli neovládaniu nežiaducich udalostí pri nekontrolovanom procese ochorenia na začiatku alebo v priebehu liečby a nespočetnému množstvu liekov potrebných na potlačenie symptómov a morbidít.

V multicentrickom skúšaní neinferiority fázy 3 porovnávajúcom ATRA v kombinácii s chemoterapiou, oproti ATRA v kombinácii s oxidom arzenitým u pacientov s novodiagnostikovanou APL s nízkym až stredne vysokým rizikom (štúdia APL0406, pozri tiež časť 5.1), sa u pacientov liečených oxidom arzenitým pozorovali závažné nežiaduce reakcie vrátane pečenej toxicity, trombocytopénie, neutropénie a predĺženia intervalu QTc.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V štúdiu APL0406 u novodiagnostikovaných pacientov a počas klinických skúšaní a/alebo po uvedení lieku na trh u pacientov s relapsujúcou/refraktérnou APL boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky. V tabuľke 2 nižšie uvádzame zoznam nežiaducich účinkov počas klinických skúšaní oxidu arzenitého s 52 pacientmi s refraktérnou/relapsovanou APL, zoradené podľa klasifikácie triedy orgánových systémov a frekvencie MedRA. Frekvencie sú definované nasledovne: (veľmi časté  $\geq 1/10$ ), (časté  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), (menej časté  $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), neznáme (z dostupných údajov).

V každej skupine sa nežiaduce účinky uvádzajú podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2

	Všetky stupne	Stupne $\geq 3$
<b>Infekcie a nákazy</b>		
Herpes zoster	časté	neznáme
Sepsa	neznáme	neznáme
Pneumónia	neznáme	neznáme
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>		
Febrilná neutropénia	časté	časté
Leukocytóza	časté	časté
Neutropénia	časté	časté
Pancytopenia	časté	časté
Trombocytopenia	časté	časté
Anémia	časté	neznáme
Leukopénia	neznáme	neznáme
Lymfopénia	neznáme	neznáme
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		
Hyperglykémia	veľmi časté	veľmi časté
Hypokaliémia	veľmi časté	veľmi časté
Hypomagneziémia	veľmi časté	časté
Hypernatriémia	časté	časté
Ketoacidóza	časté	časté
Hypermagneziémia	časté	neznáme
Dehydratácia	neznáme	neznáme
Hromadenie tekutín	neznáme	neznáme
<b>Psychické poruchy</b>		
Stav zmätenosti	neznáme	neznáme
<b>Poruchy nervového systému</b>		
Parestézia	veľmi časté	časté
Závrat	veľmi časté	neznáme



Bolesť hlavy	veľmi časté	neznáme
Konvulzia	časté	neznáme
Encefalopatia, Wernickeho encefalopatia	neznáme	neznáme
<b>Poruchy oka</b>		
Neostré videnie	časté	neznáme
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		
Tachykardia	veľmi časté	časté
Perikardiálna efúzia	časté	časté
Ventrikulárne extrasystoly	časté	neznáme
Zlyhanie srdca	neznáme	neznáme
Ventrikulárna tachykardia	neznáme	neznáme
<b>Poruchy ciev</b>		
Vaskulitída	časté	časté
Hypotenzia	časté	neznáme
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>		
Diferenciačný syndróm	veľmi časté	veľmi časté
Dyspnoe	veľmi časté	časté
Hypoxia	časté	časté
Pleurálna efúzia	časté	časté
Pleuritická bolesť	časté	časté
Pulmonálna alveolárna hemorágia	časté	časté
Pneumonitída	neznáme	neznáme
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>		
Vracanie	veľmi časté	neznáme
Hnačka	veľmi časté	časté
Nauzea	veľmi časté	neznáme
Bolesti brucha	časté	časté
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		
Svrbenie	veľmi časté	neznáme
Vyrážky	veľmi časté	neznáme
Erytém	časté	časté
Opuch tváre	časté	neznáme
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		
Myalgia	veľmi časté	časté
Artralgia	časté	časté
Bolesti kostí	časté	časté
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>		
Zlyhanie obličiek	časté	neznáme
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		
Pyrexia	veľmi časté	časté
Bolesť	veľmi časté	časté
Únava	veľmi časté	neznáme
Edém	veľmi časté	neznáme
Bolesti na hrudníku	časté	časté
Triaška	časté	neznáme
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>		
Zvýšená alanín aminotransferáza	veľmi časté	časté
Zvýšená aspartát aminotransferáza	veľmi časté	časté
Elektrokardiogram predĺžený QT	veľmi časté	časté
Hyperbilirubinémia	časté	časté
Zvýšený kreatinín v krvi	časté	neznáme
Zvýšená telesná hmotnosť	časté	neznáme
Zvýšená gama-glutamyltransferáza*	neznáme*	neznáme*

\*V štúdií CALGB C9710 boli hlásené 2 prípady stupňa zvýšenej gama-glutamyltransferázy  $\geq 3$  z 200 pacientov, ktorí dostávali cyklus konsolidačnej liečby oxidom arzenitým (cyklus 1 a cyklus 2) v porovnaní s kontrolnou vetvou, v ktorej ju pacienti nedostávali.

## Popis niektorých nežiaducich reakcií

### Diferenciačný syndróm

Počas liečby oxidom arzenitým malo 14 z 52 pacientov s APL v štúdiách v situácii s relapsom jeden alebo viaceré symptómy diferenciačného syndrómu APL, charakterizované horúčkou, dyspnoe, prírastkom telesnej hmotnosti, pulmonárnymi infiltrátmi a pleurálnou alebo perikardiálnou efúziou s leukocytózou alebo bez nej (pozri časť 4.4). Dvadsaťsedem pacientov malo počas indukcie leukocytózu ( $WBC \geq 10 \times 10^3/\mu l$ ), z toho 4 s hodnotami nad 100 000/ $\mu l$ . Východiskové počty bielych krviniek (WBC) nekorelujú s vývojom leukocytózy v priebehu štúdie a počty WBC počas konsolidačnej terapie neboli také vysoké ako počas indukčnej terapie. V týchto štúdiách sa leukocytóza neliečila chemoterapeutikami. Lieky používané na zníženie počtu bielych krviniek často zhoršujú toxicitu spojenú s leukocytózou a žiadny štandardný prístup sa neukázal ako efektívny. Jeden pacient liečený v rámci programu humanitárneho použitia zomrel na mozgovú mŕtvicu v dôsledku leukocytózy po liečbe chemoterapeutikami na zníženie počtu leukocytov. Odporúčaný prístup je pozorovanie a zákrok iba vo vybraných prípadoch.

Mortalita na hemorágiu súvisiacu s diseminovanou intravaskulárnou koaguláciou (DIC) bola v kľúčových štúdiách v situácii s relapsom veľmi častá (> 10 %), čo zodpovedá mortalite v ranej fáze uvádzanej v literatúre.

U novodiagnostikovaných pacientov s nízkym až stredne vysokým rizikom APL sa diferenciačný syndróm pozoroval u 19 % pacientov vrátane 5 závažných prípadov.

Po uvedení lieku na trh bol pri použití oxidu arzenitého v liečbe malignít iných ako APL hlásený aj diferenciačný syndróm, ako napríklad syndróm kyseliny retinovej.

### Predĺženie intervalu QT

Oxid arzenitý môže spôsobiť predĺženie intervalu QT (pozri časť 4.4). Predĺženie QT môže viesť k ventrikulárnej dysrytmii typu torsade de pointes, ktorá môže byť fatálna. Riziko torsade de pointes je závislé od stupňa predĺženia QT, súbežného podávania liekov predlžujúcich QT a anamnézy torsade de pointes, od preexistujúceho predĺženia intervalu QT, kongestívneho zlyhania srdca, podávania diuretík spôsobujúcich stratu draslíka alebo od iných stavov, ktorých dôsledkom je hypokaliémia alebo hypomagneziémia. Jedna pacientka (užívajúca súbežne viaceré lieky vrátane amfotericínu B) mala počas indukčnej terapie relapsu APL oxidom arzenitým asymptomatickú torsade de pointes. Prešla na konsolidáciu bez ďalších príznakov predĺženia QT.

U novodiagnostikovaných pacientov s nízkym až stredne vysokým rizikom APL sa predĺženie intervalu QTc pozorovalo v 15,6 % prípadoch. U jedného pacienta sa indukčná liečba ukončila z dôvodu závažného predĺženia intervalu QTc a abnormalít elektrolytov na 3. deň.

### Periférna neuropatia

Periférna neuropatia charakterizovaná parestéziou/dysestéziou je častý a všeobecne známy účinok environmentálneho arzénu. Iba 2 pacienti s relapsujúcou/refraktórnou APL predčasne ukončili liečbu kvôli tejto nežiaducej reakcii a jeden naďalej používal ďalší oxid arzenitý podľa následného protokolu. Štyridsaťštyri percent pacientov s relapsujúcou/refraktórnou APL pocíťovalo symptómy, ktoré mohli súvisieť s neuropatiou; väčšinou boli mierne až stredné a boli reverzibilné po skončení liečby oxidom arzenitým.

### Hepatotoxicita (stupeň 3 – 4)

U novodiagnostikovaných pacientov s nízkym až stredne vysokým rizikom APL sa počas indukčnej alebo konsolidačnej liečby oxidom arzenitým v kombinácii s ATRA v 63,2 % prípadoch vyvinuli hepatálne toxické účinky 3. alebo 4. stupňa. Toxické účinky však po dočasnom vysadení oxidu arzenitého, ATRA alebo oboch ustúpili (pozri časť 4.4).

### Hematologická a gastrointestinálna toxicita

U novodiagnostikovaných pacientov s nízkym až stredne vysokým rizikom APL sa vyskytla gastrointestinálna toxicita, neutropénia 3. – 4. stupňa a trombocytopenia 3. – 4. stupňa, ktoré však boli 2,2-krát menej časté u pacientov liečených oxidom arzenitým v kombinácii s ATRA v porovnaní s pacientmi liečenými ATRA a chemoterapiou.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom (pozri podrobnosti uvedené ďalej).

Štátny ústav pre kontrolu liečiv  
Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie  
Kvetná ul. 11  
SK-825 08 Bratislava 26

Tel: + 421 2 507 01 206  
e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk)

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch  
Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

## **4.9 Predávkovanie**

Ak sa prejavia symptómy poukazujúce na závažnú akútnu toxicitu arzenu (napr. kŕče, svalová slabosť a zmätenosť), podávanie lieku Arsenic trioxide medac sa musí okamžite ukončiť a môže sa uvážiť nasadenie chelatačnej terapie pomocou penicilamínu pri dennej dávke  $\leq 1$  gram denne. Dĺžka liečby penicilamínom sa musí zhodnotiť berúc do úvahy laboratórne hodnoty arzenu v moči. U pacientov, ktorí nemôžu užívať liek perorálne, sa môže uvažovať o podaní dimerkaprolu v dávke 3 mg/kg intramuskulárne každé 4 hodiny, až dokiaľ neustúpi akákoľvek toxicita bezprostredne ohrozujúca život. Potom možno podávať penicilamín v dennej dávke  $\leq 1$  gramu denne. Pri koagulopatii sa odporúča perorálne podávanie chelatačného lieku Dimercaptosuccinic Acid Succimer (DCI) 10 mg/kg alebo 350 mg/m<sup>2</sup> každých 8 hodín počas 5 dní a potom každých 12 hodín počas 2 týždňov. U pacientov so závažným akútnym predávkovaním arzénom sa má uvažovať o dialýze.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Iné antineoplastiká, ATC kód: L01XX27

#### Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku lieku Arsenic trioxide medac nie je úplne pochopený. Oxid arzenitý spôsobuje morfológické zmeny a fragmentáciu dezoxiribonukleovej kyseliny (DNA) charakteristickú pre apoptózu ľudských promyelocytových leukemických buniek NB4 *in vitro*. Oxid arzenitý spôsobuje aj poškodenie alebo rozklad fúzneho proteínu PML/RAR $\alpha$ .

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### Novodiagnostikovaní pacienti s APL bez vysokého rizika

Oxid arzenitý bol skúmaný u 77 novodiagnostikovaných pacientov s nízkym až stredne vysokým rizikom APL v kontrolovanej, randomizovanej, neinferiórnej klinickej štúdií fázy 3, v ktorej sa porovnávala účinnosť a bezpečnosť oxidu arzenitého kombinovaného s ATRA s účinnosťou a bezpečnosťou ATRA+chemoterapia (napr. idarubicín a mitoxantrón) (štúdia APL0406). Zahrnutí boli pacienti s novodiagnostikovanou APL potvrdenou prítomnosťou t(15; 17) alebo PML/RAR $\alpha$  prostredníctvom RT-PCR alebo mikroškrvnitou nukleárnou distribúciou PML v leukemických bunkách. K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch s variantnými translokáciami ako t(11;17) (PLZF/RAR $\alpha$ ). Pacienti so závažnými arytmiami, s abnormalitami EKG (vrodeným syndrómom dlhého QT, výraznou komorovou alebo predsieňovou tachyarytmiou v anamnéze alebo aktuálnou, klinicky významnou pokojovou bradykardiou (< 50 úderov za minútu), QTc > 450 ms pri vyšetrení EKG, blokom pravého ramienka a ľavým predným hemiblokom, bifascikulárnou blokádou) alebo neuropatiou boli zo štúdie vylúčení. Pacienti v liečebnej skupine s ATRA+ oxidom arzenitým dostávali perorálne ATRA v dávke 45 mg/m<sup>2</sup> denne a i.v. oxid arzenitý v dávke 0,15 mg/kg denne až do úplnej remisie. Počas konsolidácie bol ATRA podávaný v rovnakej dávke počas obdobia 2 týždňov s liekom a 2 týždne bez lieku počas celkovo 7 cyklov a oxid arzenitý bol podávaný v rovnakej dávke 5 dní v týždni v striedaní 4 týždne s liekom a 4 týždne bez lieku počas celkovo 4 cyklov. Pacienti v liečebnej skupine s ATRA + chemoterapiou dostávali až do úplnej remisie i.v. idarubicín v dávke 12 mg/m<sup>2</sup> na 2., 4., 6. a 8. deň a perorálnu ATRA na v dávke 45 mg/m<sup>2</sup> denne. Počas konsolidácie dostávali pacienti idarubicín v dávke 5 mg/m<sup>2</sup> v 1. až 4. deň a ATRA v dávke 45 mg/m<sup>2</sup> denne počas 15 dní, potom i.v. mitoxantrón v dávke 10 mg/m<sup>2</sup> v 1. až 5. deň a ATRA znovu v dávke 45 mg/m<sup>2</sup> denne počas 15 dní a napokon jednorazovú dávku idarubicínu v dávke 12 mg/m<sup>2</sup> a ATRA v dávke 45 mg/m<sup>2</sup> denne počas 15 dní. Každý cyklus konsolidácie bol iniciovaný pri hematologickom zotavení z predchádzajúceho cyklu definovanom ako absolútny počet neutrofilov > 1,5 x 10<sup>9</sup>/l a trombocytov > 100 x 10<sup>9</sup>/l. Pacienti v liečebnej skupine s ATRA + chemoterapiou takisto až 2 roky dostávali udržiavaciu liečbu, ktorá pozostávala z perorálneho 6-merkaptopurínu v dávke 50 mg/m<sup>2</sup> denne, intramuskulárneho metotrexátu v dávke 15 mg/m<sup>2</sup> týždenne a ATRA v dávke 45 mg/m<sup>2</sup> denne počas 15 dní každé 3 mesiace.

Kľúčové výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 3 nižšie.

Tabuľka 3

Koncový ukazovateľ	ATRA + oxid arzenitý (n = 77) [%]	ATRA + chemoterapia (n = 79) [%]	Interval spoľahlivosti (IS)	Hodnota p
2-ročné prežívanie bez udalosti (EFS)	97	86	95 % IS pre rozdiel, 2-22 percentuálnych bodov	p < 0,001 pre podradenosť  p = 0,02 pre nadradenosť ATRA + oxid arzenitý
Kompletná hematologická remisia (HCR)	100	95		p = 0,12
2-ročné celkové prežívanie (OS)	99	91		p = 0,02
2-ročné prežívanie	97	90		p = 0,11

bez ochorenia (DFS)				
Kumulatívna incidencia relapsu po 2 rokoch (CIR)	1	6		p = 0,24

APL = akútne promyelocytová leukémia; ATRA = kyselina all-*trans*-retinová.

#### Relapsujúca/refraktérna APL

Oxid arzenitý bol skúšaný na 52 pacientoch s APL, ktorí sa predtým liečili použitím dávkovacej schémy s antracyklínom a retinoidom, v dvoch otvorených, jednoramenných, nekomparatívnych štúdiách. Jednou bola klinická štúdia s jediným skúšajúcim (n = 12) a druhou multicentrická štúdia v 9 inštitúciách (n = 40). Pacienti v prvej štúdii dostávali priemernú dávku 0,16 mg/kg/deň oxidu arzenitého (v rozsahu od 0,06 do 0,20 mg/kg/deň) a pacienti v multicentrickej štúdii dostávali fixnú dávku 0,15 mg/kg/deň. Oxid arzenitý sa podával intravenózne od 1 až 2 hodín dovtedy, kým sa kostná dreň nezbavila leukemických buniek, maximálne do 60 dní. Pacienti s CR absolvovali konsolidačnú liečbu oxidom arzenitým vo forme 25 ďalších dávok počas 5 týždňov. Konsolidačná liečba začala 6 týždňov (v rozsahu 3-8) po indukciu v štúdii s jednou inštitúciou a 4 týždne (v rozsahu 3-6) v multicentrickej štúdii. CR bola definovaná ako neprítomnosť viditeľných leukemických buniek v kostnej dreni a periférne obnovenie krvných doštičiek a bielych krviniek.

U pacientov s jedným centrom štúdie došlo k relapsu po 1-6 predchádzajúcich terapeutických režimoch a u 2 pacientov po transplantácii kmeňových buniek. U pacientov v multicentrickej štúdii došlo k relapsu po 1-4 predchádzajúcich terapeutických režimoch a u 5 pacientov po transplantácii kmeňových buniek. Medián veku v štúdii s jedným centrom bol 33 rokov (vekový rozsah od 9 po 75). Medián veku v multicentrickej štúdii bol 40 rokov (vekový rozsah od 5 po 73).

Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 4 nižšie.

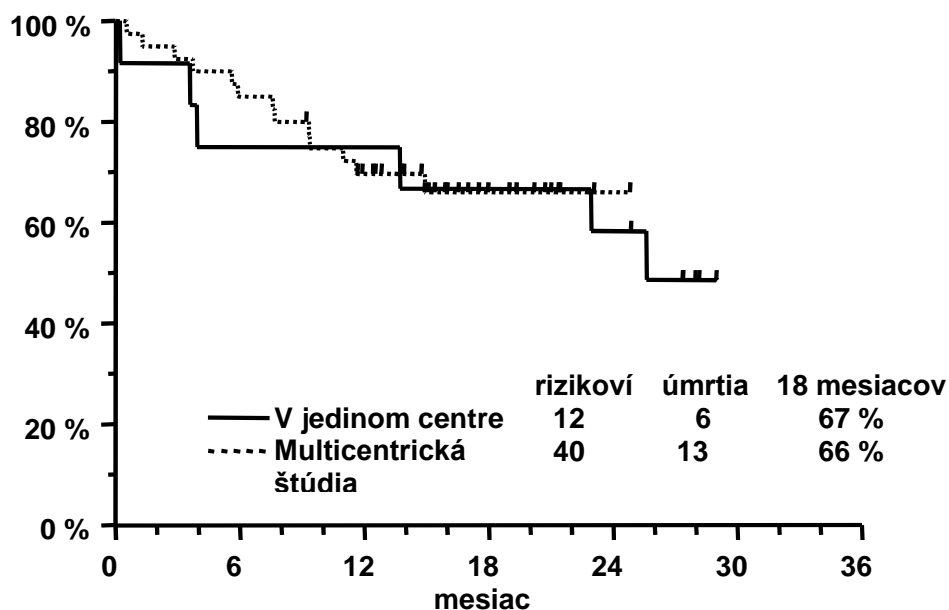
Tabuľka 4

	<b>Štúdia s jedným centrom N = 12</b>	<b>Multicentrická štúdia N = 40</b>
Dávka oxidu arzenitého, mg/kg/deň (medián, rozsah)	0,16 (0,06 – 0,20)	0,15
Úplná remisia	11 (92 %)	34 (85 %)
<b>Čas do remisie kostnej drene (medián)</b>	32 dní	35 dní
<b>Čas do úplnej remisie (medián)</b>	54 dní	59 dní
18-mesačné prežitie	67 %	66 %

V štúdii s jednou inštitúciou boli 2 pediatrickí pacienti (< 18 rokov), z ktorých obaja dosiahli úplnú remisiu. V multicentrickej štúdii bolo 5 pediatrických pacientov (< 18 rokov), z ktorých 3 dosiahli úplnú remisiu. Neboli liečené žiadne deti mladšie ako 5 rokov.

V rámci následnej liečby po konsolidácii dostávali 7 pacienti v štúdii s jednou inštitúciou a 18 pacientov v multicentrickej štúdii ďalšiu udržiavaciu liečbu oxidom arzenitým. Trom pacientom zo štúdie s jednou inštitúciou a 15 pacientom z multicentrickej štúdie boli po dokončení liečby oxidom arzenitým transplantované kmeňové bunky. Priemerná dĺžka úplnej remisie podľa Kaplan-Meiera v štúdii s jednou inštitúciou je 14 mesiacov; v multicentrickej štúdii nebola dosiahnutá. Pri poslednej kontrole bolo 6 z 12 pacientov v štúdii s jednou inštitúciou stále nažive, s mediánom času následnej kontroly 28 mesiacov (v rozsahu od 25 po 29).

V multicentrickej štúdií bolo 27 z 40 pacientov stále nažive, s mediánom času následnej kontroly 16 mesiacov (v rozsahu od 9 po 25). Dolu sa uvádzajú odhady 18-mesačného prežitia podľa Kaplan-Meiera pre každú štúdiu.



V tabuľke 5 nižšie sa uvádza cytogenetické potvrdenie konverzie na normálny genotyp a reverzná transkriptázová polymerázová reťazová reakcia (RT-PCR) na detekciu konverzie PML/RAR $\alpha$  na normál.

#### Cytogenetika po liečbe oxidom arzenitým

Tabuľka 5

	Kľúčová štúdia s jedným centrom N s CR = 11	Multicentrická štúdia N s CR = 34
Konvenčná cytogenetika [t(15;17)]		
<b>Nepřítomná</b>	8 (73 %)	31 (91 %)
<b>Prítomná</b>	1 (9 %)	0 %
<b>Nestanoviteľná</b>	2 (18 %)	3 (9 %)
RT-PCR pre PML/RAR $\alpha$		
<b>Negatívna</b>	8 (73 %)	27 (79 %)
<b>Pozitívna</b>	3 (27 %)	4 (12 %)
<b>Nestanoviteľná</b>	0	3 (9 %)

Reakcie boli pozorované vo všetkých testovaných vekových skupinách, v rozsahu od 6 do 75 rokov. Pomer odpovedí bol podobný u oboch pohlaví. Neexistujú žiadne skúsenosti s účinkom oxidu arzenitého na variant APL obsahujúci chromozómové translokácie t(11;17) a t(5;17).

#### Pediatrická populácia

Skúsenosti s podávaním u detí sú obmedzené. Zo 7 pacientov vo veku menej ako 18 (vekový rozsah 5 až 16 rokov) liečených oxidom arzenitým s odporúčanou dávkou 0,15 mg/kg/deň, 5 pacientov dosiahlo úplnú odpoveď (pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Anorganická lyofilizovaná forma oxidu arzenitého vo forme roztoku ihneď formuje hydrolyzovaný produkt kyseliny arzenitú ( $\text{As}^{\text{III}}$ ).  $\text{As}^{\text{III}}$  je farmakologicky účinná forma oxidu arzenitého.

### Distribúcia

Distribučný objem ( $V_d$ ) pre  $\text{As}^{\text{III}}$  je veľký (> 400 l), čo naznačuje značnú distribúciu do tkanív so zanedbateľnou väzbou na proteíny.  $V_d$  tiež závisí od telesnej hmotnosti a zvyšuje sa s narastajúcou telesnou hmotnosťou. Celkovo sa arzén akumuluje hlavne v pečeni, obličkách a srdci a v menšej miere v pľúcach, vlasoch a nechtoch.

### Biotransformácia

Metabolizmus oxidu arzenitého zahŕňa oxidáciu kyseliny arzenitej ( $\text{As}^{\text{III}}$ ), aktívnej formy oxidu arzenitého, na kyselinu arzeničnú ( $\text{As}^{\text{V}}$ ) ako aj oxidatívnu metyláciu na kyselinu monometylarzónu ( $\text{MMA}^{\text{V}}$ ) a kyselinu dimetylarzónu ( $\text{DMA}^{\text{V}}$ ) pomocou metyltransferáz hlavne v pečeni. Pentavalentné metabolity  $\text{MMA}^{\text{V}}$  a  $\text{DMA}^{\text{V}}$  sa v plazme objavujú pomaly (približne 10-24 hodín po prvom podaní oxidu arzenitého), ale sa po mnohonásobnom podaní vďaka dlhému polčasu akumulujú viac ako  $\text{As}^{\text{III}}$ . Rozsah akumulácie týchto metabolitov závisí na dávkovacom režime. Približná akumulácia bola v rozpätí 1,4- až 8-násobok po podaní viacnásobných dávok v porovnaní s jednou dávkou.  $\text{As}^{\text{V}}$  sa v plazme nachádza len v relatívne nízkych hladinách.

*In vitro* enzymatické štúdie s ľudskými pečňovými mikrozómami odhalili, že oxid arzenitý nemá inhibičnú aktivitu na substráty hlavných enzýmov cytochrómu P450 ako 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Neočakáva sa, že látky, ktoré sú pre tieto P450 enzýmy substrátmi, budú interagovať s liekom Arsenic trioxide medac.

### Eliminácia

Približne 15 % podanej dávky oxidu arzenitého sa v moči vylučuje ako nezmenený  $\text{As}^{\text{III}}$ . Metylované metabolity  $\text{As}^{\text{III}}$  ( $\text{MMA}^{\text{V}}$ ,  $\text{DMA}^{\text{V}}$ ) sú primárne vylučované močom. Plazmatická koncentrácia  $\text{As}^{\text{III}}$  klesá z maximálnej plazmatickej koncentrácie dvojfázovo s priemerným terminálnym eliminačným polčasom 10 až 14 hodín. Celkový klírens  $\text{As}^{\text{III}}$  počas rozpätia jednorazovej dávky 7-32 mg (podanej ako 0,15 mg/kg) je 49 l/h a renálny klírens je 9 l/h. Klírens nezávisí od telesnej hmotnosti jedinca alebo od dávky podanej v študovanom dávkovacom rozsahu. Priemerný predpokladaný terminálny eliminačný polčas metabolitov  $\text{MMA}^{\text{V}}$  je 32 hodín, a  $\text{DMA}^{\text{V}}$  70 hodín.

### Porucha funkcie obličiek

Plazmatický klírens  $\text{As}^{\text{III}}$  sa nezmenil u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50-80 ml/min) alebo so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-49 ml/min). Plazmatický klírens  $\text{As}^{\text{III}}$  u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min) bol o 40 % nižší v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek (pozri časť 4.4).

Systémová expozícia  $\text{MMA}^{\text{V}}$  a  $\text{DMA}^{\text{V}}$  sa zdala byť vyššia u pacientov s poruchou funkcie obličiek; klinické dôsledky tohto javu sú neznáme, ale nepozorovala sa zvýšená toxicita.

### Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické údaje od pacientov s hepatocelulárnym karcinómom s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene naznačujú, že As<sup>III</sup> alebo As<sup>V</sup> po dvojtýždňových infúziách neakumulujú. Nepozoroval sa žiadny jasný trend voči zvýšeniu systémovej expozície As<sup>III</sup>, As<sup>V</sup>, MMA<sup>V</sup> alebo DMA<sup>V</sup> s klesajúcou hladinou pečeneových funkcií, ako sa zhodnotili pomocou plochy pod krivkou (AUC) (na mg dávky) normalizovanej na dávku.

#### Linearita/nelinearita

V celkovom dávkovacom rozpätí jednej dávky 7 až 32 mg (podanej ako 0,15 mg/kg) sa systémová expozícia (AUC) zdá byť lineárna. Pokles z maximálnej koncentrácie As<sup>III</sup> sa objavuje dvojfázovo a je charakterizovaný iniciálnou rýchlou distribučnou fázou, po ktorej nasleduje pomalá terminálna eliminačná fáza. Po podaní 0,15 mg/kg v dennom (n = 6) alebo dvojtýždňovom (n = 3) režime sa pozorovala približne 2-násobná akumulácia As<sup>III</sup> v porovnaní s jednorazovou infúziou. Táto akumulácia bola mierne vyššia, ako sa očakávalo podľa výsledkov z podania jednej dávky.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Obmedzené štúdie reprodukčnej toxicity oxidu arzenitého na zvieratách svedčia o embryotoxicite a teratogenicite (defekty nervovej rúrky, anoftalmia a mikroftalmia) pri podávaní 1-10 násobku odporúčanej klinickej dávky (mg/m<sup>2</sup>). Štúdie plodnosti s liekom Arsenic trioxide medac neboli uskutočňované. Zlúčeniny arzenu vyvolávajú chromozómové aberácie a morfológické transformácie buniek cicavcov *in vitro* a *in vivo*. Neuskutočnili sa žiadne oficiálne štúdie karcinogenity oxidu arzenitého. Oxid arzenitý a ďalšie anorganické zlúčeniny arzenu sa však považujú za ľudské karcinogény.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

hydroxid sodný  
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)  
voda na injekciu

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

#### Neotvorená injekčná liekovka

3 roky.

#### Po prvom otvorení

Po otvorení sa liek musí okamžite použiť.

#### Po zriedení

Chemická a fyzikálna stabilita používaného lieku bola preukázaná počas 48 hodín pri teplote 30 °C a počas 72 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ. Spravidla sa nesmie uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri 2 °C-8 °C, pokiaľ sa však nariadenie neuskutočňuje za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.



## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml koncentráту v čírej injekčnej liekovke zo skla typu I s chlórbutylovou gumenou zátkou, hliníkovým krytom a plastovým vyklápacím tlačidlom. Každé balenie obsahuje 10 injekčných liekoviek.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

### Príprava lieku Arsenic trioxide medac

Počas celého času manipulácie s liekom Arsenic trioxide medac musia byť striktne dodržiavané aseptické podmienky, pretože neobsahuje žiadnu konzervačnú látku.

Arsenic trioxide medac sa musí nariediť so 100 až 250 ml injekčného roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) alebo s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), okamžite po vytiahnutí z injekčnej liekovky.

Arsenic trioxide medac sa nesmie miešať ani súčasne podávať rovnakou infúznou hadičkou s inými liekmi.

Nariedený roztok musí byť číry a bezfarebný. Všetky parenterálne roztoky sa pred podávaním musia vizuálne skontrolovať, či neobsahujú častice alebo či nedošlo k zmene sfarbenia. Liek nepoužívajte, ak obsahuje cudzie častice.

### Správny postup likvidácie

Arsenic trioxide medac je určený iba na jednorazové použitie a akékoľvek nespotrebované zvyšky každej injekčnej liekovky sa musia vhodným spôsobom zlikvidovať. Akékoľvek nespotrebované zvyšky si neodkladajte na neskoršie podanie.

Všetok nepoužitý liek, všetky predmety, ktoré sa dostali do kontaktu s liekom alebo odpad vzniknutý z lieku sa majú zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Nemecko

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1475/001

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 17. september 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2022

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.