

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arsenic trioxide Tillomed, 2 mg/mL, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mL koncentratu zawiera 2 mg arsenu (III) tlenku.

Każda fiolka 6 mL zawiera 12 mg arsenu (III) tlenku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

pH w temperaturze 20°C-25°C: od 7,5 do 8,5.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Arsenic trioxide Tillomed jest wskazany do indukcji remisji i konsolidacji u dorosłych pacjentów z:

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

Nie badano współczynnika odpowiedzi innych podtypów ostrych białaczek pochodzenia szpikowego na arsenu (III) tlenek.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

##### Dawkowanie

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

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

*Schemat leczenia indukującego remisję*

Produkt leczniczy Arsenic trioxide Tillomed należy podawać dożylnie w dawce 0,15 mg/kg mc.

na dobę do uzyskania całkowitej remisji. Jeśli nie uzyskano całkowitej remisji do 60. dnia leczenia, należy przerwać podawanie.

#### *Schemat leczenia konsolidującego*

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

#### *Nawracająca/oporna na leczenie ostra białaczka promielocytowa (APL)*

#### *Schemat leczenia indukującego remisję*

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

#### *Schemat leczenia konsolidującego*

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

#### Opóźnienie podania, dostosowanie dawki i wznowienie podawania

Leczenie produktem leczniczym Arsenic trioxide Tillomed należy tymczasowo przerwać przed planowanym zakończeniem leczenia w każdym momencie, gdy odnotuje się stopień toksyczności 3 lub większy wg ogólnych kryteriów toksyczności Krajowego Instytutu ds. Chorób Nowotworowych (ang. *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*) uważanej za prawdopodobnie związaną z leczeniem produktem leczniczym Arsenic trioxide Tillomed. Pacjenci, u których wystąpiły reakcje uważane za związane ze stosowaniem arsenu (III) tlenku, mogą podjąć ponownie leczenie dopiero po ustąpieniu objawów toksyczności lub powrotu do stanu początkowego nieprawidłowości, która spowodowała przerwę. W takich przypadkach, leczenie należy wznowić stosując 50% wcześniejszej dawki dobowej. Jeżeli toksyczność nie występuje ponownie w ciągu 7 dni od wznowienia leczenia przy zmniejszonej dawce, można ponownie zwiększyć dobową dawkę do 100% dawki początkowej. Pacjenci, u których ponownie wystąpiła toksyczność, muszą być wykluczeni z leczenia.

Nieprawidłowości w zapisie elektrokardiogramów (EKG), zaburzenia stężenia elektrolitów i hepatotoksyczność, patrz punkt 4.4.

#### Specjalne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania we wszystkich grupach pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i na możliwość toksycznego działania na wątrobę podczas leczenia arsenu (III) tlenkiem, produkt leczniczy Arsenic trioxide Tillomed należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 4.8).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania we wszystkich grupach pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, produkt leczniczy Arsenic trioxide Tillomed należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

#### *Dzieci i młodzież*

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

### Sposób podawania

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

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

#### Zespół aktywacji leukocytów (zespół różnicowania APL)

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

#### Nieprawidłowości w zapisie elektrokardiogramu (EKG)

Arsenu (III) tlenek może powodować wydłużenie odstępu QT i całkowity blok przedsionkowo-komorowy. Wydłużenie odstępu QT może prowadzić do komorowych zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*, które mogą prowadzić do zgonu. Wcześniejsze leczenie antracyklinami może zwiększać ryzyko wydłużenia QT. Ryzyko wystąpienia *torsade de pointes* wiąże się z zakresem

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

#### Zalecenia EKG i monitorowania elektrolitów

Przed rozpoczęciem leczenia arsenu (III) tlenkiem należy wykonać EKG z 12 odprowadzeniami, badanie stężenia elektrolitów (potas, wapń i magnez) i kreatyniny w surowicy, skorygować istniejące wcześniej nieprawidłowe stężenia elektrolitów oraz, jeśli jest to możliwe, przerwać podawanie produktów leczniczych wydłużających odstęp QT. Pacjenci z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QTc lub czynnikami ryzyka *torsade de pointes* powinni być monitorowani w sposób ciągły (EKG). W przypadku, gdy odstęp QTc jest większy niż 500 ms, przed rozważeniem zastosowania arsenu (III) tlenku należy podjąć działania korygujące i za pomocą serii badań EKG ponownie ocenić odstęp QTc, i jeśli jest taka możliwość, skonsultować się ze specjalistą. Podczas leczenia arsenu (III) tlenkiem należy utrzymywać stężenie potasu powyżej 4 mEq/L, a stężenie magnezu powyżej 1,8 mg/dL. Należy ponownie ocenić pacjentów, u których bezwzględna wartość odstępu QT > 500 ms i podjąć natychmiastowe działanie w celu skorygowania jednocześnie występujących czynników ryzyka, oceniając korzyści oraz ryzyko związane z kontynuacją lub przerwaniem leczenia arsenu (III) tlenkiem. Jeśli wystąpi omdlenie, pojawi się szybkie lub nieregularne bicie serca, pacjent musi być hospitalizowany i monitorowany w sposób ciągły. Należy ocenić stężenie elektrolitów w surowicy i tymczasowo przerwać leczenie arsenu (III) tlenkiem, dopóki odstęp QTc nie ulegnie skróceniu poniżej 460 ms, zaburzenia elektrolitowe nie zostaną skorygowane oraz nie ustąpią omdlenia i nieregularny rytm serca. Po ustąpieniu powyższych nieprawidłowości należy ponownie rozpocząć leczenie, stosując 50% uprzednio stosowanej dawki dobowej. Jeśli w ciągu 7 dni od wznowienia leczenia, stosując zmniejszoną dawkę, nie dojdzie do ponownego wydłużenia odstępu QTc, można rozpocząć leczenie arsenu (III) tlenkiem w dawce 0,11 mg/kg mc. na dobę przez drugi tydzień. Jeśli nie dojdzie do wydłużenia odstępu QTc, dawkę dobową można zwiększyć do 100% dawki początkowej. Nie ma danych dotyczących wpływu arsenu (III) tlenku na odstęp QTc podczas infuzji. Podczas leczenia indukującego i konsolidującego, elektrokardiogramy należy wykonywać dwa razy w tygodniu, a w przypadku pacjentów niestabilnych klinicznie - częściej.

#### Hepatotoksyczność (3. stopnia lub większa)

Podczas leczenia indukującego lub konsolidującego arsenu (III) tlenkiem jednocześnie z ATRA, u 63,2% nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL z grupy niskiego lub pośredniego ryzyka obserwowano toksyczne działanie na wątrobę 3. lub 4. stopnia (patrz punkt 4.8). Działanie toksyczne ustępowało jednak po tymczasowym odstawieniu arsenu (III) tlenku lub ATRA, lub obu. Stosowanie arsenu (III) tlenku należy przerwać przed planowanym zakończeniem leczenia w momencie, gdy odnotuje się 3. lub większy stopień hepatotoksyczności wg ogólnych kryteriów toksyczności Krajowego Instytutu ds. Chorób Nowotworowych (ang. *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*). Gdy tylko stężenie bilirubiny i (lub) aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub)

fosfatazy alkalicznej zmniejszy się do wartości 4-krotnie poniżej górnej granicy normy, należy ponownie rozpocząć leczenie arsenu (III) tlenkiem, stosując przez pierwsze 7 dni 50% poprzedniej dawki dobowej. Następnie, w przypadku braku pogorszenia wcześniej obserwowanej toksyczności, należy stosować arsenu (III) tlenek w pełnej dawce. Jeśli hepatotoksyczność wystąpi ponownie, konieczne jest trwale przerwanie stosowania arsenu (III) tlenku.

#### Opóźnienie podania i modyfikowanie dawki

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

#### Badania laboratoryjne

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

#### Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania u wszystkich grup pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, arsenu (III) tlenek należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek nie jest wystarczające do określenia czy konieczne jest dostosowanie dawkowania.

Nie badano stosowania arsenu (III) tlenku u pacjentów dializowanych.

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Istnieją ograniczone kliniczne dane dotyczące stosowania arsenu (III) tlenku u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u tych pacjentów.

#### Hiperleukocytoza

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

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

Tabela 1 Zalecenia dotyczące rozpoczęcia stosowania hydroksymocznika

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

#### Rozwój drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego

Substancja czynna produktu leczniczego Arsenic trioxide Tillomed, czyli arsenu (III) tlenek, jest rakotwórcza dla człowieka. Pacjentów należy monitorować w kierunku rozwoju drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego.

#### Encefalopatia

Podczas leczenia arsenu (III) tlenkiem zgłaszano przypadki encefalopatii. U pacjentów z niedoborem witaminy B<sub>1</sub> po leczeniu arsenu (III) tlenkiem zgłaszano przypadki encefalopatii Wernickego. Po rozpoczęciu stosowania arsenu (III) tlenku, pacjentów narażonych na ryzyko niedoboru witaminy B<sub>1</sub> należy uważnie obserwować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych encefalopatii. W niektórych przypadkach encefalopatia ustąpiła po zastosowaniu suplementacji witaminy B<sub>1</sub>.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono formalnej oceny interakcji farmakokinetycznych pomiędzy arsenu (III) tlenkiem a innymi produktami leczniczymi.

#### Produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT/QTc, hipokaliemię lub hipomagnezemię

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

#### Produkty lecznicze o potwierdzonym toksycznym działaniu na wątrobę

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

#### Inne przeciwbiałaczkowe produkty lecznicze

Wpływ arsenu (III) tlenku na skuteczność innych przeciwbiałaczkowych produktów leczniczych nie jest znany.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Ze względu na ryzyko działania genotoksycznego związków arsenu (patrz punkt 5.3), kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia arsenu (III) tlenkiem oraz przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Mężczyźni powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji i zaleca się im, aby nie płodzili dziecka podczas przyjmowania produktu leczniczego Arsenic trioxide Tillomed oraz przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

### Ciąża

W badaniach na zwierzętach wykazano, że arsenu (III) tlenek ma działanie embriotoksyczne i teratogenne (patrz punkt 5.3). Nie prowadzono badań z udziałem kobiet w ciąży, leczonych arsenu (III) tlenkiem.

Jeśli produkt leczniczy jest stosowany w okresie ciąży, lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania tego produktu leczniczego, musi być poinformowana o potencjalnym szkodliwym działaniu na płód.

### Karmienie piersią

Arsen przenika do mleka ludzkiego. W związku z możliwością wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u niemowląt i dzieci karmionych piersią przez pacjentki przyjmujące arsenu (III) tlenek, należy przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem leczenia i nie karmić piersią w jego trakcie oraz przez dwa tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki.

### Płodność

Nie prowadzono klinicznych i nieklinicznych badań płodności z arsenu (III) tlenkiem.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Arsenu (III) tlenek nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych, związane z leczeniem działania niepożądane 3. i 4. stopnia wg skali CTC wystąpiły u 37% pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należała hiperglikemia, hipokaliemia, neutropenia oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT). Leukocytoza wystąpiła u 50% pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL i była odnotowana w ocenie hematologicznej.

Przypadki ciężkich działań niepożądanych były częste (1-10%) i spodziewano się ich w populacji z nawracającą/oporną na leczenie APL. Takie przypadki ciężkich działań niepożądanych, związanych z arsenu (III) tlenkiem obejmowały zespół różnicowania APL (3), leukocytozę (3), wydłużenie odstępu QT (4, 1 przypadek z *torsade de pointes*), migotanie/trzepotanie przedsionków (1), hiperglikemię (2) oraz różne przypadki ciężkich działań niepożądanych związanych z krwotokiem, zakażeniami, bólem, biegunką i nudnościami.

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

leczenia i jednoczesnym podawaniem wielu produktów leczniczych, koniecznych dla opanowania objawów i choroby.

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

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2

	Wszystkie stopnie	Stopień $\geq 3$
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		
Półpasec ( <i>Herpes zoster</i> )	Często	Częstość nieznana
Posocznica	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zapalenie płuc	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		
Neutropenia z gorączką	Często	Często
Leukocytoza	Często	Często
Neutropenia	Często	Często
Pancytopenia	Często	Często
Małopłytkowość	Często	Często
Niedokrwistość	Często	Częstość nieznana
Leukopenia	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Limfopenia	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		
Hiperglikemia	Bardzo często	Bardzo często
Hipokaliemia	Bardzo często	Bardzo często
Hipomagnezemia	Bardzo często	Często
Hipernatremia	Często	Często
Kwasica ketonowa	Często	Często
Hipermagnezemia	Często	Częstość nieznana
Odwodnienie	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zatrzymanie płynów	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia psychiczne</b>		
Stan splątania	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Parestezje	Bardzo często	Często
Zawroty głowy	Bardzo często	Częstość nieznana

Ból głowy	Bardzo często	Częstość nieznana
Drgawki	Często	Częstość nieznana
Encefalopatia, encefalopatia Wernickego	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia oka</b>		
Nieostre widzenie	Często	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia serca</b>		
Tachykardia	Bardzo często	Często
Wysiłek osierdziowy	Często	Często
Ekstrasystolia komorowa	Często	Częstość nieznana
Niewydolność serca	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Tachykardia komorowa	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		
Zapalenie naczyń	Często	Często
Niedociśnienie	Często	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		
Zespół różnicowania	Bardzo często	Bardzo często
Duszność	Bardzo często	Często
Niedotlenienie tkanek	Często	Często
Wysiłek opłucnowy	Często	Często
Ból związany z zapaleniem opłucnej	Często	Często
Krwawienia płucne	Często	Często
Zapalenie płuc	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Biegunka	Bardzo często	Często
Wymioty	Bardzo często	Częstość nieznana
Nudności	Bardzo często	Częstość nieznana
Ból brzucha	Często	Często
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		
Świąd	Bardzo często	Częstość nieznana
Wysypka	Bardzo często	Częstość nieznana
Rumień	Często	Często
Obrzęk twarzy	Często	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej</b>		
Ból mięśni	Bardzo często	Często
Ból stawów	Często	Często
Ból kości	Często	Często
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		
Niewydolność nerek	Często	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		
Gorączka	Bardzo często	Często
Ból	Bardzo często	Często
Zmęczenie	Bardzo często	Częstość nieznana
Obrzęk	Bardzo często	Częstość nieznana
Ból w klatce piersiowej	Często	Często
Dreszcze	Często	Częstość nieznana
<b>Badania diagnostyczne</b>		
Zwiększenie aktywności ALAT	Bardzo często	Często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej -AspAT	Bardzo często	Często

Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG	Bardzo często	Często
Hiperbilirubinemia	Często	Często
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Często	Częstość nieznana
Zwiększenie masy ciała	Często	Częstość nieznana
Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy*	Częstość nieznana *	Częstość nieznana*

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

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Zespół różnicowania

Podczas leczenia arsenu (III) tlenkiem u 14 z 52 pacjentów biorących udział w badaniach APL w sytuacji nawrotu wystąpił co najmniej jeden objaw zespołu różnicowania APL, charakteryzującego się gorączką, dusznością, zwiększeniem masy ciała, naciekami płucnymi i obecnością płynu wysiękowego w opłucnej lub osierdziu, z leukocytozą lub bez leukocytozy (patrz punkt 4.4). Podczas leczenia indukującego u dwudziestu siedmiu pacjentów wystąpiła leukocytoza ( $WBC \geq 10 \times 10^3/\text{mikrolitr}$ ), u 4 z nich wartości przekraczały 100 000/mikrolitr. Pomiary wyjściowe liczby białych krwinek (WBC) nie korelowały z rozwojem leukocytozy podczas badania, a wartości WBC podczas leczenia konsolidującego nie były tak wysokie, jak podczas leczenia indukującego. Podczas tych badań leukocytozy nie leczono chemioterapeutykami. Produkty lecznicze stosowane do zmniejszenia liczby białych krwinek często nasilają toksyczność związaną z leukocytozą i żadne standardowe podejście nie było skuteczne. Jeden pacjent leczony w ramach programu zezwalającego na użycie produktu leczniczego przed jego zarejestrowaniem (tzw. *compassionate use*) zmarł z powodu udaru niedokrwinnego mózgu. Miało to związek z leukocytozą, która wystąpiła po leczeniu chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi zastosowanymi w celu zmniejszenia liczby WBC. Zalecanym podejściem jest obserwacja, a interwencję stosuje się jedynie w wybranych przypadkach.

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

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

W doniesieniach po wprowadzeniu do obrotu, zespół różnicowania, podobnie jak zespół kwasu retynowego, zgłaszano również w przypadku leczenia arsenu (III) tlenkiem nowotworów złośliwych innych niż ostra białaczka promielocytowa.

##### Wydłużenie odstępu QT

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

konsolidującego bez dalszych objawów wydłużenia odstępu QT.

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

#### Neuropatia obwodowa

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

#### Hepatotoksyczność (3.-4. stopnia)

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

#### Toksyczność hematologiczna i działanie toksyczne na układ pokarmowy

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Jeśli objawy sugerują wystąpienie ostrej toksyczności arsenu (np. konwulsje, osłabienie mięśni i splątanie) należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Arsenic trioxide Tillomed i można rozważyć włączenie terapii chelatującej penicylaminą w dawce  $\leq 1$  g na dobę. Czas leczenia penicylaminą należy oszacować, biorąc pod uwagę wartości związków arsenu w moczu w badaniach diagnostycznych. W przypadku pacjentów, którzy nie mogą przyjmować produktów leczniczych doustnie, można rozważyć podawanie domięśniowe dimerkaprołu w dawce 3 mg/kg mc. co 4 godziny, aż do ustąpienia toksyczności bezpośrednio zagrażającej życiu. Następnie można podać doustnie penicylaminę w dawce  $\leq 1$  g na dobę. W przypadku koagulopatii zaleca się doustne podawanie jako środka chelatującego kwasu dimerkaptobursztynowego (DMSA, Succimer) 10 mg/kg mc. lub 350 mg/m<sup>2</sup> pc. co 8 godzin przez 5 dni, a następnie co 12 godzin przez 2 tygodnie. W przypadku pacjentów z ciężkim, ostrym przedawkowaniem arsenu należy rozważyć zastosowanie dializy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX27

#### Mechanizm działania

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Nowo zdiagnozowani pacjenci z APL z grupy ryzyka innego niż wysokie

Stosowanie arsenu (III) tlenku badano u 77 nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL z grupy niskiego lub pośredniego ryzyka w kontrolowanym, randomizowanym badaniu klinicznym równoważności (ang. non-inferiority) III fazy, porównującym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania arsenu (III) tlenku łącznie z kwasem all-*trans*-retynowym (ATRA) oraz ATRA łącznie z chemioterapią (np. idarubicyna i mitoksantron) (badanie APL0406). Do badania włączono pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL potwierdzoną obecnością t(15; 17) lub PML-RAR-alfa na podstawie RT-PCR lub drobnoziarnistego rozmieszczenia ciałek jądrowych PML w komórkach białaczkowych. Nie są dostępne dane dotyczące pacjentów z wariantami translokacji jak t(11;17)(PLZF/RAR-alfa). Z badania wykluczono pacjentów z istotnymi zaburzeniami rytmu serca, nieprawidłowościami w zapisie EKG (wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT, istotna tachykardia komorowa lub przedsiolkowa występująca obecnie lub w wywiadzie, istotna klinicznie bradykardia spoczynkowa [ $< 50$  uderzeń na minutę], QTc  $> 450$  ms w badaniu przesiewowym EKG, blok prawej odnogi pęczka Hisa z blokiem przedniej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa, blok dwugałęziowy) lub neuropatią. Pacjenci w grupie leczenia ATRA z arsenu (III) tlenkiem otrzymywali ATRA doustnie w dawce  $45 \text{ mg/m}^2 \text{ pc. na dobę}$  i arsenu (III) tlenek dożylnie w dawce  $0,15 \text{ mg/kg mc. na dobę}$  do uzyskania całkowitej remisji (ang. *complete remission*, CR). W okresie konsolidacji, ATRA podawano w takiej samej dawce przez 2 tygodnie, po których następowały 2 tygodnie przerwy. Łącznie podawano 7 cykli. Arsenu (III) tlenek podawano w takiej samej dawce, 5 dni w tygodniu przez 4 tygodnie, po których następowały 4 tygodnie przerwy. Łącznie podawano 4 cykle. Pacjenci w grupie leczenia ATRA jednocześnie z chemoterapią otrzymywali idarubicynę dożylnie w dawce  $12 \text{ mg/m}^2 \text{ pc. dnia 2., 4., 6. i 8.}$  oraz ATRA doustnie w dawce  $45 \text{ mg/m}^2 \text{ pc. na dobę}$  do uzyskania CR. W okresie konsolidacji, pacjenci otrzymywali idarubicynę w dawce  $5 \text{ mg/m}^2 \text{ pc. od 1. do 4. dnia}$  i ATRA w dawce  $45 \text{ mg/m}^2 \text{ pc. na dobę}$  przez 15 dni, następnie podawano mitoksantron dożylnie w dawce  $10 \text{ mg/m}^2 \text{ pc. od 1. do 5. dnia}$  i ponownie ATRA w dawce  $45 \text{ mg/m}^2 \text{ pc. na dobę}$  przez 15 dni oraz na koniec pojedynczą dawkę idarubicyny  $12 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  i ATRA w dawce  $45 \text{ mg/m}^2 \text{ pc. na dobę}$  przez 15 dni. Każdy cykl konsolidacji rozpoczynano w momencie przywrócenia prawidłowych wartości hematologicznych po poprzednim cyklu, co zdefiniowano jako bezwzględną liczbę neutrofilii  $> 1,5 \times 10^9/\text{L}$  i płytek krwi  $> 100 \times 10^9/\text{L}$ . Pacjenci w grupie leczenia ATRA jednocześnie z chemoterapią otrzymywali również leczenie podtrzymujące przez maksymalnie 2 lata, w tym 6-merkaptopurynę doustnie w dawce  $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc. na dobę}$ , metotreksat domięśniowo w dawce  $15 \text{ mg/m}^2 \text{ pc. na tydzień}$  i ATRA w dawce  $45 \text{ mg/m}^2 \text{ pc. na dobę}$  przez 15 dni co 3 miesiące.

Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w tabeli 3 poniżej:

Tabela 3

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

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

#### Nawracająca/oporna na leczenie APL

Stosowanie arsenu (III) tlenku badano u 52 pacjentów z APL, leczonych wcześniej antracykliną i retinoidami w dwóch badaniach otwartych, jednoramiennych, bez grupy kontrolnej. Jedno badanie było badaniem klinicznym prowadzonym przez pojedynczego badacza (n=12), natomiast drugie było badaniem wieloośrodkowym prowadzonym w 9 ośrodkach (n=40). Podczas pierwszego badania pacjenci otrzymywali medianę dawki wynoszącą 0,16 mg/kg mc. na dobę arsenu (III) tlenku (zakres od 0,06 do 0,20 mg/kg mc. na dobę), natomiast pacjenci w badaniu wieloośrodkowym otrzymywali stałą dawkę 0,15 mg/kg mc. na dobę. (III) tlenek arsenu podawano dożylnie przez 1 do 2 godzin, do osiągnięcia braku obecności komórek białaczkowych w szpiku kostnym, maksymalnie przez 60 dni. Leczenie konsolidujące kontynuowano u pacjentów z całkowitą remisją, podając dodatkowe 25 dawek arsenu (III) tlenku w ciągu 5 tygodni. Leczenie konsolidujące rozpoczęto 6 tygodni (zakres 3-8) po leczeniu indukującym w badaniu jednośrodkowym i 4 tygodnie (zakres 3-6) po leczeniu indukującym w badaniu wieloośrodkowym. Całkowita remisja (CR) definiowana jako brak widocznych komórek białaczkowych w szpiku kostnym oraz poprawa płytek i białych krwinek we

krwi obwodowej. U pacjentów uczestniczących w badaniu jednośrodkowym nawroty występowały po 1-6 wcześniejszych terapiach, a u 2 pacjentów wystąpił nawrót po transplantacji komórek macierzystych. U pacjentów uczestniczących w badaniu wielośrodkowym nawroty występowały po 1-4 wcześniejszych terapiach, a u 5 pacjentów wystąpił nawrót po transplantacji komórek macierzystych. Mediana wieku w badaniu jednośrodkowym wynosiła 33 lata (zakres od 9 do 75 lat). Mediana wieku w badaniu wielośrodkowym wynosiła 40 lat (zakres od 5 do 73 lat).

Wyniki przedstawiono poniżej w tabeli 4.

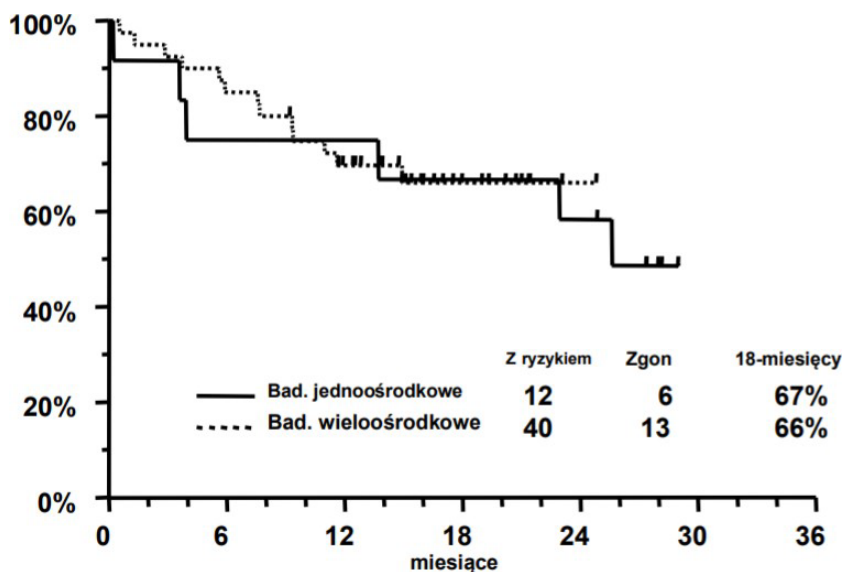
Tabela 4

	<b>Badanie jednośrodkowe N=12</b>	<b>Badanie wielośrodkowe N=40</b>
Dawka (III) tlenku arsenu, mg/kg mc. na dobę (mediana, zakres)	0,16 (0,06 - 0,20)	0,15
Całkowita remisja (CR)	11 (92%)	34 (85%)
<b>Czas do remisji szpiku kostnego (mediana)</b>	32 dni	35 dni
<b>Czas do CR remisji (mediana)</b>	54 dni	59 dni
18-miesięczny okres przeżycia	67%	66%

W badaniu jednośrodkowym uczestniczyło 2 dzieci (< 18 lat), u obu uzyskano całkowitą remisję (CR). W badaniu wielośrodkowym uczestniczyło 5 dzieci (< 18 lat), u 3 z nich uzyskano całkowitą remisję CR. Nie leczono dzieci w wieku poniżej 5 lat.

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

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



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

### Odpowiedź cytogenetyczna po przeprowadzeniu leczenia arsenu (III) tlenkiem

Tabela 5

	<b>Badanie pilotażowe jednośrodkowe N z CR = 11</b>	<b>Badanie wielośrodkowe N z CR = 34</b>
Standardowe badania cytogenetyczne [t(15;17)]		
<b>Brak</b>	8 (73%)	31 (91%)
<b>Obecne</b>	1 (9%)	0%
<b>Brak oceny</b>	2 (18%)	3 (9%)
RT-PCR dla PML/RAR $\alpha$		
<b>Ujemne</b>	8 (73 %)	27 (79 %)
<b>Dodatnie</b>	3 (27 %)	4 (12 %)
<b>Brak oceny</b>	0	3 (9 %)

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

#### Dzieci i młodzież

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

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nieorganiczna, liofilizowana postać arsenu (III) tlenku po umieszczeniu w roztworze natychmiast hydrolizuje do kwasu arsenawego (As<sup>III</sup>). As<sup>III</sup> jest aktywną farmakologicznie formą (III) tlenku arsenu.

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

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

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

### Eliminacja

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

### Zaburzenia czynności nerek

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

Ekspozycja ogólnoustrojowa na  $MMA^V$  i  $DMA^V$  wydaje się zwiększać u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek; kliniczne konsekwencje nie są znane, ale nie stwierdzono zwiększonej toksyczności.

### Zaburzenia czynności wątroby

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

### Liniowość lub nieliniowość

W całkowitym zakresie dawki pojedynczej od 7 mg do 32 mg (podawanej jako 0,15 mg/kg mc.), ekspozycja organizmu (AUC, obszar pod krzywą) wydaje się być liniowa. Spadek maksymalnego stężenia trójwartościowego arsenu w osoczu następuje dwufazowo i charakteryzuje się początkową szybką fazą dystrybucji, po której następuje wolniejsza faza końcowego wydalania. Po podaniu

w dawce 0,15 mg/kg mc. na dobę (n=6) lub dwa razy w tygodniu (n=3), obserwowano w przybliżeniu dwukrotną kumulację As<sup>III</sup> w porównaniu do pojedynczej infuzji. Kumulacja ta była nieco większa niż spodziewana oparta na wynikach zastosowania pojedynczej dawki.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ograniczone badania wpływu toksyczności arsenu (III) tlenku na układ rozrodczy u zwierząt wskazują na działanie embriotoksyczne i teratogenne (uszkodzenia cewy nerwowej, wrodzony brak oczu i mikroftalmia) po podawaniu 1 do 10-krotnej zalecanej dawki klinicznej (mg/m<sup>2</sup> pc.).

Nie prowadzono badań dotyczących płodności z udziałem arsenu (III) tlenku. Związki arsenu wywołują zaburzenia chromosomów i transformacje morfologiczne komórek ssaków w badaniach *in vitro* i *in vivo*. Nie przeprowadzono żadnych oficjalnych badań działania rakotwórczego arsenu (III) tlenku. Niemniej jednak arsenu (III) tlenek i inne nieorganiczne związki arsenu uważa się za rakotwórcze dla człowieka.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

### 6.3 Okres ważności

2 lata.

Po rozcieńczeniu w roztworach do infuzji, wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu leczniczego Arsenic trioxide Tillomed przez 48 godzin w temperaturze od 15°C do 30°C oraz przez 96 godzin, jeżeli jest przechowywany w lodówce (2°C-8°C).

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

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.  
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Arsenic trioxide Tillomed występuje w postaci przejrzystego, bezbarwnego koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Koncentrat w objętości 6 mL, umieszczony jest w fiolce z bezbarwnego szkła typu I zamkniętej ciemnoszarym korkiem z gumy chlorobutylowej pokrytym teflonem, z białym uszczelnieniem typu „flip-off”.  
Napełnione fiołki są oznaczone etykietą i umieszczone w plastikowej osłonce z termokurczliwej folii,

dno fiolek jest zabezpieczone dodatkową plastikową folią, dostępne są w opakowaniach zawierających 1 lub 10 fiolek, w tekturowym pudełku.

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

##### Przygotowanie produktu leczniczego Arsenic trioxide Tillomed

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

Niezwłocznie po pobraniu z fiołki, produkt leczniczy Arsenic trioxide Tillomed należy rozcieńczyć w 100 mL do 250 mL roztworu glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/mL (5%) lub roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%).

Produktu leczniczego Arsenic trioxide Tillomed nie wolno mieszać ani podawać jednocześnie w tym samym zestawie do infuzji dożyłnej z innymi produktami leczniczymi.

Rozcieńczony roztwór musi być przejrzysty i bezbarwny. Przed podaniem, wszystkie roztwory podawane parenteralnie należy obejrzeć w kierunku obecności cząstek stałych i odbarwień. Nie stosować produktu leczniczego, jeżeli obecne są cząstki stałe.

##### Procedura prawidłowego usuwania

Produkt leczniczy Arsenic trioxide Tillomed jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Niewykorzystaną zawartość każdej fiołki należy odpowiednio usunąć. Nie należy przechowywać niewykorzystanej zawartości w celu późniejszego podania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego, przedmioty, które miały kontakt z produktem, lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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