

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trioxid de arsen Tillomed 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Trioxid de arsen Tillomed 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare ml de concentrat conține trioxid de arsen 2 mg.

Fiecare flacon de 6 ml conține trioxid de arsen 12 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

Soluție limpede, incoloră.

pH (20°C – 25°C): 7,5 – 8,5

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Trioxid de arsen Tillomed este indicat pentru inducerea remisiunii și consolidare la pacienții adulți care prezintă:

- leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată (număr de leucocite $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) în asocieră cu acidul all-trans-retinoic (AATR)
 - leucemie acută promielocitară (LAP) recurentă/refractară (tratamentul anterior trebuie să fi inclus un retinoid și chimioterapie)
- caracterizată prin prezența translocației t(15;17) și / sau prezența genei leucemiei promielocitare/receptorului-alfa al acidului retinoic (LPM/RAR-alfa).

Nu a fost studiată rata de răspuns a altor subtipuri de leucemii acute mieloblastice la trioxidul de arsen.

4.2 Doze și mod de administrare

Trioxid de arsen Tillomed trebuie administrat sub supravegherea unui medic specializat în abordarea terapeutică a leucemiilor acute și trebuie respectate proceduri speciale de monitorizare descrise la pct. 4.4.

Doze

Doza recomandată este aceeași pentru adulți și vârstnici.

Leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată

Schema tratamentului de inducție

Trioxid de arsen Tillomed trebuie administrat intravenos, în doză de 0,15 mg/kg și zi, în fiecare zi, până la obținerea remisiunii complete. Dacă remisiunea completă nu apare după 60 de zile de tratament, tratamentul trebuie întrerupt.

Schema tratamentului de consolidare

Trioxid de arsen Tillomed trebuie administrat intravenos, în doză de 0,15 mg/kg și zi, 5 zile pe săptămână. Tratamentul trebuie continuat timp de 4 săptămâni, cu 4 săptămâni de pauză, pentru un total de 4 cicluri.

Leucemie acută promielocitară (LAP) recurentă/refractară

Schema tratamentului de inducție

Trioxid de arsen Tillomed trebuie administrat intravenos, în doză fixă, de 0,15 mg/kg și zi, în fiecare zi până la obținerea remisiunii complete (mai puțin de 5% blaști în măduva osoasă la nivel celular, fără prezența de celule leucemice). Dacă remisiunea completă nu apare după 50 de zile de tratament, tratamentul trebuie întrerupt.

Schema tratamentului de consolidare

Tratamentul de consolidare trebuie să înceapă la 3-4 săptămâni după terminarea tratamentului de inducție. Trioxid de arsen Tillomed trebuie administrat intravenos, în doză de 0,15 mg/kg și zi, 25 de doze, administrate astfel: 5 zile pe săptămână, urmate de 2 zile de pauză; tratamentul se va repeta timp de 5 săptămâni.

Amânarea, modificarea și reinițierea dozei

Tratamentul cu Trioxid de arsen Tillomed trebuie întrerupt temporar înainte de termenul programat în orice moment când se observă o toxicitate de gradul 3 sau mai mare conform Criteriilor Comune de Toxicitate ale Institutului Național de Oncologie, care se consideră a fi posibil legată de tratamentul cu Trioxid de arsen Tillomed. La pacienții care prezintă astfel de reacții, care sunt considerate ca fiind asociate cu administrarea Trioxid de arsen Tillomed, tratamentul trebuie reluat numai după dispariția evenimentului toxic sau după revenirea la starea inițială, dinainte de tulburarea care a determinat întreruperea. În aceste cazuri, tratamentul trebuie reluat cu 50% din doza zilnică anterioară. Dacă evenimentul toxic nu reapare în decurs de 7 zile de la reînceperea tratamentului cu doza redusă, doza zilnică poate fi crescută din nou la 100% din doza inițială. Pacienților care prezintă o recurență a toxicității nu trebuie să li se mai administreze tratamentul.

În ceea ce privește modificările ECG și ale electroliților, precum și hepatotoxicitatea, vezi pct. 4.4.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Deoarece nu sunt disponibile date referitoare la toate grupurile cu insuficiență hepatică și pot apărea efecte hepatotoxice în timpul tratamentului cu Trioxid de arsen Tillomed, se recomandă prudență când se utilizează Trioxid de arsen Tillomed la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Insuficiență renală

Deoarece nu sunt disponibile date referitoare la toate grupurile cu insuficiență renală, se recomandă prudență când se utilizează Trioxid de arsen Tillomed la pacienții cu insuficiență renală.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Trioxid de arsen Tillomed la copii și adolescenți cu vârsta sub 17 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent, referitoare la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5

și 16 ani, sunt descrise la pct. 5.1 dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele. Nu sunt disponibile date referitoare la copii cu vârsta sub 5 ani.

Mod de administrare

Trioxid de arsen Tillomed trebuie administrat în perfuzie intravenoasă cu durata de 1-2 ore. Durata perfuziei poate fi mărită până la 4 ore în caz de reacții vasomotorii. Nu este necesară montarea unui cateter venos central. Pacienții trebuie internați la începutul tratamentului din cauza simptomelor bolii și pentru asigurarea unei supravegheri adecvate.

Pentru instrucțiuni privind prepararea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții cu LAP instabilă clinic au un risc mai mare și vor necesita control mai frecvent al profilului electrolitic și al glicemiei, precum și analize hematologice, hepatice, renale și ale coagulării mai frecvente.

Sindromul de activare a leucocitelor (Sindromul de diferențiere LAP)

27% dintre pacienții cu LAP, în contextul bolii recurente/refractare, tratați cu trioxid de arsen au prezentat simptome asemănătoare celor ale unui sindrom numit sindrom de acid retinoic – leucemie acută promielocitară (AR-LAP) sau sindromul de diferențiere LAP, caracterizat prin febră, dispnee, creștere ponderală, infiltrate pulmonare și revărsate pericardice și pleurale, cu sau fără leucocitoză. Acest sindrom poate fi letal. La pacienții cu LAP nou diagnosticat tratați cu trioxid de arsen și acid all-trans-retinoic (AATR) s-a observat apariția sindromului de diferențiere LAP la 19% dintre pacienți, incluzând 5 cazuri severe. De la apariția primelor semne care ar putea sugera prezența sindromului (febră inexplicabilă, dispnee și/sau creștere ponderală, zgomote anormale la auscultația pulmonară sau anomalii radiografice), tratamentul cu Trioxid de arsen Tillomed trebuie întrerupt temporar și trebuie administrate imediat doze mari de corticosteroizi (dexametazonă, pe cale intravenoasă, 10 mg de două ori pe zi), indiferent de numărul de leucocite, și acest tratament trebuie continuat timp de cel puțin 3 zile sau mai mult, până la reducerea semnelor și simptomelor. Dacă se justifică/este necesar din punct de vedere clinic, se recomandă, de asemenea, tratament diuretic concomitent. În majoritatea cazurilor nu este necesară oprirea definitivă a administrării Trioxid de arsen Tillomed în timpul tratamentului sindromului de diferențiere LAP. Imediat după remiterea semnelor și simptomelor, tratamentul cu Trioxid de arsen Tillomed poate fi reluat la 50% din doza anterioară, în primele 7 zile. Ulterior, în absența înrăutățirii toxicității anterioare, administrarea Trioxid de arsen Tillomed poate fi reluată cu doza completă. În cazul reapariției simptomelor, administrarea Trioxid de arsen Tillomed trebuie redusă la doza utilizată anterior. Pentru a preveni apariția sindromului de diferențiere LAP în timpul tratamentului de inducție, se poate administra prednison (0,5 mg/kg de greutate corporală și zi, pe tot parcursul tratamentului de inducție), începând cu ziua 1 de administrare a Trioxid de arsen Tillomed, până la sfârșitul terapiei de inducție la pacienții cu LAP. Nu se recomandă adăugarea chimioterapiei la tratamentul cu corticosteroizi, deoarece nu există experiență în ceea ce privește administrarea combinată de corticosteroizi și chimioterapie în sindromul de activare leucocitară determinat de Trioxid de arsen Tillomed. Experiența din perioada după punerea pe piață sugerează că un sindrom asemănător poate apărea la pacienții cu alte tipuri de cancer. Supravegherea și tratamentul acestor pacienți trebuie să se efectueze conform indicațiilor de mai sus.

Modificări ale electrocardiografei (ECG)

Trioxidul de arsen poate determina prelungirea intervalului QT și bloc atrioventricular complet. Prelungirea intervalului QT poate duce la apariția unei aritmii ventriculare de tip torsada vârfurilor, care poate fi fatală. Tratamentul anterior cu antracicline poate crește riscul de apariție a prelungirii intervalului QT. Riscul de apariție a torsadei vârfurilor este legat de următorii factori: gradul de

prelungire a intervalului QT, administrarea concomitentă de medicamente care prelungesc intervalul QT (cum sunt antiaritmicele din clasa Ia și III (de exemplu: chinidina, amiodarona, sotalolul, dofetilida), antipsihoticele (de exemplu, tioridazina), antidepresivele (de exemplu, amitriptilina), unele macrolide (de exemplu, eritromicina), unele antihistaminice (de exemplu: terfenadina și astemizolul), unele antibiotice din familia chinolonelor (de exemplu, sparfloxacina) și alte medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT (de exemplu, cisaprida), antecedentele de torsadă a vârfurilor, prelungirea intervalului QT preexistentă, insuficiența cardiacă congestivă, administrarea diureticelor care elimină potasiu, amfotericinei B sau alte afecțiuni care determină hipopotasemie sau hipomagneziemie. În cursul studiilor clinice, în contextul bolii recurente/refractare, 40% dintre pacienții tratați cu Trioxid de arsen Tillomed au prezentat cel puțin o prelungire a intervalului QT corectată (QTc) mai mare de 500 milisecunde. Prelungirea intervalului QTc a fost observată la 1-5 săptămâni după perfuzia de Trioxid de arsen Tillomed, cu revenire la valoarea inițială până la finalul săptămânii 8 după perfuzia de Trioxid de arsen Tillomed. Un pacient (cărui i se administrau concomitent numeroase medicamente, inclusiv amfotericină B) a prezentat un episod asimptomatic de torsadă a vârfurilor în timpul tratamentului de inducție al unei recăderi de LAP cu trioxid de arsen. În rândul pacienților cu LAP nou diagnosticată, 15,6% au prezentat prelungirea intervalului QTc în cazul administrării trioxidului de arsen în asocieră cu AATR (vezi pct. 4.8). La un pacient nou diagnosticat, tratamentul a fost oprit din cauza prelungirii severe a intervalului QTc și a anomaliilor electrolitice în ziua 3 a tratamentului de inducție.

Recomandări pentru monitorizarea ECG și a profilului electrolitic

Înainte de inițierea tratamentului cu Trioxid de arsen Tillomed, trebuie efectuat un ECG cu 12 derivații și trebuie determinați electroliții serici (potasiu, calciu și magneziu) și creatinina serică; anomaliile electrolitice preexistente trebuie corectate și, dacă este posibil, trebuie întreruptă administrarea medicamentelor despre care se știe că prelungesc intervalul QT. Pacienții cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QTc sau factori de risc pentru torsada vârfurilor trebuie supuși monitorizării cardiace continue (ECG). În caz de interval QTc mai mare de 500 milisecunde, și, dacă este disponibil, trebuie solicitat sfatul unui medic specialist înainte de a se lua în considerare administrarea Trioxid de arsen Tillomed, trebuie adoptate măsuri de corectare și QTc trebuie reevaluat prin efectuarea de ECG seriate. În timpul tratamentului cu Trioxid de arsen Tillomed, concentrațiile de potasiu trebuie menținute la valori mai mari de 4 mEq/l și concentrațiile de magneziu trebuie menținute la valori mai mari de 1,8 mg/dl. Pacienții la care valoarea absolută a intervalului QT este > 500 milisecunde trebuie reevaluați și trebuie luate măsuri imediate pentru corectarea eventualelor factori de risc asociați; de asemenea, va fi evaluat raportul risc/beneficiu al continuării tratamentului cu Trioxid de arsen Tillomed. În cazul apariției sincopei, ritmului cardiac accelerat sau neregulat, pacientul trebuie internat și monitorizat continuu, trebuie evaluați electroliții serici, tratamentul cu Trioxid de arsen Tillomed trebuie oprit temporar, până când intervalul QTc scade sub 460 milisecunde, anomaliile electrolitice sunt corectate și sincopa și ritmul cardiac neregulat se remit. După recuperare, tratamentul trebuie reluat la 50% din doza anterioară zilnică. Dacă nu reappare prelungirea intervalului QTc în interval de 7 zile de la reînceperea tratamentului cu doza redusă, tratamentul cu Trioxid de arsen Tillomed poate fi reluat cu o doză de 0,11 mg/kg de greutate corporală și zi, pentru o a doua săptămână. Doza zilnică poate fi crescută din nou la 100% din doza inițială dacă nu apare nicio prelungire. Nu există date despre efectul trioxidului de arsen asupra intervalului QTc în timpul perfuziei. În timpul tratamentului de inducție și de consolidare, electrocardiograma trebuie efectuată de două ori pe săptămână, iar la pacienții instabili clinic mai frecvent.

Hepatotoxicitate (gradul 3 sau mai crescută)

În rândul pacienților nou diagnosticați cu LAP cu risc scăzut până la intermediar, la 63,2% au apărut reacții hepatotoxice de gradul 3 sau 4 în timpul tratamentului de inducție sau consolidare cu trioxid de arsen în asocieră cu AATR (vezi pct. 4.8). Cu toate acestea, efectele toxice s-au remis la întreruperea temporară fie a trioxidului de arsen, fie a AATR, fie a ambelor. Tratamentul cu Trioxid de arsen Tillomed trebuie întrerupt înainte de sfârșitul programat al terapiei, la orice moment la care se observă hepatotoxicitate de gradul 3 sau mai mare, conform Criteriilor comune privind toxicitatea ale Institutului Național pentru Cancer. Imediat ce concentrațiile bilirubinei și/sau ale TGO, și/sau ale fosfatazei alcaline scad sub o valoare mai mică decât un nivel de 4 ori mai crescut față de limita superioară a valorilor normale, tratamentul cu Trioxid de arsen Tillomed trebuie reluat la un nivel de 50% din doza anterioară, în timpul primelor 7 zile. Ulterior, în absența înrăutățirii toxicității

anterioare, administrarea Trioxid de arsen Tillomed trebuie reluată cu doza completă. În cazul reapariției hepatotoxicității, administrarea Trioxid de arsen Tillomed trebuie oprită definitiv.

Amânarea și modificarea dozei

Tratamentul cu Trioxid de arsen Tillomed trebuie întrerupt temporar înainte de termenul programat în toate cazurile de apariție a toxicității de gradul 3 sau mai mare, (conform Criteriilor curente de toxicitate ale Institutului Național de Cancer - National Cancer Institute Common Toxicity Criteria care se consideră a fi posibil legată de tratamentul cu Trioxid de arsen Tillomed (vezi pct. 4.2).

Analize de laborator

Determinarea valorilor electroliților și glicemiei, precum și analizele hematologice, hepatice, renale și privind parametrii coagulării ale pacienților, trebuie efectuate cel puțin de două ori pe săptămână și mai frecvent la pacienții instabili clinic, în timpul fazei de inducție și cel puțin săptămânal în timpul fazei de consolidare.

Insuficiență renală

Deoarece nu sunt disponibile date la toate grupurile cu insuficiență renală, se recomandă prudență când se utilizează Trioxid de arsen Tillomed la pacienții cu insuficiență renală. Experiența la pacienții cu insuficiență renală severă este insuficientă pentru a se stabili dacă este necesară reglarea dozei. Utilizarea Trioxid de arsen Tillomed la pacienții cărora li se efectuează dializă nu a fost studiată.

Insuficiență hepatică

Deoarece nu sunt disponibile date la toate grupurile cu insuficiență hepatică și pot apărea efecte hepatotoxice în timpul tratamentului cu trioxid de arsen, se recomandă prudență când se utilizează Trioxid de arsen Tillomed la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 cu privire la hepatotoxicitate și pct. 4.8). Experiența la pacienții cu insuficiență hepatică severă este insuficientă pentru a se stabili dacă este necesară ajustarea dozei.

Persoane vârstnice

Datele clinice referitoare la utilizarea Trioxid de arsen Tillomed la pacienții vârstnici sunt limitate. Este necesară precauție la acești pacienți.

Hiperleucocitoză

La unii pacienți cu LAP recurentă/refractară, tratamentul cu trioxid de arsen a fost asociat cu apariția hiperleucocitozei ($\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$). Nu pare să existe o legătură între numărul de leucocite la momentul inițial și apariția hiperleucocitozei și nici nu pare să existe o corelație între numărul de leucocite la momentul inițial și numărul maxim de leucocite. Hiperleucocitoza nu a fost niciodată tratată cu chimioterapie suplimentară și a dispărut la continuarea tratamentului cu Trioxid de arsen Tillomed. Numărul de leucocite în timpul tratamentului de consolidare nu a fost atât de mare ca cel din perioada de tratament de inducție și a fost $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$, cu excepția unui pacient care a avut un număr de leucocite de $22 \times 10^3/\mu\text{l}$ în timpul tratamentului de consolidare. Douăzeci de pacienți (50%) cu LAP recurentă/refractară au prezentat leucocitoză; dar, la toți acești pacienți, numărul de leucocite era în scădere sau se normalizase în momentul remisiei medulare și nu a fost necesară chimioterapie citotoxică sau leucofereză. În rândul pacienților nou diagnosticați cu LAP cu risc scăzut până la intermediar, a apărut leucocitoză în timpul tratamentului de inducție la 35 din 74 (47%) pacienți (vezi pct. 4.8). Cu toate acestea, toate cazurile au fost gestionate cu succes cu ajutorul tratamentului cu hidroxiuree.

La pacienții nou diagnosticați cu LAP recurentă/refractară, la care apare leucocitoză susținută după începerea tratamentului, trebuie administrată hidroxiuree. Administrarea hidroxiureei trebuie continuată la o anumită doză pentru a menține numărul de leucocite în sânge $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ și ulterior redusă treptat.

Tabelul 1 Recomandare pentru inițierea administrării de hidroxiuree

NAL	Hidroxiuree
-----	-------------

10–50 x 10 ³ /μl	500 mg de patru ori pe zi
> 50 x 10 ³ /μl	1000 mg de patru ori pe zi

Apariția unei a doua patologii maligne primare

Componenta activă a Trioxid de arsen Tillomed, trioxidul de arsen, prezintă potențial carcinogen la om. Pacienții trebuie monitorizați din punct de vedere al apariției unei a doua patologii maligne primare.

Encefalopatie

Au fost raportate cazuri de encefalopatie în timpul tratamentului cu trioxid de arsen. A fost raportată encefalopatia Wernicke după tratamentul cu trioxid de arsen la pacienți cu deficit de vitamina B1. Pacienții cu risc de deficit de vitamina B1 trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor și simptomelor de encefalopatie după inițierea tratamentului cu trioxid de arsen. Unele cazuri s-au remis în urma administrării de suplimente cu vitamina B1.

Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat evaluări specifice privind interacțiunile farmacocinetice dintre Trioxid de arsen Tillomed și alte medicamente.

Medicamente despre care se cunoaște că determină prelungirea intervalului QT/QTc, hipokaliemie sau hipomagneziemie

În timpul tratamentului cu trioxid de arsen este de așteptat apariția prelungirii intervalului QT/QTc și au fost raportate cazuri de torsadă a vârfurilor și bloc atrioventricular complet. Pacienții cărora li s-au administrat sau li se administrează medicamente despre care se știe că determină hipopotasemie sau hipomagneziemie, cum sunt diureticele sau amfotericina B, este posibil să prezinte un risc mai mare de torsadă a vârfurilor. Se recomandă precauție în cazul administrării Trioxid de arsen Tillomed împreună cu alte medicamente despre care se știe că determină prelungirea intervalului QT/QTc, cum sunt antibioticele macrolidice, antipsihoticul tioridazină sau medicamente despre care se știe că determină hipopotasemie sau hipomagneziemie. Informații suplimentare despre medicamentele care determină prelungirea intervalului QT sunt prezentate la pct. 4.4.

Medicamente despre care se cunoaște că provoacă reacții hepatotoxice

Pot apărea efecte hepatotoxice în timpul tratamentului cu trioxidul de arsen, se recomandă prudență în cazul administrării Trioxid de arsen Tillomed concomitent cu alte medicamente despre care se cunoaște că provoacă reacții hepatotoxice (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Alte medicamente antileucemice

Nu se cunoaște influența Trioxid de arsen Tillomed asupra eficacității altor medicamente antileucemice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei

Din cauza riscului genotoxic al compușilor de arsenic (vezi pct. 5.3), femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Trioxid de arsen Tillomed și timp de 6 luni după încheierea tratamentului.

Bărbații trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente și să fie sfătuiți să nu conceapă un copil în timpul tratamentului cu Trioxid de arsen Tillomed și timp de 3 luni după încheierea tratamentului.

Sarcina

A fost demonstrat faptul că trioxidul de arsen este embriotoxic și teratogen în studii la animale (vezi pct. 5.3). Nu există studii privind utilizarea Trioxid de arsen Tillomed la femeile gravide.

Dacă acest medicament este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, pacienta trebuie informată în legătură cu riscurile posibile pentru făt.

Alăptarea

Arsenul se excretă în laptele uman. Din cauza riscului de reacții adverse grave determinate de Trioxid de arsen Tillomed la sugari și la copii, alăptarea trebuie întreruptă înainte și pe parcursul întregii perioade de administrare a medicamentului, precum și timp de două săptămâni după administrarea ultimei doze.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii clinice sau non-clinice de fertilitate cu Trioxid de arsen Tillomed.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Trioxid de arsen Tillomed nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice efectuate la pacienți suferind de LAP, reacțiile adverse legate de medicament, de gradul 3 și 4 CCT (criterii curente de toxicitate), au apărut la 37% dintre pacienții cu LAP recurentă/refractară. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost hiperglicemia, hipopotasemia, neutropenia și creșterea alanin - amino transferazei (ALAT). Leucocitoza a apărut la 50% dintre pacienții cu LAP recurentă/refractară, conform analizelor hematologice efectuate.

Reacțiile adverse grave (EAG) au fost frecvente (1-10%) și de așteptat la această categorie de pacienți cu boală recurentă/refractară. EAG atribuite trioxidului de arsen au inclus sindromul de diferențiere LAP (3), leucocitoza (3), prelungirea intervalului QT (4,1 cu torsadă a vârfurilor), fibrilație atrială/flutter atrial (1), hiperglicemie (2) și diferite reacții adverse grave de tip hemoragie, infecții, durere, diaree, greață.

În general, evenimentele adverse apărute sub tratament, au avut tendința să scadă în timp la pacienții cu LAP recurentă/refractară, posibil datorită ameliorării bolii tratate. Pacienții au avut tendința de a tolera mai bine tratamentul de consolidare și întreținere decât pe cel de inducție. Acest lucru se datorează probabil efectului bolii active în ceea ce privește evenimentele adverse la debutul tratamentului, precum și numeroaselor medicamente concomitente necesare pentru controlul simptomelor și morbidității.

În cadrul unui studiu clinic multicentric, de non-inferioritate, de fază 3, de comparare a acidului all-trans-retinoic (AATR) și chimioterapie cu AATR și trioxid de arsen la pacienți cu LAP nou-diagnosticată cu risc scăzut până la intermediar (Studiul APL0406; vezi și pct. 5.1), au fost observate reacții adverse grave incluzând toxicitate hepatică, trombocitopenie, neutropenie și prelungirea intervalului QTc la pacienții cărora li s-a administrat trioxid de arsen.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost raportate în cadrul studiului clinic APL0406 la pacienți nou-diagnosticați și în cadrul studiilor clinice și/sau al experienței dobândite după punerea pe piață la pacienți cu LAP recidivantă/refractară. Reacțiile adverse sunt enumerate în tabelul 2 de mai jos utilizând termenul MedDRA preferat în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și frecvențele observate în decursul studiilor clinice efectuate cu Trioxid de arsen Tillomed la 52 pacienți suferind de LAP refractară/recidivantă.

Frecvențele sunt definite ca: (foarte frecvente $\geq 1/10$), (frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2

	Toate gradele	Grade ≥ 3
Infecții și infestări		
Herpes zoster	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Sepsis	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Pneumonie	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice		
Neutropenie febrilă	Frecvente	Frecvente
Leucocitoză	Frecvente	Frecvente
Neutropenie	Frecvente	Frecvente
Pancitopenie	Frecvente	Frecvente
Trombocitopenie	Frecvente	Frecvente
Anemie	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Leucopenie	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Limfopenie	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție		
Hiperglicemie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipokaliemie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipomagneziemie	Foarte frecvente	Frecvente
Hipermagneziemie	Frecvente	Frecvente
Cetoacidoză	Frecvente	Frecvente
Hipernatremie	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Deshidratare	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Retenție lichidiană	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări psihice		
Stare confuzională		Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos		
Parestezie	Foarte frecvente	Frecvente
Amețeală	Foarte frecvente	Cu frecvență necunoscută

Cefalee	Foarte frecvente	Cu frecvență necunoscută
Convulsii	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Encefalopatie, encefalopatie Wernicke	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare		
Vedere încețoșată	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări cardiace		
Tahicardie	Foarte frecvente	Frecvente
Revărsat pericardic	Frecvente	Frecvente
Extrasistole ventriculare	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Insuficiență cardiacă	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tahicardie ventriculară	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare		
Vasculită	Frecvente	Frecvente
Hipotensiune arterială	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
Sindrom de diferențiere	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Dispnee	Foarte frecvente	Frecvente
Hipoxie	Frecvente	Frecvente
Revărsat pleural	Frecvente	Frecvente
Durere pleuritică	Frecvente	Frecvente
Hemoragie pulmonară alveolară	Frecvente	Frecvente
Pneumonită	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale		
Diaree	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Vărsături	Foarte frecvente	Cu frecvență necunoscută
Greață	Foarte frecvente	Cu frecvență necunoscută
Durere abdominală	Frecvente	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
Prurit	Foarte frecvente	Cu frecvență necunoscută
Erupție cutanată tranzitorie	Foarte frecvente	Cu frecvență necunoscută
Eritem	Frecvente	Frecvente
Edem facial	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
Mialgie	Foarte frecvente	Frecvente
Artralgie	Frecvente	Frecvente
Durere osoasă	Frecvente	Frecvente

Tulburări renale și ale căilor urinare		
Insuficiență renală	Common	Cu frecvență necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Pirexie	Foarte frecvente	Frecvente
Durere	Foarte frecvente	Frecvente
Fatigabilitate	Foarte frecvente	Cu frecvență necunoscută
Edeme	Foarte frecvente	Cu frecvență necunoscută
Durere pectorală	Frecvente	Frecvente
Frisoane	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice		
Creșterea alanin-aminotransferazei	Foarte frecvente	Frecvente
Creșterea aspartat-aminotransferazei	Foarte frecvente	Frecvente
Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă	Foarte frecvente	Frecvente
Hiperbilirubinemie	Frecvente	Frecvente
Creșterea creatininei sanguine	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Creștere ponderală	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Creștere a gama-glutamyltransferazei *	Cu frecvență necunoscută*	Cu frecvență necunoscută*

*În studiul CALGB C9710, au fost raportate 2 cazuri de creștere a GGT de gradul ≥ 3 din totalul de 200 pacienți cărora li s-au administrat cicluri de tratament de consolidare cu Trioxid de arsen Tillomed (ciclul 1 și ciclul 2), față de zero cazuri în brațul de control.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindrom de diferențiere

În timpul tratamentului cu Trioxid de arsen Tillomed, 14 din cei 52 de pacienți din studiile cu LAP în contextul bolii recurente au prezentat unul sau mai multe simptome ale sindromului de diferențiere LAP, caracterizat prin febră, dispnee, creștere ponderală, infiltrate pulmonare și revărsate pericardice și pleurale, cu sau fără leucocitoză (vezi pct. 4.4). Douăzeci și șapte de pacienți au avut leucocitoză (număr de leucocite $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) în timpul tratamentului de inducție, dintre aceștia 4 au avut valori mai mari de $100000/\mu\text{l}$. Numărul de leucocite de la momentul inițial nu s-a corelat cu apariția leucocitozei în cursul studiului, iar numărul de leucocite în timpul tratamentului de consolidare nu a fost atât de mare ca cel din perioada tratamentului de inducție. În aceste studii, leucocitoza nu a fost tratată cu chimioterapie. Medicamentele utilizate pentru scăderea numărului de leucocite exacerbează frecvent toxicitatea asociată cu leucocitoza și niciuna dintre abordările terapeutice standard nu s-a dovedit eficace. Un pacient tratat în cadrul unui program temporar de utilizare a decedat prin accident vascular cerebral ischemic din cauza leucocitozei, după un tratament cu chimioterapice pentru scăderea numărului de leucocite. Abordarea terapeutică recomandată este urmărirea atentă și intervenția doar în cazuri selecționate.

În studiile pivot, mortalitatea în contextul bolii recurente, prin coagulare intravasculară diseminată (CID) asociată cu hemoragie a fost foarte frecventă ($>10\%$), ceea ce este în conformitate cu rata mortalității precoce raportată în literatură.

La pacienții cu LAP nou-diagnosticată cu risc scăzut până la intermediar s-a observat apariția sindromului de diferențiere la 19% dintre pacienți, incluzând 5 cazuri severe.

În cadrul experienței dobândite după punerea pe piață, a fost raportat de asemenea un sindrom de diferențiere, cum este sindromul acidului retinoic, la utilizarea Trioxid de arsen Tillomed pentru tratamentul patologiilor maligne, altele decât LAP.

Prelungirea intervalului QT

Trioxidul de arsen poate determina prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4). Prelungirea intervalului QT poate duce la apariția unei aritmii ventriculare de tip torsada vârfurilor, care poate fi fatală. Riscul de apariție a torsadei vârfurilor este legat de următorii factori: gradul de prelungire a intervalului QT, administrarea concomitentă de medicamente care prelungesc intervalul QT, antecedentele de torsadă a vârfurilor, prelungirea preexistentă a intervalului QT, insuficiența cardiacă congestivă, administrarea de diuretice care elimină potasiu sau alte afecțiuni care determină hipopotasemie sau hipomagneziemie. Un pacient (cărui i s-a administrat concomitent numeroase medicamente, inclusiv amfotericină B) a prezentat un episod asimptomatic de torsadă a vârfurilor în timpul tratamentului de inducție al unei recăderi de LAP cu trioxid de arsen. Ea a trecut la tratament de consolidare, fără alte manifestări ale prelungirii intervalului QT.

În rândul pacienților cu LAP nou diagnosticată cu risc scăzut până la intermediar, 15,6% au prezentat prelungirea intervalului QTc. La un pacient, tratamentul a fost oprit din cauza prelungirii severe a intervalului QTc și a anomaliilor electrolitice în ziua 3 a tratamentului de inducție.

Neuropatie periferică

Neuropatia periferică, caracterizată prin paretezii/disestezie, reprezintă un efect frecvent și bine cunoscut al arsenului din mediu. Doar 2 pacienți cu LAP recurentă/refractară au întrerupt precoce tratamentul din cauza acestui eveniment advers și unul a continuat să primească Trioxid de arsen Tillomed în cadrul unui protocol ulterior. Patruzeci și patru la sută dintre pacienții cu LAP recurentă/refractară au prezentat simptome posibil asociate cu neuropatia; majoritatea au fost ușoare până la moderate și s-au remis după oprirea tratamentului cu Trioxid de arsen Tillomed.

Hepatotoxicitatea (gradul 3-4)

În rândul pacienților cu LAP nou diagnosticată cu risc scăzut până la intermediar, la 63,2% au apărut efecte hepatotoxice de gradul 3 sau 4 în timpul tratamentului de inducție sau consolidare cu Trioxid de arsen Tillomed în asociere cu AATR. Cu toate acestea, reacțiile toxice s-au remis la întreruperea temporară fie a Trioxid de arsen Tillomed, fie a AATR, fie a ambelor(vezi pct. 4.4).

Reacții toxice hematologice și gastro-intestinale

În rândul pacienților cu LAP nou diagnosticată cu risc scăzut până la intermediar, au apărut reacții toxice gastro-intestinale, neutropenie de gradul 3 - 4 și trombocitopenie de gradul 3 sau 4; totuși, aceste reacții au fost de 2,2 ori mai puțin frecvente la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu Trioxid de arsen Tillomed în asociere cu AATR comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat tratament cu AATR și chimioterapie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În cazul apariției simptomelor sugestive de toxicitate acută gravă a arsenului (de exemplu: convulsii, slăbiciune musculară și confuzie), trebuie oprit imediat tratamentul cu Trioxid de arsen Tillomed și trebuie avută în vedere administrarea terapiei de chelare cu penicilamină în doză zilnică ≤ 1 g. Durata tratamentului cu penicilamină trebuie stabilită ținând cont de valorile arsenului urinar. La pacienții care nu pot lua medicamente pe cale orală, poate fi luată în considerare administrarea intramusculară de dimercaprol, în doză de 3 mg/kg, la intervale de 4 ore până la dispariția oricărui efect toxic care ar putea pune în pericol viața. Ulterior, poate fi administrată penicilamină în doză zilnică ≤ 1 g. În prezența unei coagulopatii, se recomandă administrarea orală a agentului chelator numit succimer sau acid dimercaptosuccinic (DCI) 10 mg/kg sau 350 mg/m² la intervale de 8 ore timp de 5 zile și apoi la intervale de 12 ore timp de 2 săptămâni. La pacienții cu supradozaj acut, sever cu arsen, trebuie luată în considerare dializa.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente antineoplazice, codul ATC: L01XX27

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al Trioxid de arsen Tillomed nu este complet elucidat. *In vitro*, trioxidul de arsen determină, pe celulele NB4 umane din leucemia promielocitară, modificări morfologice și fragmentare a acidului dezoxiribonucleic (ADN) caracteristice apoptozei. De asemenea, trioxidul de arsen determină leziuni sau degradarea proteinei de fuziune LPM/RAR alfa (Leucemie promielocitară/Receptor-alfa al acidului retinoic).

Eficacitate și siguranță clinică

Pacienți cu LAP fără risc crescut, nou diagnosticată

Trioxid de arsen Tillomed a fost investigat la 77 de pacienți cu LAP cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată, într-un studiu clinic controlat, randomizat, de non-inferioritate, de fază 3, de comparare a eficacității și siguranței Trioxid de arsen Tillomed în asociere cu acid all-*trans*-retinoic (AATR) cu cele ale tratamentului cu AATR+chimioterapie (de exemplu idarubicină și mitoxantronă) (Studiul APL0406). Au fost incluși pacienți cu LAP nou diagnosticată, confirmată prin prezența t(15; 17) sau LPM-RAR α pe baza RT-PCR sau a distribuției nucleare a LPM micro-granulate la nivelul celulelor leucemice. Nu sunt disponibile date referitoare la pacienții cu translocării ale variantelor, cum este t(11; 17) (LPZD/RAR α). Pacienții cu aritmii semnificative, anomalii ECG (sindrom QT lung congenital, antecedente sau prezența tahiaritmiei ventriculare sau atriale semnificative, bradicardie semnificativă clinic în condiții de repaus (<50 bătăi pe minut), QTc > 450 msec la ECG de screening, bloc de ramură stângă plus hemibloc anterior stâng, bloc bifascicular) sau neuropatie au fost excluși din studiu. Pacienților din grupul de tratament cu AITS+Trioxid de arsen Tillomed li s-a administrat AATR pe cale orală în doză de 45 mg/m² pe zi și Trioxid de arsen Tillomed i.v. în doză de 0,15 mg/kg pe zi, până la RC. În timpul consolidării, AATR s-a administrat în aceeași doză pe perioade de 2 săptămâni cu administrare și 2 săptămâni fără administrare, pentru un total de 7 cicluri, iar Trioxid de arsen Tillomed a fost administrat în aceeași doză 5 zile pe săptămână, 4 săptămâni cu administrare și 4 săptămâni fără administrare, pentru un total de 4 cicluri. Pacienților din grupul de tratament cu AATR+chimioterapie li s-a administrat idarubicină i.v. în doză de 12 mg/m² în zilele 2, 4, 6 și 8 și AATR oral în doză de 45 mg/m² pe zi, până la RC. În timpul consolidării, pacienților li s-a administrat idarubicină în doză de 5 mg/m² în zilele 1 până la 4 și din nou AATR în doză de 45 mg/m² pe zi timp de 15 zile, apoi mitoxantronă în doză de 10 mg/m² în zilele 1 până la 5 și din nou AATR în doză de 45 mg/m² și zi timp de 15 zile, iar în final o doză unică de idarubicină, de 12 mg/m² și AATR în doză de 45 mg/m² și zi timp de 15 zile. Fiecare ciclu de consolidare a fost inițiat după recuperarea hematologică în urma ciclului anterior, definită ca număr absolut de neutrofile >1,5×10⁹/l și

trombocite $>100 \times 10^9/l$. Pacienților din grupul de tratament cu AATR+chimioterapie li s-a administrat și tratament de întreținere timp de până la 2 ani, constând din 6-mercaptopurină pe cale orală, în doză de 50 mg/m^2 și zi, metotrexat intramuscular în doză de 15 mg/m^2 pe săptămână și AATR în doză de 45 mg/m^2 și zi timp de 15 zile o dată la 3 luni.

Rezultatele cheie de eficacitate sunt rezumate în tabelul 3 de mai jos

Tabelul 3

Criteriu final de evaluare	AATR + Trioxid de arsen Tillomed (n = 77) [%]	AATR + chimioterapie (n = 79) [%]	Interval de încredere (ÎÎ)	Valoarea p
Supraviețuire fără evenimente (SFE) la 2 ani	97	86	ÎÎ 95% pentru diferență, 2-22 puncte procentuale	p<0,001 pentru non-inferioritate p = 0,02 pentru superioritatea AATR+Trioxid de arsen Tillomed
Remisie hematologică completă (RHC)	100	95		p = 0,12
Supraviețuire generală (SG) la 2 ani	99	91		p = 0,02
Supraviețuire în absența bolii (SAB) la 2 ani	97	90		p = 0,11
Incidența cumulativă a recurenței (ICR) la doi ani	1	6		p = 0,24

LAP = leucemie promielocitară acută; AATR= acid all-*trans*-retinoic

LAP recurentă/refractară

Trioxid de arsen Tillomed a fost studiat la 52 de pacienți cu LAP, tratați anterior cu antraciclină și un retinoid, în două studii deschise, cu un singur braț, non - comparative. Unul dintre ele a fost un studiu clinic efectuat într-un singur centru (n=12), iar celălalt a fost un studiu multicentric, efectuat în 9 centre (n=40). Pacienții din primul studiu au primit o doză mediană de $0,16 \text{ mg/kg}$ și zi de Trioxid de arsen Tillomed (între $0,06$ și $0,20 \text{ mg/kg}$ și zi), iar pacienții din studiul multicentric au primit o doză fixă de $0,15 \text{ mg/kg}$ și zi. Trioxid de arsen Tillomed a fost administrat intravenos într-un interval de 1-2 ore, până la dispariția completă a celulelor leucemice din măduva osoasă, timp de maxim 60 de zile. La pacienții la care s-a obținut remisiune completă, s-a administrat tratament de consolidare cu Trioxid de arsen Tillomed, constând în 25 de doze suplimentare timp de 5 săptămâni. Tratamentul de consolidare a fost inițiat la 6 săptămâni (între 3 și 8 săptămâni) după tratamentul de inducție, în studiul monocentric și la 4 săptămâni (între 3 și 6 săptămâni) după tratamentul de inducție, în studiul multicentric. Remisiunea completă (RC) a fost definită ca absența celulelor leucemice vizibile la nivelul măduvei osoase și refacerea formulei plachetare și leucocitare normale în sângele periferic.

Pacienții din studiul monocentric aveau recădere după 1-6 tratamente anterioare, iar 2 pacienți aveau recădere după transplant de celule stem. Pacienții din studiul multicentric aveau recădere după 1-4 tratamente anterioare, iar 5 pacienți aveau recădere după transplant de celule stem. Vârsta mediană a

pacienților a fost de 33 de ani (între 9 și 75 de ani) în studiul monocentric. Vârsta mediană a pacienților a fost de 40 de ani (între 5 și 73 de ani) în studiul multicentric.

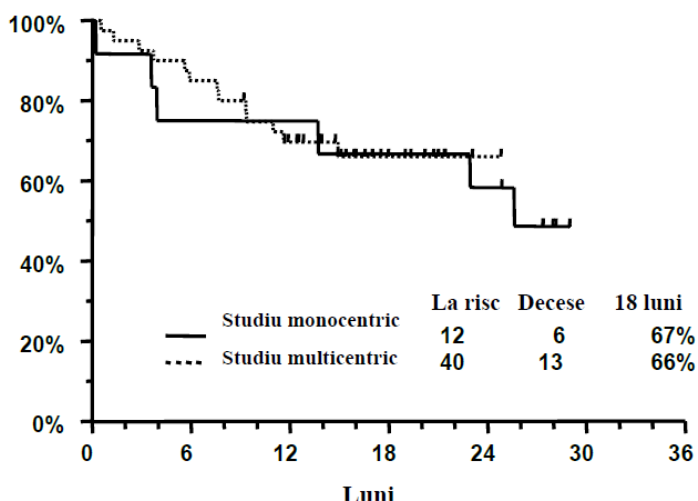
Rezultatele sunt prezentate succint în tabelul 4 de mai jos.

Tabelul 4

	Studiu monocentric N=12	Studiu multicentric N=40
Doza de Trioxid de arsen Tillomed, mg/kg și zi (Mediană, Limite)	0,16 (0,06 – 0,20)	0,15
Remisiune completă	11 (92%)	34 (85%)
Intervalul de timp până la remisiunea medulară (Mediană)	32 de zile	35 de zile
Intervalul de timp până la RC (Mediană)	54 de zile	59 de zile
Supraviețuirea la 18 luni	67%	66%

Studiul efectuat într-un singur centru a inclus și 2 copii (cu vârste <18 ani), la ambii obținându-se RC. Studiul multicentric a inclus 5 copii (cu vârste <18 ani); dintre aceștia, la 3 s-a obținut RC. Nu a fost tratat nici un copil cu vârsta sub 5 ani.

În cadrul monitorizării după tratamentul de consolidare, 7 pacienți din studiul monocentric și 18 pacienți din studiul multicentric au primit tratament de întreținere cu Trioxid de arsen Tillomed. La trei pacienți din studiul monocentric și 15 pacienți din studiul multicentric s-a efectuat transplant de celule stem după ce au încheiat tratamentul cu Trioxid de arsen Tillomed. Durata mediană a RC, conform analizei Kaplan-Meier, a fost de 14 luni în studiul monocentric și nu a fost atinsă în studiul multicentric. La ultima consultație de monitorizare, 6 din 12 pacienți erau în viață în studiul monocentric, cu o perioadă de monitorizare mediană de 28 de luni (între 25 și 29 de luni). În studiul multicentric 27 din 40 de pacienți erau în viață cu o perioadă de monitorizare mediană de 16 luni (între 9 și 25 de luni). Estimările Kaplan-Meier ale supraviețuirii la 18 luni pentru fiecare studiu sunt prezentate mai jos.



Tabelul 5 următor prezintă confirmarea citogenetică a conversiei la un genotip normal și detectarea prin RT-PCR (reverse transcriptase - polymerase chain reaction – revers transcriptază – reacție de polimerizare în lanț) a conversiei LPM/RAR α la normal.

Analiza citogenetică după tratamentul cu Trioxid de arsen Tillomed

Tabelul 5

	Studiu monocentric pilot N cu RC = 11	Studiu multicentric N cu RC = 34
Citogenetică clasică [t(15;17)]		
Absentă	8 (73%)	31 (91%)
Prezentă	1 (9%)	0%
Evaluare imposibilă	2 (18%)	3 (9%)
RT-PCR pentru LAP/RAR □		
Negativă	8 (73%)	27 (79%)
Pozitivă	3 (27%)	4 (12%)
Evaluare imposibilă	0	3 (9%)

La pacienții testați, au fost observate răspunsuri în toate intervalele de vârstă, de la 6 la 75 de ani. Rata de răspuns a fost asemănătoare pentru ambele sexe. Nu există experiență în ceea ce privește efectul Trioxid de arsen Tillomed asupra variantei de LAP caracterizată prin prezența translocațiilor cromozomiale t(11;17) și t(5;17).

Copii și adolescenți

Experiența utilizării la copii este limitată. Din 7 pacienți cu vârste sub 18 ani (cuprinse între 5 și 16 ani) tratați cu Trioxid de arsen Tillomed cu doza recomandată de 0,15 mg/kg și zi, la 5 pacienți s-a obținut un răspuns complet (vezi pct. 4.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Forma anorganică, liofilizată a trioxidului de arsen formează imediat, dacă este pusă în soluție, produsul de hidroliză acid arsenios (As^{III}). As^{III} este specia activă farmacologic a trioxidului de arsen.

Distribuție

Volumul de distribuție (V_d) pentru As^{III} este mare (> 400 l), indicând o distribuție semnificativă în țesuturi, cu o legare neglijabilă de proteine. De asemenea, V_d este dependent de greutate, crescând odată cu creșterea greutății corporale. Cantitatea totală de arsen se acumulează în principal la nivelul ficatului, rinichilor și inimii și, într-o măsură mai mică, la nivelul plămânilor, părului și unghiilor.

Metabolizare

Metabolizarea trioxidului de arsen implică oxidarea acidului arsenios (As^{III}), specia activă a trioxidului de arsen, în acid arsenic (As^V), precum și metilarea oxidativă în acid monometilarsonic (MMA^V) și acid dimetilarsenic (DMA^V) prin metiltransferaze, în principal la nivelul ficatului. Metaboliții pentavalenți, MMA^V și DMA^V , apar lent în plasmă (la aproximativ 10-24 ore de la prima administrare de trioxid de arsen), dar, datorită timpului mai lung de înjumătățire plasmatică, se acumulează mai mult la administrarea multiplă decât As^{III} . Măsura în care se acumulează acești metaboliți depinde de regimul de administrare. Acumularea aproximativă a variat de la 1,4 la de 8 ori după administrarea mai multor doze, comparativ cu administrarea unei doze unice. As^V este prezent în plasmă numai la niveluri relativ scăzute.

Studiile enzimactice efectuate in vitro cu microzomi hepatici umani au arătat că trioxidul de arsen nu prezintă nicio activitate inhibitorie asupra substraturilor principalelor enzime ale citocromului P450,

cum sunt 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Nu este de așteptat ca substanțele care sunt substraturi pentru aceste enzime P450 să interacționeze cu Trioxid de arsen Tillomed.

Eliminare

Aproximativ 15% din doza de Trioxid de arsen Tillomed administrată este excretată în urină, ca As^{III} în formă nemodificată. Metaboliții metilați ai As^{III} (MMA^V , DMA^V) se elimină în principal prin urină. Concentrația plasmatică de As^{III} scade de la concentrația plasmatică maximă în mod bifazic, cu un timp mediu terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 10 până la 14 ore. Clearance-ul total al As^{III} la un regim de administrare în doză unică de 7-32 mg (administrată în proporție de 0,15 mg/kg) este de 49 l/h, iar clearance-ul renal este de 9 l/h. Clearance-ul nu depinde de greutatea corporală a subiectului și nici de doza administrată, în limitele de dozare studiate. Timpii terminali estimați de înjumătățire prin eliminare ai metaboliților MMA^V și DMA^V sunt 32 ore, respectiv 70 ore.

Insuficiență renală

Clearance-ul plasmatic al As^{III} nu a fost modificat la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50-80 ml/min) sau insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/min). Clearance-ul plasmatic al As^{III} la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min) a fost cu 40% mai redus comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (vezi pct. 4.4).

Expunerea sistemică la MMA^V și DMA^V a avut tendința de a fi mai mare la pacienții cu insuficiență renală; consecințele clinice ale acestui aspect nu sunt cunoscute, dar nu s-a observat nicio creștere a toxicității.

Insuficiență hepatică

Datele farmacocinetice provenite de la pacienții cu carcinom hepatocelular, cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, arată că As^{III} sau As^V nu se acumulează după administrarea intravenoasă bisăptămânală. Nu s-a observat nicio tendință clară de creștere a expunerii sistemice la As^{III} , As^V , MMA^V sau DMA^V odată cu scăderea nivelului funcției hepatice, în urma evaluării prin ASC normalizată în funcție de doză (doză per mg).

Linearitate/Non-linearitate

În cadrul întregului interval de doze unice, de la 7 la 32 mg (administrare în proporție de 0,15 mg/kg), expunerea sistemică (ASC) pare să fie liniară. Scăderea concentrației plasmatice maxime a As^{III} apare în mod bifazic și este caracterizată printr-o fază inițială de distribuție rapidă, urmată de o fază terminală de eliminare mai lentă. După administrarea a 0,15 mg/kg în cadrul unui regim zilnic (n=6) sau bisăptămânal (n=3), s-a observat o acumulare a As^{III} de aproximativ două ori mai mare comparativ cu o singură administrare prin perfuzie. Această acumulare a fost puțin mai mare decât se preconizase pe baza rezultatelor provenite de la administrarea unor doze unice.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii limitate la animale privind toxicitatea asupra funcției de reproducere a trioxidului de arsen indică faptul că acesta este embriotoxic și teratogen (defecte de tub neural, anoftalmie și microftalmie) la administrarea de doze de 1-10 ori doza clinică recomandată (mg/m^2). Nu au fost efectuate studii cu Trioxid de arsen Tillomed în ceea ce privește fertilitatea. Compușii care conțin arsen induc, *in vitro* și *in vivo*, aberații cromozomiale și transformări morfologice ale celulelor de mamifere.

Nu au fost efectuate studii specifice de carcinogenitate a trioxidului de arsen. Dar, cu toate acestea, trioxidul de arsen și alți compuși anorganici care conțin arsen sunt recunoscuți ca agenți carcinogeni la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidroxid de sodiu

Acid clorhidric

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Trioxid de arsen Tillomed 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2 ani.

După diluarea în soluții pentru administrare intravenoasă, Trioxid de arsen Tillomed este stabil chimic și fizic timp de 48 de ore la 15-30 °C și timp de 96 de ore la frigider (2-8 °C).

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în curs de utilizare, înainte de administrare, sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu ar trebui să depășească 24 de ore la 2-8 °C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Trioxid de arsen Tillomed 2 mg/ml, concentrat pentru soluție pentru perfuzie, este o soluție concentrată limpede, incoloră, de 6 ml, umplută într-un flacon din sticlă clară de tip I, cu dop din cauciuc clorobutil laminat cu teflon, de culoare gri închis, și sigiliu alb MT tip flip-off. Flacoanele umplute sunt etichetate și acoperite cu manșoane termocontractabile, având bază din plastic și este disponibil în ambalaje care conțin 1 flacon și 10 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Prepararea Trioxidului de arsen Tillomed

Trebuie respectate condiții stricte de asepsie pe tot parcursul manipulării Trioxid de arsen Tillomed, deoarece acesta nu conține conservanți.

Trioxidul de arsen Tillomed trebuie diluat cu 100-250 ml soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), imediat după aspirarea din fiolă sau flacon.

Trioxid de arsen Tillomed nu trebuie amestecat sau administrat concomitent pe aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente.

Soluția diluată trebuie să fie limpede și incoloră. Înainte de administrare, toate soluțiile parenterale trebuie inspectate vizual pentru prezența particulelor sau a modificărilor de culoare. Nu utilizați medicamentul dacă prezintă particule străine.

Procedura pentru eliminarea corectă a reziduurilor

Trioxid de arsen Tillomed este destinat pentru utilizare unică și orice cantitate de medicament neutilizată din fiecare flacon trebuie eliminată în mod corespunzător. Nu păstrați cantitatea de medicament neutilizată pentru administrare ulterioară.

Orice medicament neutilizat, orice elemente care vin în contact cu medicamentul sau orice material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16394/2024/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianurie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2026.