

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 1 mg trójtlenku arsenu.

Jedna 10 ml fiolka zawiera 10 mg trójtlenku arsenu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Jałowy, klarowny, bezbarwny roztwór wodny niezawierający cząstek. pH roztworu wynosi od 6,0 do 8,0.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

- nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (ang. Acute Promyelocytic Leucaemia, APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba białych krwinek  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) jednocześnie z kwasem all- *trans*- retynowym (ang. all-*trans*-retinoic acid, ATRA),
- nawracającą/oporną na leczenie APL (wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retynoidu i chemioterapii),

charakteryzującą się translokacją t (15; 17) i (lub) obecnością genu PML/RAR $\alpha$  (ang. pro-myelocytic leukaemia/retinoic-acid-receptor-alpha).

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

#### Dawkowanie

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

#### Nowo zdiagnozowana APL z niskim lub pośrednim ryzykiem

##### *Schemat leczenia indukującego remisję*

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

##### *Schemat leczenia konsolidującego*

Arsenic trioxide medac 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 APL

##### *Schemat leczenia indukującego remisję*

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

##### *Schemat leczenia konsolidującego*

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

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

Leczenie produktem Arsenic trioxide medac należy tymczasowo przerwać przed planowanym zakończeniem leczenia w momencie, gdy odnotuje się stopień toksyczności 3 lub większy wg ogólnych kryteriów toksyczności (National Cancer Institute common toxicity criteria [CTC]) uważany za prawdopodobnie związany z leczeniem produktem Arsenic trioxide medac. Pacjenci, u których wystąpiły reakcje uważane za związane ze stosowaniem produktu Arsenic trioxide medac, 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.

#### Szczególne 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 produktem leczniczym Arsenic trioxide medac, należy go stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i 4.8).

##### Zaburzenia czynności nerek

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

##### Dzieci i młodzież

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

#### Sposób podawania

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

*Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego*

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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

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

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

U 27% pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL leczonych trójtlenkiem arsenu występowały objawy podobne do zespołu zwanego kwas retynowy – ostra białaczka promielocytowa (RA-APL) lub zespół różnicowania APL, charakteryzujący się gorączką, dusznością, przyrostem masy ciała, naciekami płucnymi z obecnością płynu wysiękowego w opłucnej lub osierdziu wraz z leukocytozą lub bez leukocytozy. Zespół ten może prowadzić do śmierci. U nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL leczonych trójtlenkiem arsenu i ATRA zespół różnicowania APL obserwowano u 19% pacjentów, w tym 5 ciężkich przypadków. Przy pojawieniu się pierwszych objawów wskazujących na 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 produktem leczniczym Arsenic trioxide medac 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 produktem Arsenic trioxide medac podczas leczenia zespołu różnicowania APL. Po ustąpieniu objawów podmiotowych i przedmiotowych można ponownie rozpocząć leczenie produktem Arsenic trioxide medac, stosując przez pierwsze 7 dni 50% wcześniej podawanej dawki. Następnie, jeśli nie doszło do nasilenia uprzednio obserwowanej toksyczności, można rozpocząć stosowanie produktu Arsenic trioxide medac w pełnej dawce. W przypadku nawrotu objawów, dawkę produktu Arsenic trioxide medac należy zmniejszyć do uprzednio stosowanej. Aby zapobiec wystąpieniu zespołu różnicowania APL podczas leczenia indukującego, od 1. dnia stosowania produktu Arsenic trioxide medac 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 produktem Arsenic trioxide medac podczas leczenia zespołu aktywacji leukocytów. Doświadczenia uzyskane po wprowadzeniu do obrotu wskazują, że podobny zespół może wystąpić u pacjentów z innymi rodzajami nowotworów. Pacjentów tych należy monitorować oraz prowadzić jak opisano powyżej.

#### Nieprawidłowości w zapisie EKG

Trójtlenek arsenu może powodować wydłużenie odstępu QT i całkowity blok przedsionkowo-komorowy. Wydłużenie QT może prowadzić do arytmii komorowej typu *torsade de pointes*, która może zakończyć się śmiercią. Wcześniejsze leczenie antracyklinami może zwiększać ryzyko wydłużenia QT. Ryzyko wystąpienia *torsade de pointes* wiąże się z zakresem wydłużenia odstępu QT,

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

### Zalecenia EKG i monitorowania elektrolitów

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Arsenic trioxide medac należy wykonać EKG z 12 odprowadzeniami, badanie stężenia elektrolitów (potas, wapń i magnez) i kreatyniny w surowicy, skorygować istniejące wcześniej nieprawidłowe stężenia elektrolitów oraz - jeśli jest to możliwe - przerwać podawanie produktów leczniczych wydłużających odstęp QT. Pacjenci z czynnikami ryzyka wydłużenia QTc lub czynnikami ryzyka *torsade de pointes* powinni być monitorowani w sposób ciągły (EKG). W przypadku, gdy QTc jest większe niż 500 ms przed rozważeniem zastosowania produktu Arsenic trioxide medac, należy podjąć działania korygujące i za pomocą serii badań EKG ponownie ocenić QTc, i jeśli jest taka możliwość, skonsultować się ze specjalistą. Podczas leczenia produktem Arsenic trioxide medac 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 produktem Arsenic trioxide medac. 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 - aż do spadku odstępu QTc poniżej 460 ms, skorygowania nieprawidłowych stężeń elektrolitów, niewystępowania omdleń i nieregularnego rytmu serca - przerwać leczenie produktem Arsenic trioxide medac. Po ustąpieniu powyższych nieprawidłowości należy ponownie rozpocząć leczenie, stosując 50% uprzednio stosowanej dawki dobowej. Jeśli w ciągu 7 dni od wznowienia leczenia, stosując zmniejszoną dawkę, nie dojdzie do ponownego wydłużenia QTc, można rozpocząć leczenie produktem Arsenic trioxide medac w dawce 0,11 mg/kg mc. na dobę przez drugi tydzień. Jeśli nie dojdzie do wydłużenia QTc, dawkę dobową można zwiększyć do 100% dawki początkowej. Nie ma danych dotyczących wpływu trójtlenku arsenu na odstęp QTc podczas infuzji. Podczas leczenia indukującego i konsolidującego, elektrokardiogramy należy wykonywać dwa razy w tygodniu, a w przypadku pacjentów niestabilnych klinicznie - częściej.

### Hepatotoksyczność (3. stopnia lub większa)

Podczas leczenia indukującego lub konsolidującego trójtlenkiem arsenu jednocześnie z ATRA, u 63,2% nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL z grupy niskiego lub pośredniego ryzyka obserwowano toksyczne działanie na wątrobę 3. lub 4. stopnia (patrz punkt 4.8). Działanie toksyczne ustępowało jednak po tymczasowym odstawieniu trójtlenku arsenu lub ATRA, lub obu. Stosowanie produktu Arsenic trioxide medac należy przerwać przed planowanym zakończeniem leczenia w momencie, gdy odnotuje się 3. lub większy stopień hepatotoksyczności wg ogólnych kryteriów CTC. Jak tylko stężenie bilirubiny i (lub) aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) fosfatazy

alkalicznej zmniejszy się do wartości 4-krotnie poniżej górnej granicy normy, należy ponownie rozpocząć leczenie produktem Arsenic trioxide medac, stosując przez pierwsze 7 dni 50% poprzedniej dawki dobowej. Następnie, w przypadku braku nasilenia wcześniej obserwowanej toksyczności, należy stosować Arsenic trioxide medac w pełnej dawce. Jeśli hepatotoksyczność wystąpi ponownie, konieczne jest trwale przerwanie stosowania produktu Arsenic trioxide medac.

#### Opóźnienie podania i modyfikowanie dawki

Stosowanie produktu Arsenic trioxide medac 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 (ang. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) uważany za prawdopodobnie związany z leczeniem produktem Arsenic trioxide medac (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, Arsenic trioxide medac 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 produktu Arsenic trioxide medac 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 trójtlenkiem arsenu, produkt leczniczy Arsenic trioxide medac należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 dotyczący hepatotoksyczności i punkt 4.8). Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie jest wystarczające do określenia czy konieczne jest dostosowanie dawkowania.

#### Osoby w podeszłym wieku

Istnieją ograniczone kliniczne dane dotyczące stosowania produktu Arsenic trioxide medac u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u tych pacjentów.

#### Hiperleukocytoza

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

pacjentów z APL z grupy niskiego lub pośredniego ryzyka, leukocytoza wystąpiła podczas leczenia indukującego u 35 z 74 (47%) pacjentów (patrz punkt 4.8). We wszystkich przypadkach zastosowano leczenie hydroksymocznikiem z dobrym rezultatem.

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

Tabela 1 Zalecenia dotyczące rozpoczęcia stosowania hydroksymocznika

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

### Rozwój drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego

Substancja czynna produktu Arsenic trioxide medac, czyli trójtlenek arsenu, jest rakotwórcza dla człowieka. Pacjentów należy monitorować pod kątem rozwoju drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego.

### Encefalopatia

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

### 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 produktem Arsenic trioxide medac a innymi produktami leczniczymi.

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

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

### Produkty lecznicze o potwierdzonym toksycznym działaniu na wątrobę

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

### Inne przeciwbiałaczkowe produkty lecznicze

Wpływ produktu Arsenic trioxide medac 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 genotoksyczności związane ze związkami arsenu (patrz punkt 5.3), kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Arsenic trioxide medac i przez 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Mężczyźni powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji i należy im zalecić, aby nie podejmowali prób poczęcia dziecka w trakcie otrzymywania produktu Arsenic trioxide medac i przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

##### Ciąża

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

##### Karmienie piersią

Arsen przenika do mleka ludzkiego. W związku z możliwością wystąpienia poważnych działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią przez pacjentki przyjmujące Arsenic trioxide medac, przed rozpoczęciem oraz w trakcie terapii, a także przez dwa tygodnie od otrzymania ostatniej dawki produktu Arsenic trioxide medac należy zaprzestać karmienia piersią.

##### Płodność

Nie prowadzono klinicznych i nieklinicznych badań płodności z produktem Arsenic trioxide medac.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Arsenic trioxide medac 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 należy hiperglikemia, hipokaliemia, neutropenia oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT). Leukocytoza wystąpiła u 50% pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL i była odnotowana w ocenie hematologicznej.

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



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

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

#### Tabularyczny wykaz działań niepożądanych

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

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

Tabela 2

	<b>Wszystkie stopnie</b>	<b>Stopień <math>\geq 3</math></b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		
Półpasiec ( <i>Herpes zoster</i> )	Często	Nieznana
Posocznica	Nieznana	Nieznana
Zapalenie płuc	Nieznana	Nieznana
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		
Neutropenia z gorączką	Często	Często
Leukocytoza	Często	Często
Neutropenia	Często	Często
Pancytopenia	Często	Często
Trombocytopenia	Często	Często
Niedokrwistość	Często	Nieznana
Leukopenia	Nieznana	Nieznana
Limfopenia	Nieznana	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	Nieznana
Odwodnienie	Nieznana	Nieznana
Zatrzymanie płynów	Nieznana	Nieznana
<b>Zaburzenia psychiczne</b>		
Stan splątania	Nieznana	Nieznana
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Parestezje	Bardzo często	Często
Zawroty głowy	Bardzo często	Nieznana
Ból głowy	Bardzo często	Nieznana

	<b>Wszystkie stopnie</b>	<b>Stopień ≥ 3</b>
Drgawki	Często	Nieznana
Encefalopatia, encefalopatia Wernickego	Nieznana	Nieznana
<b>Zaburzenia oka</b>		
Nieostre widzenie	Często	Nieznana
<b>Zaburzenia serca</b>		
Tachykardia	Bardzo często	Często
Wysiłek osierdziowy	Często	Często
Ekstrasystolia komorowa	Często	Nieznana
Niewydolność serca	Nieznana	Nieznana
Tachykardia komorowa	Nieznana	Nieznana
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		
Zapalenie naczyń	Często	Często
Niedociśnienie	Często	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
Nietypowe zapalenia płuc	Nieznana	Nieznana
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Biegunka	Bardzo często	Często
Wymioty	Bardzo często	Nieznana
Nudności	Bardzo często	Nieznana
Ból brzucha	Często	Często
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		
Świąd	Bardzo często	Nieznana
Wysypka	Bardzo często	Nieznana
Rumień	Często	Często
Obrzęk twarzy	Często	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	Nieznana
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		
Gorączka	Bardzo często	Często
Ból	Bardzo często	Często
Zmęczenie	Bardzo często	Nieznana
Obrzęk	Bardzo często	Nieznana
Ból w klatce piersiowej	Często	Często
Dreszcze	Często	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	Nieznana
Zwiększenie masy ciała	Często	Nieznana
Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy*	Nieznana*	Nieznana*

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

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Zespół różnicowania

Podczas leczenia trójtlenkiem arsenu u 14 z 52 pacjentów biorących udział w badaniach APL w sytuacji nawrotu wystąpił co najmniej jeden objaw zespołu różnicowania APL, charakteryzującego się gorączką, dusznością, zwiększeniem masy ciała, naciekami płucnymi i obecnością płynu wysiękowego w opłucnej lub osierdziu, z leukocytozą lub bez leukocytozy (patrz punkt 4.4). Podczas leczenia indukującego u dwudziestu siedmiu pacjentów wystąpiła leukocytoza ( $WBC \geq 10 \times 10^3/\mu l$ ), u 4 z nich wartości przekraczały  $100\ 000/\mu l$ . 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 chemioterapią. 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 niedokrwiennego mózgu. Miało to związek z leukocytozą, która wystąpiła po leczeniu chemoterapeutycznymi produktami leczniczymi zastosowanymi w celu zmniejszenia liczby WBC. Zalecanym podejściem jest obserwacja, a interwencję stosuje się jedynie w wybranych przypadkach.

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

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

W doniesieniach porejestracyjnych, zespół różnicowania, podobnie jak zespół kwasu retynowego, występował również w leczeniu trójtlenkiem arsenu nowotworów złośliwych innych niż ostra białaczka promielocytowa.

### Wydłużenie odstępu QT

Trójtlenek arsenu może powodować wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4). Wydłużenie QT może prowadzić do arytmii komorowej typu *torsade de pointes*, która może zakończyć się śmiercią. 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 trójtlenkiem arsenu. Pacjentka przeszła do fazy leczenia konsolidującego bez dalszych objawów wydłużenia odstępu QT.

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

### Neuropatia obwodowa

Neuropatia obwodowa charakteryzująca się parestezją/zaburzeniem czucia jest częstym i dobrze poznanym wynikiem działania arsenu obecnego w otoczeniu. Jedynie dwóch pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL wcześniej przerwało leczenie w związku z tym działaniem

niepożądanym, a jednemu z nich w kolejnym protokole podano dodatkowo trójtlenek arsenu. U 44% pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie APL wystąpiły objawy, które mogły się wiązać z neuropatią. W większości objawy miały charakter łagodny do umiarkowanego i były odwracalne po przerwaniu leczenia trójtlenkiem arsenu.

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

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

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

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

Jeśli objawy wskazują na wystąpienie ostrej toksyczności arsenu (np. drgawki, osłabienie mięśni i splątanie) należy natychmiast przerwać podawanie produktu Arsenic trioxide medac 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 produktu Arsenic trioxide medac nie został jeszcze całkowicie poznany. Trójtlenek arsenu powoduje zmiany morfologiczne i fragmentację kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) charakterystyczne dla apoptozy w ludzkich komórkach białaczki promielocytowej NB4 *in vitro*. Ponadto trójtlenek arsenu powoduje uszkodzenie lub degradację białka syntezy PML/RAR $\alpha$ .

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nowo zdiagnozowani pacjenci z APL z grupy ryzyka innego niż wysokie

Stosowanie trójtlenku arsenu badano u 77 nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL z grupy niskiego lub pośredniego ryzyka w kontrolowanym, randomizowanym badaniu klinicznym równoważności (ang. non-inferiority) III fazy porównującym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trójtlenku arsenu jednocześnie z ATRA oraz ATRA jednocześnie z chemioterapią (np. idarubicyna i mitoksantron) (badanie APL0406). Do badania włączono pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL potwierdzoną obecnością t(15; 17) lub PML/RAR $\alpha$  na podstawie RT-PCR lub drobnociąsteczkowego rozmieszczenia ciałek jądrowych PML w komórkach białaczkowych. Nie są dostępne dane dotyczące pacjentów z wariantami translokacji jak t(11;17)(PLZF/RAR $\alpha$ ). Z badania wykluczono pacjentów z istotnymi zaburzeniami rytmu serca, nieprawidłowościami w zapisie EKG (wrodzony zespół wydłużonego QT, istotna tachykardia komorowa lub przedsionkowa występująca obecnie lub w wywiadzie, istotna klinicznie bradykardia spoczynkowa (<50 uderzeń na minutę), QTc >450 ms w badaniu przesiewowym EKG, blok prawej odnogi pęczka Hisa z blokiem przedniej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa, blok dwugałęziowy) lub neuropatią. Pacjenci w grupie leczenia ATRA z trójtlenkiem arsenu otrzymywali ATRA doustnie w dawce 45 mg/m<sup>2</sup>pc. na dobę i trójtlenek arsenu dożylnie w dawce 0,15 mg/kg mc. na dobę do uzyskania całkowitej remisji (CR). W okresie konsolidacji, ATRA podawano w takiej samej dawce przez 2 tygodnie, po których następowały 2 tygodnie przerwy. Łącznie podawano 7 cykli. Trójtlenek arsenu podawano w takiej samej dawce, 5 dni w tygodniu przez 4 tygodnie, po których następowały 4 tygodnie przerwy. Łącznie podawano 4 cykle. Pacjenci w grupie leczenia ATRA jednocześnie z chemioterapią otrzymywali idarubicynę dożylnie w dawce 12 mg/m<sup>2</sup> pc. dnia 2, 4, 6 i 8 oraz ATRA doustnie w dawce 45 mg/m<sup>2</sup>pc. na dobę do uzyskania CR. W okresie konsolidacji, pacjenci otrzymywali idarubicynę w dawce 5 mg/m<sup>2</sup>pc. od 1. do 4. dnia i ATRA w dawce 45 mg/m<sup>2</sup>pc. na dobę przez 15 dni, następnie podawano mitoksantron dożylnie w dawce 10 mg/m<sup>2</sup>pc. od 1. do 5. dnia i ponownie ATRA w dawce 45 mg/m<sup>2</sup>pc. na dobę przez 15 dni oraz na koniec pojedynczą dawkę idarubicyny 12 mg/m<sup>2</sup>pc. i ATRA w dawce 45 mg/m<sup>2</sup>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 x 10<sup>9</sup>/l i płytek krwi >100 x 10<sup>9</sup>/l. Pacjenci w grupie leczenia ATRA jednocześnie z chemioterapią otrzymywali również leczenie podtrzymujące przez maksymalnie 2 lata, w tym 6-merkaptopurynę doustnie w dawce 50 mg/m<sup>2</sup>pc. na dobę, metotreksat domięśniowo w dawce 15 mg/m<sup>2</sup>pc. na tydzień i ATRA w dawce 45 mg/m<sup>2</sup>pc. na dobę przez 15 dni co 3 miesiące.

Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w tabeli 3 poniżej:

Tabela 3

<b>Punkt końcowy</b>	<b>ATRA + trójtlenek arsenu (n = 77) [%]</b>	<b>ATRA + chemioterapia (n = 79) [%]</b>	<b>Przedział ufności (CI)</b>	<b>P-wartość</b>
2-letni okres bez zdarzeń (ang event-free survival, EFS)	97	86	95% CI dla różnicy, 2-22 punkty procentowe	p<0,001 dla równoważności  p = 0,02 dla przewagi ATRA+trójtlenek arsenu
Całkowita remisja hematologiczna (ang. hematologic complete remission, HCR)	100	95		p = 0,12
2-letni czas przeżycia(ang. overall survival, OS)	99	91		p = 0,02

2-letni czas przeżycia wolnego od choroby (ang. disease-free survival, DFS)	97	90		p = 0,11
Skumulowany odsetek nawrotów w ciągu 2 lat (ang. cumulative incidence of relapse, CIR)	1	6		p = 0,24

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

#### Nawracająca/oporna na leczenie APL

Stosowanie trójtlenku arsenu badano na 52 pacjentach z APL, leczonych wcześniej antracykliną i retynoidami 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./dobę trójtlenku arsenu (zakres od 0,06 do 0,20 mg/kg mc./dobę), natomiast pacjenci w badaniu wieloośrodkowym otrzymywali stałą dawkę 0,15 mg/kg mc./dobę. Trójtlenek arsenu podawano dożylnie przez 1 do 2 godzin, do osiągnięcia braku obecności komórek białaczkowych w szpiku kostnym, maksymalnie przez 60 dni. Leczenie konsolidujące kontynuowano u pacjentów z całkowitą remisją, podając dodatkowe 25 dawek trójtlenku arsenu w ciągu 5 tygodni. Leczenie konsolidujące rozpoczęto 6 tygodni (zakres 3-8) po leczeniu indukującym w badaniu jednoośrodkowym i 4 tygodnie (zakres 3-6) po leczeniu indukującym w badaniu wieloośrodkowym. Określono, że całkowita remisja (CR) jest wtedy, gdy nie ma widocznych komórek białaczkowych w szpiku kostnym oraz wystąpiła poprawa dotycząca płytek i białych krwinek we krwi obwodowej.

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

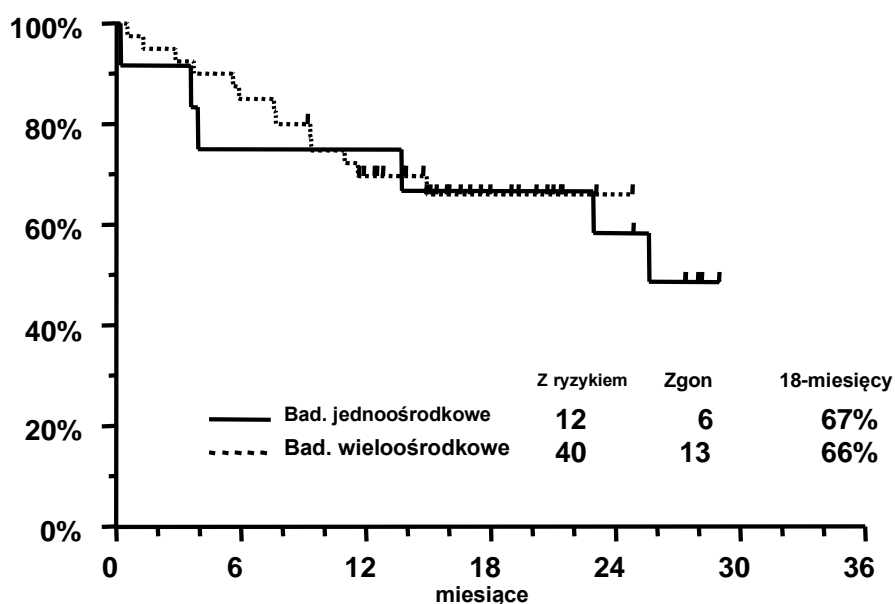
Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli 4.

Tabela 4

	<b>Badanie jednoośrodkowe N=12</b>	<b>Badanie wieloośrodkowe N=40</b>
Dawka trójtlenku 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 jednoośrodkowym uczestniczyło dwoje dzieci (<18 lat), u obu uzyskano całkowitą remisję (CR). W badaniu wieloośrodkowym uczestniczyło pięcioro 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 trójtlenkiem arsenu. Po zakończeniu leczenia trójtlenkiem arsenu trzem pacjentom z badania jednośrodkowego oraz 15 pacjentom z badania wielośrodkowego przeszczepiono komórki macierzyste. Średni czas całkowitej remisji (CR) wg. Kaplana-Meiera w badaniu jednośrodkowym wyniósł 14 miesięcy i nie został osiągnięty w badaniu wielośrodkowym. Podczas ostatniej kontroli 6 z 12 pacjentów w badaniu jednośrodkowym pozostawało przy życiu, przy obserwacji wynoszącej średnio 28 miesięcy (zakres od 25 do 29). W badaniu wielośrodkowym 27 z 40 pacjentów pozostawało przy życiu przy obserwacji wynoszącej średnio 16 miesięcy (zakres od 9 do 25). Oceny przeżycia 18 miesięcy wg Kaplan-Meiera dla każdego badania przedstawiono poniżej.



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

#### Odpowiedź cytogenetyczna po przeprowadzeniu leczenia trójtlenkiem arsenu

Tabela 5

	Badanie pilotażowe jednośrodkowe N z CR = 11	Badanie wielośrodkowe N z CR = 34
Standardowe badania cytogenetyczne [t(15;17)]		
<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 trójtlenku arsenu na wariant APL z translokacjami chromosomowymi t(11;17) i t(5;17).

### Dzieci i młodzież

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji ( $V_d$ ) dla trójwartościowego arsenu 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 ciężaru ciała. Arsen jest magazynowany głównie w wątrobie, nerkach, sercu, i w mniejszej ilości w płucach, włosach i paznokciach.

### Metabolizm

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

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

### Eliminacja

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

### Pacjenci z zaburzeniami 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 40% mniejszy w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.4).

Ekspozycja ogólnoustrojowa na MMA<sup>V</sup> i DMA<sup>V</sup> zwiększa się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek; kliniczne konsekwencje tej tendencji nie są znane, ale nie stwierdzono zwiększonej toksyczności.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dane farmakokinetyczne uzyskane od pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby wskazują, że As<sup>III</sup> lub As<sup>V</sup> nie kumulują się po infuzjach dwa razy w ciągu tygodnia. Nie obserwowano żadnej wyraźnej tendencji zwiększania się ekspozycji organizmu na As<sup>III</sup>, As<sup>V</sup>, MMA<sup>V</sup> lub DMA<sup>V</sup> wraz ze zwiększaniem stopnia zaburzenia czynności wątroby, jak oszacowano przez ocenę pola powierzchni pod krzywą (ang. area under the curve, AUC) normalizowanego dawką (na mg dawki)

#### Liniowość lub nieliniowość

W całkowitym zakresie dawki pojedynczej 7 mg do 32 mg (podawanej 0,15 mg/kg mc.), ekspozycja organizmu (AUC, obszar pod krzywą) jest 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 trójtlenku arsenu na układ rozrodczy u zwierząt wskazują na działanie embriotoksyczne i teratogenne (uszkodzenia cewy nerwowej, wrodzony brak oczu i mikroftalmia) po podawaniu 1-10 krotnej zalecanej dawki klinicznej (mg/m<sup>2</sup> pc.). Nie prowadzono badań płodności z udziałem produktu Arsenic trioxide medac. Związki arsenu wywołują zaburzenia chromosomów i transformacje morfologiczne komórek ssaków w badaniach *in vitro* i *in vivo*. Nie przeprowadzono żadnych oficjalnych badań działania rakotwórczego trójtlenku arsenu. Niemniej jednak trójtlenek arsenu i inne nieorganiczne związki arsenu uważa się za rakotwórcze dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

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

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

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

### **6.3 Okres ważności**

#### Nieotwarta fiolka

3 lata.

### Po pierwszym otwarciu

Produkt należy zużyć niezwłocznie po otwarciu.

### Po rozcieńczeniu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną podczas używania przez 48 godzin w temperaturze 30°C oraz przez 72 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie jest zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres oraz warunki przechowywania leku przed zastosowaniem. Zwykle nie powinien być przechowywany dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C, jeśli rozcieńczenie nie zostało wykonane w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

10 ml koncentratu w fiolce z przezroczystego szkła typu I z korkiem z gumy chlorobutylowej, aluminiowym pierścieniem i wieczkiem z tworzywa sztucznego. Jedno opakowanie zawiera 10 fiolek.

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

#### Przygotowanie produktu Arsenic trioxide medac

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

Niezwłocznie po pobraniu z fiolki, produkt Arsenic trioxide medac należy rozcieńczyć w 100 ml do 250 ml roztworu glukozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5%) lub roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%).

Produktu Arsenic trioxide medac nie wolno mieszać, ani podawać jednocześnie w tym samym zestawie do infuzji dożylniej z innymi produktami leczniczymi.

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

#### Procedura prawidłowego usuwania

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

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

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

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Niemcy

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

EU/1/20/1475/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 września 2020

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Arsenic trioxide medac 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
trójtlenek arsenu

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Jeden ml zawiera 1 mg trójtlenku arsenu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sodu wodorotlenek, kwas solny, woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

10 fiolek zawierających 10 ml (10 mg/10 ml)

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu. Wyłącznie do jednorazowego użycia.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Lek cytotoksyczny: zachować ostrożność.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI**



**WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1475/001

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Arsenic trioxide medac 1 mg/ml, koncentrat jałowy  
trójtlenek arsenu  
Podanie iv. po rozcieńczeniu.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

10 mg/10 ml

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

### **Arsenic trioxide medac 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji trójtlenek arsenu**

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Arsenic trioxide medac i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Arsenic trioxide medac
3. Jak stosować Arsenic trioxide medac
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Arsenic trioxide medac
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek Arsenic trioxide medac i w jakim celu się go stosuje**

Lek Arsenic trioxide medac zawiera substancję czynną trójtlenek arsenu, która jest lekiem przeciwnowotworowym. Mechanizm działania leku Arsenic trioxide medac nie jest w pełni wyjaśniony.

Lek Arsenic trioxide medac stosuje się u pacjentów dorosłych z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem oraz u pacjentów dorosłych w przypadku braku odpowiedzi na inne terapie. APL jest unikalnym typem białaczki szpikowej, w której występują nieprawidłowe białe krwinki oraz nieprawidłowe krwawienie i pojawianie się siniaków.

#### **2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Arsenic trioxide medac**

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, w tym o lekach wydawanych bez recepty.

##### **Kiedy nie podawać leku Arsenic trioxide medac**

Jeśli pacjent ma uczulenie na trójtlenek arsenu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

##### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed otrzymaniem leku Arsenic trioxide medac należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli:

- u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek,
- pacjent ma jakiegokolwiek problemy z wątrobą.

Lekarz zastosuje następujące środki ostrożności:

- Przed podaniem pierwszej dawki leku Arsenic trioxide medac przeprowadzone zostanie badanie stężenia potasu, magnezu, wapnia i kreatyniny we krwi.
- Ponadto, przed podaniem pierwszej dawki należy wykonać elektryczny zapis czynności serca (elektrokardiogram, EKG).

- Podczas leczenia lekiem Arsenic trioxide medac pacjent powinien mieć powtarzane badania krwi (potas, wapń, czynność wątroby).
- Ponadto dwa razy w tygodniu pacjent powinien mieć robione elektrokardiogramy.
- U pacjenta z ryzykiem wystąpienia określonego typu zaburzeń rytmu serca (np. *torsade de pointes* lub wydłużenie QTc) akcja serca będzie monitorowana w trybie ciągłym.
- Lekarz może monitorować stan zdrowia pacjenta w trakcie i po zakończeniu leczenia, ponieważ substancja czynna leku Arsenic trioxide medac, czyli trójtlenek arsenu, może powodować powstanie innych nowotworów. Podczas każdej wizyty lekarskiej należy zgłaszać wszelkie nowe lub nietypowe objawy lub okoliczności.
- Kontrola czynności poznawczych i sprawności ruchowej, jeśli pacjent jest narażony na ryzyko niedoboru witaminy B1.

### **Dzieci i młodzież**

Lek Arsenic trioxide medac nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **Lek Arsenic trioxide medac a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

W szczególności należy poinformować lekarza lub farmaceutę

- o wszystkich przyjmowanych lekach, które mogą spowodować zmianę rytmu pracy serca. Leki te obejmują:
  - niektóre rodzaje leków przeciwaritmicznych (stosowanych w leczeniu nieregularnego bicia serca, np. chinidyna, amiodaron, sotalol lub dofetylid)
  - leki stosowane w leczeniu psychozy (utrata kontaktu z rzeczywistością np. tiorydazyna)
  - leki stosowane w leczeniu depresji (np. amitryptylina)
  - niektóre rodzaje leków stosowanych w leczeniu zakażeń bakteryjnych (np. erytromycyna i sparfloksacyna)
  - niektóre leki stosowane w leczeniu alergii, takich jak katar sienny, nazywane lekami przeciwhistaminowymi (np. terfenadyna i astemizol)
  - jakiegokolwiek leki powodujące zmniejszenie stężenia magnezu lub potasu we krwi (np. amfoterycyna B)
  - cyzapryd (lek stosowany do łagodzenia niektórych dolegliwości żołądkowych).
 Działanie tych leków na pracę serca może się pogorszyć w związku ze stosowaniem leku Arsenic trioxide medac. Należy pamiętać o poinformowaniu lekarza lub farmaceuty o wszystkich przyjmowanych lekach.
- jeśli pacjent aktualnie przyjmuje lub ostatnio przyjmował leki, które mogą wpływać na czynność wątroby. W przypadku wątpliwości należy pokazać butelkę lub opakowanie lekarzowi lub farmaceucie.

### **Stosowanie leku Arsenic trioxide medac z jedzeniem i pićm**

Nie ma żadnych ograniczeń dotyczących jedzenia i picia podczas przyjmowania leku Arsenic trioxide medac.

### **Ciąża**

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Lek Arsenic trioxide medac przyjmowany przez kobiety w ciąży może być szkodliwy dla płodu.

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, podczas leczenia lekiem Arsenic trioxide medac i przez 6 miesięcy po jego zakończeniu musi stosować skuteczną antykoncepcję.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub zaszła w ciążę podczas leczenia lekiem Arsenic trioxide medac należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Mężczyźni również powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji i należy im zalecić, aby nie podejmowali prób poczęcia dziecka w trakcie otrzymywania leku Arsenic trioxide medac i przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

### **Karmienie piersią**

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Arsen zawarty w leku Arsenic trioxide medac przenika do mleka matki karmiącej. Ponieważ Arsenic trioxide medac może wyrządzić szkodę dzieciom karmionym piersią, nie należy karmić piersią podczas przyjmowania i przez dwa tygodnie od otrzymania ostatniej dawki leku Arsenic trioxide medac.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Przewiduje się, że lek Arsenic trioxide medac nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jeśli po wstrzyknięciu leku Arsenic trioxide medac pacjent odczuwa dyskomfort lub pogorszyło się jego samopoczucie, należy odczekać do ustąpienia objawów przed prowadzeniem pojazdu lub obsługiwaniem maszyn.

### **Arsenic trioxide medac zawiera sól**

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

## **3. Jak stosować Arsenic trioxide medac**

Arsenic trioxide medac należy podawać pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu ostrych białaczek.

### **Czas trwania leczenia i częstość podawania leku**

#### Pacjenci z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową

Lekarz będzie podawać Arsenic trioxide medac codziennie, we wlewie. Podczas pierwszego cyklu leczenie może być prowadzone codziennie maksymalnie przez 60 dni lub do czasu, gdy lekarz stwierdzi, że nastąpiła poprawa. Jeśli nastąpi odpowiedź na leczenie lekiem Arsenic trioxide medac, pacjent otrzyma 4 dodatkowe cykle leczenia składające się z 20 dawek, podawanych przez 5 dni w tygodniu (po których nastąpią 2 dni przerwy) przez 4 tygodnie, po których nastąpią 4 tygodnie przerwy. Lekarz zdecyduje jak długo ma trwać leczenie lekiem Arsenic trioxide medac.

#### Pacjenci z ostrą białaczką promielocytową, u których nie nastąpiła odpowiedź na inne leczenie

Lekarz będzie podawać Arsenic trioxide medac codziennie, we wlewie. Podczas pierwszego cyklu, leczenie może być prowadzone codziennie maksymalnie przez 50 dni lub do czasu, gdy lekarz stwierdzi, że nastąpiła poprawa. Jeśli nastąpi odpowiedź na leczenie lekiem Arsenic trioxide medac, pacjent otrzyma drugi cykl leczenia obejmujący 25 dawek, podawanych przez 5 dni w tygodniu (po których nastąpią 2 dni przerwy) przez 5 tygodni. Lekarz zdecyduje, jak długo ma trwać leczenie lekiem Arsenic trioxide medac.

### **Metoda i droga podawania**

Lek Arsenic trioxide medac musi być rozcieńczony w roztworze zawierającym glukozę lub roztworze zawierającym chlorek sodu.

Lek Arsenic trioxide medac zazwyczaj jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę w postaci kroplówki (infuzji) do żyły przez 1-2 godziny. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, takich jak uderzenia gorąca lub zawroty głowy, infuzja może trwać dłużej.

Nie mieszać leku Arsenic trioxide medac z innymi lekami, ani podawać przez ten sam zestaw do infuzji.

### **Podanie większej niż zalecana dawki leku Arsenic trioxide medac**

U pacjenta mogą wystąpić drgawki, osłabienie mięśni i splątanie. W takim przypadku należy natychmiast przerwać podawanie leku Arsenic trioxide medac. Lekarz zastosuje odpowiednie leczenie, jak w przypadku przedawkowania arsenu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpią następujące działania niepożądane, mogą one bowiem być objawem ciężkiego stanu zwanego „zespołem różnicowania”, który może prowadzić do śmierci:**

- skrócenie oddechu
- kaszel
- ból w klatce piersiowej
- gorączka

**Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpią następujące działania niepożądane, które mogą one być objawem reakcji alergicznej:**

- skrócenie oddechu
- gorączka
- nagłe zwiększenie masy ciała
- zatrzymanie wody w organizmie
- omdlenia
- kołatanie serca (silne uderzenia serca wyczuwalne w klatce piersiowej)

Podczas leczenia lekiem Arsenic trioxide medac mogą wystąpić niektóre z następujących działań niepożądanych:

#### **Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów)**

- zmęczenie (osłabienie), ból, gorączka, ból głowy
- nudności, wymioty, biegunka
- zawroty głowy, ból mięśni, drętwienie lub mrowienie
- wysypka lub świąd
- zwiększone stężenie cukru we krwi, obrzęk (spowodowany nadmiarem płynów w organizmie)
- skrócenie oddechu, przyspieszone bicie serca, nieprawidłowy zapis EKG pracy serca
- zmniejszone stężenie potasu lub magnezu we krwi, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, w tym obecność nadmiaru bilirubiny lub gammaglutamylotransferazy we krwi

#### **Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów)**

- zmniejszenie liczby komórek krwi (płytek krwi, czerwonych i (lub) białych komórek krwi) zwiększona liczba białych krwinek
- dreszcze, zwiększenie masy ciała
- gorączka w wyniku zakażenia i małej liczby białych krwinek, półpasiec
- ból w klatce piersiowej, krwawienia w płucach, niedotlenienie tkanek (niskie stężenie tlenu) zbieranie się płynów wokół serca lub płuc, niedociśnienie, nieprawidłowy rytm bicia serca
- ból mięśni, stawów lub kości, zapalenie naczyń krwionośnych
- zwiększone stężenie sodu lub magnezu, substancje ketonowe we krwi i moczu (kwasica ketonowa), nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek, niewydolność nerek
- ból brzucha
- rumień, obrzęk twarzy, nieostre widzenie

#### **Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**

- zapalenie płuc, zakażenie krwi
- zapalenie płuc obejmujące ból w klatce piersiowej i duszność, niewydolność serca
- odwodnienie, splątanie

- choroba mózgu (encefalopatia, encefalopatia Wernickego) z różnymi objawami, w tym trudności z poruszaniem rękami i nogami, zaburzenia mowy i splątanie

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać Arsenic trioxide medac**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i pudełku tekturowym. Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Produkt należy zużyć niezwłocznie po otwarciu.

Jeśli lek nie jest wykorzystany natychmiast po rozcieńczeniu, lekarz ponosi odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania, które zwykle nie powinny przekraczać 24 godzin w temp. 2°C–8°C, jeśli rozcieńczenie nie zostało wykonane w sterylnych warunkach.

Nie należy stosować tego leku, jeśli wydaje się, że zawiera cząstki stałe lub jeżeli zabarwienie roztworu zmieni się.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera Arsenic trioxide medac**

- Substancją czynną leku jest trójtlenek arsenu 1 mg/ml. Jeden ml koncentratu zawiera 1 mg trójtlenku arsenu. Jedna fiolka zawiera 10 mg trójtlenku arsenu.
- Pozostałe składniki to: sodu wodorotlenek, kwas solny i woda do wstrzykiwań. Patrz punkt 2 „Arsenic trioxide medac zawiera sól”.

### **Jak wygląda lek Arsenic trioxide medac i co zawiera opakowanie**

Arsenic trioxide medac jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy). Jest dostępny w szklanych fiolkach. Jest to stężony, jałowy, klarowny, bezbarwny roztwór wodny. Tekturowe pudełko zawiera 10 jednorazowych szklanych fiolek.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

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

### **Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.



Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

---

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

**NALEŻY ŚCIŚLE PRZESTRZEGAĆ ZASAD ASEPTYCZNEGO POSTĘPOWANIA PODCZAS PRZYGOTOWANIA PRODUKTU ARSENIC TRIOXIDE MEDAC, PONIEWAŻ NIE ZAWIERA ON ŚRODKÓW KONSERWUJĄCYCH.**

#### **Rozcieńczanie leku Arsenic trioxide medac**

Lek Arsenic trioxide medac musi być rozcieńczony przed podaniem.

Personel powinien zostać przeszkolony w zakresie postępowania i rozcieńczania trójtlenku arsenu oraz powinien nosić odpowiednią odzież ochronną.

Rozcieńczanie: Ostrożnie włożyć igłę strzykawki do fiolki i pobrać całą zawartość fiolki. Lek Arsenic trioxide medac musi być następnie natychmiast rozcieńczony w 100 ml do 250 ml roztworu glukozy 50 mg/ml (5%) do wstrzykiwań lub roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

Lek Arsenic trioxide medac jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Niewykorzystane resztki każdej fiolki należy usunąć zgodnie z przepisami. Nie pozostawiać niewykorzystanych resztek do późniejszego podania.

#### **Stosowanie leku Arsenic trioxide medac**

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

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

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

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną podczas używania przez 48 godzin w temperaturze 30°C oraz przez 72 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli lek nie jest zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres oraz warunki przechowywania leku przed zastosowaniem; zwykle nie powinien być przechowywany dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C, jeśli rozcieńczenie nie zostało wykonane w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

#### **Procedura prawidłowego usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki leku, przedmioty, które miały kontakt z lekiem, oraz odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.