1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Arsentrioxid medac 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Konzentrat enthält 1 mg Arsentrioxid.
Eine Durchstechflasche zu 10 ml enthält 10 mg Arsentrioxid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Sterile, klare, farblose wässrige Lösung, frei von Partikeln. Der pH-Wert der Lösung beträgt 6,0 – 8,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Arsentrioxid medac wird angewendet zur Induktion einer Remission und Konsolidierung bei erwachsenen Patienten mit:

- neu diagnostizierter akuter Promyelozytenleukämie (APL) mit niedrigem bis mittlerem Risiko (Leukozytenzahl $\leq 10 \times 10^3/\mu l$) in Kombination mit all-*trans*-Retinsäure (ATRA)
- rezidivierender/refraktärer APL (die Patienten sollten zuvor mit einem Retinoid und Chemotherapie behandelt worden sein.)

die durch Vorhandensein einer t(15;17)-Translokation und/oder des Promyelozytenleukämie/Retinsäurerezeptor-alpha-(PML/RARα-)Gens gekennzeichnet ist.

Das Ansprechen anderer Subtypen der akuten myeloischen Leukämie auf Arsentrioxid wurde nicht untersucht.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Arsentrioxid medac darf nur unter Aufsicht eines in der Behandlung akuter Leukämien erfahrenen Arztes gegeben werden und die in Abschnitt 4.4 beschriebenen speziellen Überwachungsvorschriften müssen eingehalten werden.

Dosierung

Für Erwachsene und ältere Patienten wird dieselbe Dosierung empfohlen.

Neu diagnostizierte APL mit niedrigem bis mittlerem Risiko

Induktionstherapie
Arsentrioxid medac ist täglich intravenös mit einer Dosierung von 0,15 mg/kg/Tag zu geben, bis eine Vollremission (VR) erreicht wird. Tritt bis zum 60. Tag keine VR ein, muss die Therapie abgesetzt werden.

Konsolidierungstherapie
Arsentrioxid medac ist an fünf Tagen pro Woche intravenös mit einer Dosierung von 0,15 mg/kg/Tag zu geben. Die Behandlung ist für die Dauer von 4 Wochen fortzusetzen, gefolgt von 4 Wochen Pause, über insgesamt 4 Behandlungszyklen.

Rezidivierende/refraktäre APL

Induktionstherapie
Arsentrioxid medac ist täglich intravenös mit einer gleichbleibenden Dosierung von 0,15 mg/kg/Tag zu geben, bis eine VR erreicht wird (Blastenanteil weniger als 5 % der Knochenmarkzellen und keine leukämischen Zellen mehr nachweisbar). Tritt bis zum 50. Tag keine VR ein, muss die Therapie abgesetzt werden.

Konsolidierungstherapie
Die Konsolidierungsbehandlung ist 3 bis 4 Wochen nach Beenden der Induktionstherapie einzuleiten. Arsentrioxid medac wird intravenös mit einer Dosierung von 0,15 mg/kg/Tag 25 mal gegeben. Arsentrioxid medac wird täglich an fünf Tagen pro Woche, gefolgt von zwei Tagen Pause für die Dauer von 5 Wochen angewendet.

Verzögerung, Änderung und Wiederaufnahme der Dosis

Die Behandlung mit Arsentrioxid medac ist vorübergehend auszusetzen, falls es zu einer toxischen Reaktion von Grad 3 oder höher nach den Allgemeinen Toxizitätskriterien (common toxicity criteria, CTC) des National Cancer Institute kommt und eine Verbindung zur Arsentrioxid-medac-Therapie als möglich eingeschätzt wird. Patienten, die solche als mit Arsentrioxid medac in Verbindung stehenden Wirkungen erfahren, dürfen die Behandlung erst wieder aufnehmen, wenn sich die toxischen Vorkommnisse zurückgebildet haben bzw. die Abweichung, die zur Therapie-Unterbrechung führte, zum Ausgangsstatus zurückgekehrt ist. In diesen Fällen wird die Behandlung mit 50 % der vorher gegebenen Tagesdosis wiederaufgenommen. Sofern die toxischen Vorkommnisse innerhalb von 7 Tagen nach Wiederaufnahme der Therapie bei reduzierter Dosis nicht wiederkehren, kann die Tagesdosis wieder auf 100 % der Ausgangsdosis erhöht werden. Patienten, die ein erneutes Auftreten der Toxizität erfahren, müssen von der Behandlung ausgeschlossen werden. Zu Elektrokardiogramm(EKG)- und Elektrolyt-Abnormalitäten sowie Lebertoxizität, siehe Abschnitt 4.4.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Da keine Daten zu allen Arten von Leberfunktionsstörungen vorliegen und während der Behandlung mit Arsentrioxid medac lebertoxische Reaktionen auftreten können, wird bei der Anwendung von Arsentrioxid medac bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Da keine Daten zu allen Arten von Nierenfunktionsstörungen zur Verfügung stehen, wird bei der Anwendung von Arsentrioxid medac bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Vorsicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Arsentrioxid medac bei Kindern im Alter bis 17 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten für Kinder im Alter von 5 bis 16 Jahren werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden. Es liegen keine Daten zu Kindern unter 5 Jahren vor.

Art der Anwendung

Arsentrioxid medac ist intravenös über einen Zeitraum von 1 – 2 Stunden zu infundieren. Bei akuter vasomotorischer Reaktion kann die Infusionsdauer auf bis zu 4 Stunden ausgedehnt werden. Ein zentraler Venenkatheter ist nicht erforderlich. Aufgrund ihrer Symptomatik und zur angemessenen Überwachung müssen die Patienten zu Beginn der Therapie hospitalisiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels
Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Klinisch instabile APL-Patienten tragen ein besonderes Risiko; daher ist eine häufigere Kontrolle der Elektrolytwerte, des Blutzuckerspiegels und der hämatologischen Parameter sowie der Leber-, Nieren- und Gerinnungsparameter erforderlich.

Leukozyten-Aktivierungssyndrom (APL-Differenzierungssyndrom)

Bei 27 % der mit Arsentrioxid behandelten APL-Patienten bei rezidivierendem/refraktärem Verlauf kam es zu Symptomen, die dem Syndrom der Retinsäure-aktivierten akuten Promyelozytenleukämie (RA-APL) oder APL-Differenzierungssyndrom vergleichbar waren. Das Syndrom ist durch Fieber, Dyspnoe, Gewichtszunahme, Lungeninfiltrate und Pleura- oder Perikardergüsse mit oder ohne Leukozytose gekennzeichnet und kann einen tödlichen Verlauf nehmen. Bei neu diagnostizierten APL-Patienten, die mit Arsentrioxid und ATRA behandelt wurden, kam es bei 19 % zu einem APL-Differenzierungssyndrom, davon 5 schwere Fälle. Bei den ersten Anzeichen, die auf dieses Syndrom hindeuten könnten (ungeklärtes Fieber, Dyspnoe und/oder Gewichtszunahme, abnormale Befunde bei Thoraxauskultation oder auffälligen Röntgenbefunden), ist die Behandlung mit Arsentrioxid medac vorübergehend auszusetzen und unverzüglich und unabhängig von der Leukozytenzahl ein hochdosiertes Steroid (10 mg Dexamethason, zweimal täglich intravenös) für die Dauer von mindestens 3 Tagen oder länger zu geben, bis die Symptome abgeklungen sind. Falls klinisch gerechtfertigt/erforderlich, wird die gleichzeitige Gabe von Diuretika ebenfalls empfohlen. Bei den meisten Patienten muss Arsentrioxid medac während der Behandlung eines APL-Differenzierungssyndroms nicht dauerhaft abgesetzt werden. Sobald die Symptome abgeklungen sind, kann die Behandlung mit Arsentrioxid medac fortgesetzt werden; an den ersten 7 Tagen mit 50 % der vorher gegebenen Dosis. Wenn sich die vorher eingetretenen toxischen Reaktionen nicht verschlechtern, kann die Gabe von Arsentrioxid medac danach bei

voller Dosierung fortgesetzt werden. Im Falle des erneuten Auftretens der Symptome ist die Dosierung von Arsentrioxid medac wieder auf die vorher gegebene Menge zu reduzieren. Um der Entstehung eines APL-Differenzierungssyndroms während der Induktionsbehandlung vorzubeugen, kann APL-Patienten ab dem 1. Tag der Anwendung von Arsentrioxid medac bis zum Ende der Induktionstherapie Prednison (täglich 0,5 mg/kg Körpergewicht für die gesamte Dauer der Induktionsbehandlung) gegeben werden. Es wird empfohlen, parallel zur Steroidbehandlung keine Chemotherapie durchzuführen, da keine Erfahrung mit der gleichzeitigen Anwendung von Steroiden und einer Chemotherapie bei der Behandlung eines Arsentrioxid-medac-induzierten Leukozyten-Aktivierungssyndroms vorliegt. Die Ergebnisse seit dem Inverkehrbringen legen nahe, dass bei Patienten mit anderen Malignomen ein ähnliches Syndrom auftreten kann. Die betreffenden Patienten sind wie vorstehend beschrieben zu überwachen und zu behandeln.

Abweichungen im EKG

Arsentrioxid kann zur Verlängerung der QT-Zeit und zum kompletten AV-Block führen. Durch QT-Verlängerung kann es zur ventrikulären Arrhythmie vom Typ Torsade de Pointes mit möglicherweise tödlichem Ausgang kommen. Eine Vorbehandlung mit Anthracyclinen kann das Risiko einer Verlängerung der QT-Zeit erhöhen. Das Risiko für Torsade de Pointes korreliert mit dem Ausmaß der QT-Verlängerung, mit der gleichzeitigen Gabe weiterer QT-verlängernder Arzneimittel (beispielsweise Antiarrhythmika der Klasse Ia und III (z. B. Chinidin, Amiodaron, Sotalol, Dofetilid), Antipsychotika (z. B. Thioridazin), Antidepressiva (z. B. Amitriptylin), einige Makrolid-Antibiotika (z. B. Erythromycin), einige Antihistaminika (z. B. Terfenadin und Astemizol), einige Chinolon-Antibiotika (z. B. Sparfloxacin) und andere Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie die QT-Zeit verlängern (z. B. Cisaprid)), einer Torsade de Pointes in der Vorgeschichte, einer vorbestehenden Verlängerung der QT-Zeit, Herzinsuffizienz, der Einnahme von Nicht-Kaliumsparenden Diuretika, Amphotericin B bzw. Umständen, die zu einer Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie führen. In klinischen Studien bei rezidivierendem/refraktärem Verlauf kam es bei 40 % der mit Arsentrioxid behandelten Patienten zu mindestens einer frequenzkorrigierten QT-Verlängerung (QTc) auf mehr als 500 msec. Die Verlängerung von QTc wurde 1 bis 5 Wochen nach Infusion von Arsentrioxid beobachtet, hatte sich aber bis zum Ende der 8. Woche nach Infusion von Arsentrioxid wieder auf die Ausgangswerte normalisiert. Eine asymptomatische Torsade de Pointes trat bei einer Patientin (die verschiedene Begleitmedikationen, darunter Amphotericin B, erhielt) während der Induktionstherapie mit Arsentrioxid bei APL-Rezidiv auf. Bei 15,6 % der Patienten mit neu diagnostizierter APL kam es bei Gabe von Arsentrioxid in Kombination mit ATRA zu einer QTc-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.8). Bei einem neu diagnostizierten Patienten wurde die Induktionstherapie wegen starker Verlängerung des QTc-Intervalls und Elektrolytverschiebungen am 3. Tag der Induktionstherapie abgebrochen.

Empfehlungen zur EKG- und Elektrolyt-Überwachung

Vor Einleitung einer Arsentrioxid-medac-Therapie muss ein EKG mit 12 Ableitungen vorliegen; und Serum-Elektrolyte (Kalium, Calcium und Magnesium) sowie der Kreatininspiegel sind zu bestimmen. Vorbestehende Elektrolytverschiebungen müssen korrigiert und Therapeutika mit bekannter QT-verlängernder Wirkung – wenn möglich – abgesetzt werden. Patienten mit Risikofaktoren für eine QTc-Verlängerung oder Risikofaktoren für Torsade de Pointes sollten überwacht und einer kontinuierlichen Herzüberwachung (EKG) unterzogen werden. Bei QTc-Intervallen von mehr als 500 msec müssen korrektive Maßnahmen vor Erwägen einer Arsentrioxid-medac-Therapie abgeschlossen und der QTc-Wert anhand von wiederholten EKGs überprüft sein und könnte, falls verfügbar, der Rat eines Spezialisten eingeholt werden. Während einer Therapie mit Arsentrioxid medac ist darauf zu achten, dass die Kalium-Konzentrationen immer über 4 mEq/l und die Magnesium-Konzentrationen über 1,8 mg/dl liegen. Erreichen Patienten eine absolute QT-Zeit von > 500 msec, müssen sie erneut untersucht und gleichzeitig bestehende Risikofaktoren unverzüglich korrigiert werden; hierbei ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis zwischen Fortsetzen und Aussetzen der Arsentrioxid-medac-Therapie abzuwägen. Treten Synkopen oder schneller bzw. unregelmäßiger Herzschlag auf, so ist der Patient stationär aufzunehmen und kontinuierlich zu überwachen, die Serumelektrolyte sind zu bestimmen, und die Arsentrioxid-medac-Therapie ist zu unterbrechen, bis die QTc-Zeit auf unter 460 msec zurückgegangen ist, die Elektrolytverschiebungen korrigiert wurden und keine Synkopen oder Rhythmusstörungen mehr auftreten. Nach der Zurückbildung ist die Behandlung bei 50 % der vorher gegebenen Tagesdosis fortzusetzen. Sofern innerhalb von 7 Tagen nach Wiederaufnahme der Therapie bei reduzierter Dosis eine QTc-Verlängerung nicht wieder auftritt, kann die Behandlung mit Arsentrioxid medac für eine zweite Woche bei einer Tagesdosis von 0,11 mg/kg Körpergewicht fortgesetzt werden. Die Tagesdosis kann wieder auf 100 % der Ausgangsdosis erhöht werden, wenn keine Verlängerung auftritt. Zur Beeinflussung des QTc-Intervalls durch Arsentrioxid während der Infusion liegen keine Erkenntnisse vor. Ein EKG ist während der Induktions- und der Konsolidierungsphase mindestens zweimal wöchentlich aufzuzeichnen, bei klinisch instabilen Patienten häufiger.

Lebertoxizität (Grad 3 oder höher)

Bei 63,2 % der neu diagnostizierten APL-Patienten mit niedrigem bis mittlerem Risiko traten während der Induktions- oder Konsolidierungsbehandlung mit Arsentrioxid in Kombination mit ATRA lebertoxische Reaktionen von Grad 3 oder 4 auf (siehe Abschnitt 4.8). Jedoch bildeten sich die toxischen Reaktionen bei vorübergehendem Absetzen von Arsentrioxid, ATRA oder beidem zurück. Die Behandlung mit Arsentrioxid medac ist jederzeit vorzeitig abzusetzen, falls es zu einer lebertoxischen Reaktion von Grad 3 oder höher nach den Allgemeinen Toxizitätskriterien (CTC) kommt. Sobald der Blutspiegel von Bilirubin und/oder SGOT und/oder alkalischer Phosphatase auf einen Wert von weniger als dem 4-Fachen des oberen Normalwertes gesunken ist, ist die Behandlung mit Arsentrioxid medac fortzusetzen; an den ersten 7 Tagen bei 50 % der vorher gegebenen Dosis. Wenn sich die vorher eingetretenen toxischen Reaktionen nicht verschlechtern, ist die Gabe von Arsentrioxid medac danach bei voller Dosierung fortzusetzen. Im Falle eines erneuten Auftretens der lebertoxischen Reaktionen ist Arsentrioxid medac dauerhaft abzusetzen.

Dosisverzögerung und -anpassung

Die Behandlung mit Arsentrioxid medac ist vorübergehend auszusetzen, falls es zu einer toxischen Reaktion von Grad 3 oder höher nach den CTC des National Cancer Institute kommt und eine Verbindung zur Arsentrioxid-medac-Therapie als möglich eingeschätzt wird. (siehe Abschnitt 4.2).

Laboruntersuchungen

Elektrolytwerte, Blutzuckerspiegel und hämatologische Parameter sowie die Leber-, Nieren- und Gerinnungsparameter eines Patienten sind während der Induktionsphase mindestens zweimal wöchentlich, bei klinisch instabilen Patienten auch häufiger, zu kontrollieren. Während der Konsolidierungsphase sind sie mindestens einmal wöchentlich durchzuführen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Da keine Daten zu allen Arten von Nierenfunktionsstörungen zur Verfügung stehen, wird bei der Anwendung von Arsentrioxid medac bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Vorsicht empfohlen. Die Erfahrung bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht ausreichend, um zu beurteilen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist.
Die Anwendung von Arsentrioxid medac bei Dialysepatienten wurde nicht untersucht.

Eingeschränkte Leberfunktion

Da keine Daten zu allen Arten von Leberfunktionsstörungen zur Verfügung stehen und während der Behandlung mit Arsentrioxid lebertoxische Reaktionen auftreten können, wird bei der Anwendung von Arsentrioxid medac bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 zur Lebertoxizität und Abschnitt 4.8). Die Erfahrung bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist nicht ausreichend, um zu beurteilen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Ältere Patienten

Zur Anwendung von Arsentrioxid medac bei älteren Patienten liegen nur im begrenzten Umfang klinische Daten vor. Bei diesen Patienten ist Vorsicht erforderlich.

Hyperleukozytose

Bei einigen Patienten mit rezidivierender/refraktärer APL trat unter Behandlung mit Arsentrioxid eine Hyperleukozytose auf ($\geq 10 \times 10^3/\mu l$). Dabei schienen die Ausgangswerte für die Leukozytenzahl weder mit der Entwicklung einer Hyperleukozytose noch mit den ermittelten Höchstwerten für

die Leukozytenzahl zu korrelieren. Die Hyperleukozytose wurde in keinem Fall mit einer zusätzlichen Chemotherapie behandelt und bildete sich bei Fortsetzen der Arsentrioxid-Therapie zurück. Mit Ausnahme eines Patienten, bei dem in der Konsolidierungsphase eine Leukozytenzahl von 22 × 10^3/µl bestimmt wurde, lagen die Werte während der Konsolidierung mit < 10 × 10^3/µl niedriger als während der Induktionsphase. Zu einer Leukozytose kam es bei 20 Patienten mit rezidivierender/refraktärer APL (50 %); jedoch gingen die Leukozytenzahlen bis zum Erreichen der Knochenmarkremission zurück oder normalisierten sich wieder, sodass eine zytotoxische Chemotherapie bzw. eine Leukopherese nicht erforderlich war. Bei 35 von 74 (47 %) neu diagnostizierten Patienten mit niedrigem bis mittlerem Risiko trat während der Induktionstherapie eine Leukozytose auf (siehe Abschnitt 4.8). Jedoch konnten alle Fälle erfolgreich mit einer Hydroxyurea-Therapie behandelt werden.

Patienten mit neu diagnostizierter und rezidivierender/refraktärer APL, bei denen nach Therapiebeginn eine anhaltende Leukozytose auftritt, ist Hydroxyurea zu geben. Hydroxyurea ist kontinuierlich in einer bestimmten Dosis zu geben, um die Leukozytenzahl ≤ 10 × 10^3/µl zu halten, und danach allmählich zu reduzieren.

Tabelle 1 Empfehlungen für die Anfangsbehandlung mit Hydroxyurea

Leukozyten	Hydroxyurea
10 – 50 × 10^3/µl	4 × täglich 500 mg
> 50 × 10^3/µl	4 × täglich 1.000 mg

Entstehung von zweiten Primärtumoren

Der Wirkstoff von Arsentrioxid medac, Arsentrioxid, ist ein Humankarzinogen. Überwachen Sie Patienten auf die Entstehung von zweiten Primärtumoren.

Enzephalopathie

Unter der Behandlung mit Arsentrioxid wurden Fälle von Enzephalopathie gemeldet. Bei Patienten mit Vitamin-B1-Mangel wurde nach Behandlung mit Arsentrioxid über Wernicke-Enzephalopathie berichtet. Patienten, bei denen ein Risiko für einen Mangel an Vitamin B1 besteht, sind nach Beginn der Behandlung mit Arsentrioxid engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Enzephalopathie zu überwachen. In einigen Fällen kam es durch eine Vitamin-B1-Supplementation zu einem Abklingen der Erkrankung.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurde keine formale Erhebung pharmakokinetischer Wechselwirkungen zwischen Arsentrioxid medac und anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Arzneimittel, die bekanntermaßen eine Verlängerung der QT/QTc-Intervalle, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie verursachen

Während der Behandlung mit Arsentrioxid ist eine Verlängerung der QT/QTc-Intervalle zu erwarten und es wurden Torsades de Pointes und totaler Herzblock beschrieben. Bei Patienten, die Arzneimittel erhalten oder erhalten haben, die bekanntermaßen eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie verursachen, wie Diuretika oder Amphotericin B, kann das Risiko einer Torsade de Pointes erhöht sein. Vorsicht ist geboten, wenn Arsentrioxid medac zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, die erwiesenermaßen eine Verlängerung des QT/QTc-Intervalls bewirken, wie beispielsweise Makrolidantibiotika, das Neuroleptikum Thioridazin, oder Arzneimittel, die eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie verursachen. Weitere Informationen über QT-verlängernde Arzneimittel sind in Abschnitt 4.4 enthalten.

Arzneimittel, die bekanntermaßen lebertoxische Reaktionen verursachen

Während der Behandlung mit Arsentrioxid können lebertoxische Reaktionen auftreten; bei der Anwendung von Arsentrioxid medac zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen lebertoxische Reaktionen verursachen, wird Vorsicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Andere antileukämische Arzneimittel

Der Einfluss von Arsentrioxid medac auf die Wirksamkeit anderer antileukämischer Arzneimittel ist nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Verhütung bei Männern und Frauen

Aufgrund des genotoxischen Risikos von Arsenverbindungen (siehe Abschnitt 5.3) müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Arsentrioxid medac und für 6 Monate nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Männer müssen während der Behandlung mit Arsentrioxid medac und für 3 Monate nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden und beachten, dass sie in dieser Zeit kein Kind zeugen dürfen.

Schwangerschaft

Arsentrioxid hat sich im Tiermodell als embryotoxisch und teratogen erwiesen (siehe Abschnitt 5.3). Es existieren keine Untersuchungen zur Behandlung Schwangerer mit Arsentrioxid medac. Wird das Arzneimittel während einer Schwangerschaft eingesetzt oder wird die Patientin während der Therapie schwanger, so muss sie über die mögliche Schädigung des Fetus informiert werden.

Stillzeit

Arsentrioxid wird in die Muttermilch ausgeschieden. Aufgrund der Möglichkeit schwerwiegender, Arsentrioxid-medac-bedingter Nebenwirkungen bei gestillten Kindern darf vor und während des gesamten Behandlungszeitraums und für zwei Wochen nach der letzten Dosis nicht gestillt werden.

Fertilität

Es wurden keine klinischen oder präklinischen Fertilitätsstudien mit Arsentrioxid medac durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Arsentrioxid medac hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen von CTC Grad 3 und 4 traten bei 37 % der Patienten mit rezidivierender/refraktärer APL in klinischen Studien auf. Die häufigsten Nebenwirkungen umfassten Hyperglykämie, Hypokaliämie, Neutropenie und erhöhte Alaninaminotransferase-Spiegel (ALT). Wie aus hämatologischen Bestimmungen hervorging, kam es bei 50 % der Patienten mit rezidivierender/refraktärer APL zur Leukozytose.

Erwartungsgemäß traten in der Patientengruppe mit rezidivierender/refraktärer APL schwerwiegende Nebenwirkungen häufig auf (1 – 10 %). Dabei wurden Fälle von APL-Differenzierungssyndrom (3), Leukozytose (3), QT-Verlängerung (4, davon 1 mit Torsade de Pointes), Vorhofflimmern/Vorhofflattern (1), Hyperglykämie (2) und verschiedene schwerwiegende Nebenwirkungen, die mit Blutungen, Infektionen, Schmerzen, Diarrhoe oder Übelkeit verbunden waren, Arsentrioxid zugeschrieben.

Generell gingen die während der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse mit der Zeit zurück, was bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer APL möglicherweise durch eine Besserung der Grunderkrankung bedingt war. Insgesamt vertrugen die Patienten die Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie besser als die Induktionstherapie. Dies ist wahrscheinlich auf eine Überlagerung von Nebenwirkungen und dem in der frühen Behandlungsphase nicht beherrschten Krankheitsprozess sowie auf die zahllosen Arzneimittel zurückzuführen, die zur Kontrolle der Symptome und des Krankheitsgeschehens erforderlich sind.

In einer multizentrischen Phase-3-Nichtunterlegenheitsstudie, in der ATRA plus Chemotherapie mit ATRA plus Arsentrioxid bei neu diagnostizierten APL-Patienten mit niedrigem bis mittlerem Risiko (Studie APL0406; siehe auch Abschnitt 5.1) verglichen wurde, wurden bei den mit Arsentrioxid behandelten Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen einschließlich Lebertoxizität, Thrombozytopenie, Neutropenie und QTc-Verlängerung beobachtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in Tabelle 2 aufgeführten Nebenwirkungen wurden während der APL0406-Studie bei neu diagnostizierten Patienten sowie in klinischen Studien und/oder nach Markteinführung bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer APL berichtet. Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 als bevorzugte Begriffe nach MedDRA als System-Organ-Klasse und mit der während klinischer

Arsentrioxid-Studien mit 52 Patienten mit refraktärer/rezidivierter APL beobachteten Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als: (Sehr häufig ≥ 1/10), (häufig ≥ 1/100, < 1/10), (gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 2

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Differenzierungssyndrom

Während der Arsentrioxid-Therapie entwickelten 14 der 52 Patienten der APL-Studien bei rezidivierendem Verlauf eines oder mehrere Symptome eines APL-Differenzierungssyndroms, das durch Fieber, Dyspnoe, Gewichtszunahme, Lungeninfiltrate und Pleura- oder Perikardergüsse mit oder ohne Leukozytose gekennzeichnet war (siehe Abschnitt 4.4). Bei 27 Patienten kam es während der Induktion zu einer Leukozytose (Leukos: ≥ 10 × 10^3/µl); dabei lagen die Werte in 4 Fällen über 100.000 µl. Die Ausgangswerte für die Leukozytenzahl korrelierten in diesen Studien nicht mit der Entstehung einer Leukozytose, und die Leukozytenwerte waren in der Konsolidierungsphase niedriger als während der Induktion. In diesen Untersuchungen wurde eine Leukozytose nicht mit Chemotherapeutika behandelt. Arzneimittel, die die Leukozytenzahl senken, führen oft zu einer Exazerbation der Leukozytose-bedingten toxischen Reaktionen; keiner der Standard-Therapieansätze hat sich hier bisher als wirksam erwiesen. Ein Patient, der im Rahmen eines Compassionate-Use-Programms behandelt wurde, starb nach Gabe von Chemotherapeutika zur Senkung der Leukozytenzahl an einem Zerebralinfarkt infolge der Leukozytose. Hier ist Verlaufsbeobachtung die empfohlene Vorgehensweise; eine Intervention sollte auf Ausnahmefälle beschränkt bleiben.

In den Hauptstudien bei rezidivierendem Verlauf lag die Sterblichkeit durch die Blutungen einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) sehr hoch (> 10 %), was mit den Literaturangaben über die Frühsterblichkeit übereinstimmt.

Bei 19 % der neu diagnostizierten APL-Patienten mit niedrigem bis mittlerem Risiko kam es zu einem Differenzierungssyndrom, davon 5 schwere Fälle.

Von einem Differenzierungssyndrom, wie dem Retinsäuresyndrom, wurde nach Markteinführung auch bei der Behandlung von anderen Tumoren als APL mit Arsentrioxid berichtet.

Verlängerung der QT-Zeit

Arsentrioxid kann eine Verlängerung der QT-Zeit auslösen (siehe Abschnitt 4.4). Eine QT-Verlängerung wiederum kann eine ventrikuläre Arrhythmie vom Typ Torsade de Pointes verursachen, die unter Umständen zum Tod führt. Das Risiko für Torsade de Pointes korreliert mit dem Ausmaß der QT-Verlängerung, mit der gleichzeitigen Gabe weiterer QT-verlängernder Therapeu-

Tabelle 2

	Alle Grade	Grade ≥ 3
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Herpes zoster	Häufig	Nicht bekannt
Sepsis	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Pneumonie	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Febrile Neutropenie	Häufig	Häufig
Leukozytose	Häufig	Häufig
Neutropenie	Häufig	Häufig
Panzytopenie	Häufig	Häufig
Thrombozytopenie	Häufig	Häufig
Anämie	Häufig	Nicht bekannt
Leukopenie	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Lymphopenie	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Hyperglykämie	Sehr häufig	Sehr häufig
Hypokaliämie	Sehr häufig	Sehr häufig
Hypomagnesiämie	Sehr häufig	Häufig
Hypernatriämie	Häufig	Häufig
Ketoazidose	Häufig	Häufig
Hypermagnesiämie	Häufig	Nicht bekannt
Dehydration	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Flüssigkeitsretention	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen		
Verwirrtheitszustand	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems		
Parästhesien	Sehr häufig	Häufig
Schwindel	Sehr häufig	Nicht bekannt
Kopfschmerzen	Sehr häufig	Nicht bekannt
Krampfanfälle	Häufig	Nicht bekannt
Enzephalopathie, Wernicke-Enzephalopathie	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Augenerkrankungen		
Verschwommenes Sehen	Häufig	Nicht bekannt
Herzerkrankungen		
Tachykardie	Sehr häufig	Häufig
Perikarderguss	Häufig	Häufig
Ventrikuläre Extrasystolen	Häufig	Nicht bekannt
Herzversagen	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Ventrikuläre Tachykardie	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen		
Vaskulitis	Häufig	Häufig
Hypotonie	Häufig	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Differenzierungssyndrom	Sehr häufig	Sehr häufig
Dyspnoe	Sehr häufig	Häufig
Hypoxie	Häufig	Häufig
Pleuraerguss	Häufig	Häufig
Pleuritisschmerz	Häufig	Häufig
Blutungen der Lungenalveolen	Häufig	Häufig
Pneumonitis	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Diarrhö	Sehr häufig	Häufig
Erbrechen	Sehr häufig	Nicht bekannt
Übelkeit	Sehr häufig	Nicht bekannt
Bauchschmerzen	Häufig	Häufig

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

	Alle Grade	Grade ≥ 3
Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Pruritus	Sehr häufig	Nicht bekannt
Hautausschlag	Sehr häufig	Nicht bekannt
Erythem	Häufig	Häufig
Gesichtsödem	Häufig	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Myalgie	Sehr häufig	Häufig
Arthralgie	Häufig	Häufig
Knochenschmerzen	Häufig	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Nierenversagen	Häufig	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Fieber	Sehr häufig	Häufig
Schmerzen	Sehr häufig	Häufig
Fatigue	Sehr häufig	Nicht bekannt
Ödeme	Sehr häufig	Nicht bekannt
Brustschmerzen	Häufig	Häufig
Schüttelfrost	Häufig	Nicht bekannt
Untersuchungen		
Erhöhte Alaninaminotransferase	Sehr häufig	Häufig
Erhöhte Aspartataminotransferase	Sehr häufig	Häufig
Verlängertes QT-Intervall	Sehr häufig	Häufig
Hyperbilirubinämie	Häufig	Häufig
Erhöhtes Blutkreatinin	Häufig	Nicht bekannt
Gewichtszunahme	Häufig	Nicht bekannt
Gamma-Glutamyltransferase erhöht*	Nicht bekannt*	Nicht bekannt*

* *In der CALGB-Studie C9710 wurde unter den 200 Patienten, die Arsentrioxid-Konsolidierungszyklen (Zyklus 1 und Zyklus 2) erhielten, in 2 Fällen eine erhöhte GGT (Grad 3 oder höher) berichtet, während im Kontrollarm kein Fall auftrat.*

tika, einer Torsade de Pointes in der Vorgeschichte, einer vorbestehenden Verlängerung der QT-Zeit, Herzinsuffizienz, der Einnahme von Nicht-Kaliumsparenden Diuretika bzw. Umständen, die zu einer Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie führen. Eine asymptomatische Torsade de Pointes trat bei einer Patientin (die parallel verschiedene Arzneimittel, darunter Amphotericin B, erhielt) während der Induktionstherapie mit Arsentrioxid bei APL-Rezidiv auf. Sie erreichte die Konsolidierungsphase ohne weiteren Nachweis einer QT-Verlängerung.

Bei 15,6 % der neu diagnostizierten APL-Patienten mit niedrigem bis mittlerem Risiko kam es zu einer QTc-Verlängerung. Bei einem Patienten wurde die Induktionstherapie wegen starker Verlängerung des QTc-Intervalls und Elektrolytverschiebungen am 3. Tag abgebrochen.

Periphere Neuropathie

Periphere Neuropathien, mit den typischen Parästhesien/Dysästhesien, zählen zu den häufigen und wohlbekannten Wirkungen von natürlich vorkommendem Arsen. Lediglich zwei Patienten mit rezidivierender/refraktärer APL brachen die Behandlung aufgrund dieser Nebenwirkung vorzeitig ab, wobei einer innerhalb des anschließenden Behandlungsplans weiterhin Arsentrioxid erhielt. Symptome einer Neuropathie entwickelten sich bei 44 % der Patienten mit rezidivierender/refraktärer APL; sie waren meist schwach bis mäßig ausgeprägt und bildeten sich bei Beenden der Arsentrioxid-Therapie zurück.

Hepatische Toxizität (Grad 3 – 4)

Bei 63,2 % der neu diagnostizierten APL-Patienten mit niedrigem bis mittlerem Risiko traten während der Induktions- oder Konsolidierungsbehandlung mit Arsentrioxid in Kombination mit ATRA lebertoxische Reaktionen von Grad 3 oder 4 auf. Jedoch bildeten sich die toxischen Reaktionen bei vorübergehendem Absetzen von Arsentrioxid, ATRA oder beidem zurück (siehe Abschnitt 4.4).

Hämatologische und gastrointestinale Toxizität

Bei neu diagnostizierten APL-Patienten mit niedrigem bis mittlerem Risiko traten gastrointestinale Toxizität, Neutropenie von Grad 3 – 4 und Thrombozytopenie von Grad 3 oder 4 auf, jedoch 2,2-mal weniger häufig bei Patienten, die mit Arsentrioxid in Kombination mit ATRA behandelt wurden, verglichen mit Patienten, die mit ATRA + Chemotherapie behandelt wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über (wie im Folgenden beschrieben) anzuzeigen.

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

Belgien
Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte
Abteilung Vigilanz

Avenue Galilée – Galileelaan 5/03 1210 BRÜSSEL	Postfach 97 1000 BRÜSSEL Madou

Website: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
e-mail: crpv@chru-nancy.fr

oder

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html

4.9 Überdosierung

Bei Symptomen einer schweren akuten Arsenvergiftung (z. B. Krämpfen, Muskelschwäche und Verwirrtheit), ist die Behandlung mit Arsentrioxid medac unverzüglich abzubrechen und eine Chelattherapie mit Penicillamin bei einer täglichen Dosis ≤ 1 g pro Tag kann erwogen werden. Die Dauer der Behandlung mit Penicillamin muss unter Berücksichtigung der Laborwerte für Arsen im Urin festgelegt werden. Bei Patienten, die Arzneimittel nicht oral einnehmen können, kann Dimercaprol erwogen werden, das in einer Dosis von 3 mg/kg intramuskulär im vierstündigen Abstand solange gegeben wird, bis die unmittelbar lebensbedrohlichen Toxizitätszeichen sich zurückgebildet haben. Danach kann Penicillamin bei einer täglichen Dosis ≤ 1 g pro Tag gegeben werden. Bei Entwicklung einer Koagulopathie wird die orale Gabe des Komplexbildners Dimercaptosuccinsäure-Succimer (nach DCI) empfohlen, der während der ersten 5 Tage in einer

Dosierung von 10 mg/kg bzw. 350 mg/m² alle 8 Stunden und während der folgenden 2 Wochen alle 12 Stunden gegeben werden sollte. Bei Patienten mit schwerer akuter Arsenüberdosis ist eine Dialyse zu erwägen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX27

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Arsentrioxid medac ist nicht vollständig geklärt. Arsentrioxid induziert *in vitro* morphologische Veränderungen und eine Fragmentierung der Desoxyribonukleinsäure (DNS), wie sie für die Apoptose von NB4-Zellen der menschlichen Promyelozytenleukämie charakteristisch sind. Arsentrioxid verursacht darüber hinaus eine Schädigung bzw. den Abbau des Fusionsproteins PML/RARα.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Neu diagnostizierte APL-Patienten mit nicht-hohem Risiko

Arsentrioxid wurde in einer kontrollierten, randomisierten klinischen Nicht-Unterlegenheitsstudie der Phase 3 an 77 neu diagnostizierten APL-Patienten mit niedrigem bis mittlerem Risiko geprüft, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Arsentrioxid in Kombination mit ATRA mit denen von ATRA + Chemotherapie (z. B. Idarubicin und Mitoxantron) verglichen wurden (Studie APL0406). In die Studie wurden Patienten einbezogen, bei denen das Vorliegen einer neu diagnostizierten APL durch Vorhandensein von t(15;17) oder PML/RARα durch RT-PCR oder fein gefleckte PML-Nukleusverteilung in Leukämiezellen bestätigt wurde. Es liegen keine Daten zu Patienten mit varianten Translokationen wie t(11;17) (PLZF/RARα) vor. Patienten mit erheblichen Arrhythmien, Abweichungen im EKG (angeborenes Long-QT-Syndrom, signifikante ventrikuläre oder atriale Tachykardien in der Vorgeschichte oder vorliegend, klinisch signifikante Bradykardien in Ruhe (< 50 Schläge pro Minute), QTc > 450 msec im Screening-EKG, Rechtsschenkelblock plus linksanteriorer Hemiblock, bifaszikulärer Block) oder Neuropathie wurden von der Studie ausgeschlossen. Patienten in der mit ATRA + Arsentrioxid behandelten Gruppe erhielten täglich oral 45 mg/m² ATRA und täglich intravenös 0,15 mg/kg Arsentrioxid bis zur VR. Während der Konsolidierung wurde ATRA in derselben Dosis über einen Zeitraum von 2 Wochen, gefolgt von 2 Wochen Pause, über insgesamt 7 Zyklen gegeben und Arsentrioxid wurde in derselben Dosis wöchentlich an 5 Tagen, über einen Zeitraum von 4 Wochen, gefolgt von 4 Wochen Pause, über insgesamt 4 Zyklen gegeben. Patienten in der mit ATRA + Chemotherapie behandelten Gruppe erhielten am 2., 4., 6. und 8. Tag intravenös 12 mg/m² Idarubicin und täglich oral 45 mg/m² ATRA bis zur VR. Während der Konsolidierung erhielten Patienten am 1. bis 4. Tag 5 mg/m² Idarubicin und über einen Zeitraum von 15 Tagen täglich 45 mg/m² ATRA, danach am 1. bis 5. Tag intravenös 10 mg/m² Mitoxantron und wieder über einen Zeitraum von 15 Tagen täglich 45 mg/m² ATRA und schließlich eine Einzeldosis von 12 mg/m² Idarubicin und über einen Zeitraum von 15 Tagen täglich 45 mg/m² ATRA. Jeder Konsolidierungszyklus wurde nach hämatologischer Regeneration nach dem vorangegangenen Zyklus, definiert als absolute Neutrophilenzahl > 1,5 × 10^9/l und Blutplättchen > 100 × 10^9/l, begonnen. Patienten in der mit ATRA + Chemotherapie behandelten Gruppe erhielten außerdem über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren eine Erhaltungstherapie, bestehend aus täglich oral 50 mg/m² 6-Mercaptopurin, wöchentlich intramuskulär 15 mg/m² Methotrexat und im Abstand von 3 Monaten über einen Zeitraum von 15 Tagen täglich 45 mg/m² ATRA.

Die wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 3

Rezidivierende/refraktäre APL

Arsentrioxid wurde in zwei offenen Studien ohne Vergleichsgruppe an 52 APL-Patienten geprüft, die zuvor ein Anthracyclin und ein Retinoid erhalten hatten. Eine Studie (n = 12) wurde monozentrisch, die andere multizentrisch an 9 Institutionen (n = 40) durchgeführt. Die Patienten der ersten Studie erhielten eine mittlere Dosis von 0,16 mg/kg/Tag Arsentrioxid (Bereich 0,06 bis 0,20 mg/kg/Tag), den Patienten der multizentrischen Studie wurde eine fixe Dosis von 0,15 mg/kg/Tag gegeben. Arsentrioxid wurde über 1 bis 2 Stunden intravenös infundiert. Die Therapie wurde fortgesetzt, bis das Knochenmark frei von Leukämiezellen war oder maximal 60 Behandlungstage abgeschlossen waren. Konnte eine VR erreicht werden, schloss sich die Konsolidierungstherapie mit Arsentrioxid an, die 25 zusätzliche Dosen über einen fünfwöchigen Zeitraum umfasste. Die Konsolidierungstherapie wurde in der monozentrischen Studie 6 Wochen (Bereich: 3 – 8 Wochen) nach der Induktion und in der multizentrischen Studie 4 Wochen (Bereich 3 – 6 Wochen) nach der Induktion aufgenommen. Eine VR wurde definiert als das Fehlen sichtbarer Leukämiezellen im Knochenmark und die periphere Regeneration von Thrombozyten und Leukozyten.

Bei Patienten der monozentrischen Studie trat ein Rezidiv nach 1 – 6 vorangegangenen Therapien, bei zweien nach Stammzelltransplantation auf. Bei Patienten in der multizentrischen Studie trat ein Rezidiv nach 1 – 4 Therapiezyklen auf; hier hatten 5 Patienten zuvor eine Stammzelltransplantation erhalten. Das Durchschnittsalter lag in der monozentrischen Studie bei 33 Jahren (Bereich 9 – 75 Jahre) und in der multizentrischen Studie bei 40 Jahren (Bereich 5 – 73 Jahre).

Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 7

An der monozentrischen Studie nahmen 2 Kinder (< 18 Jahre) teil, die beide eine Vollremission erreichten. In die multizentrische Studie wurden 5 Kinder (< 18 Jahre) einbezogen, von denen 3 eine VR erreichten. Es wurden keine Kinder unter 5 Jahren behandelt.

Bei 7 Patienten der monozentrischen Studie und 18 Patienten der multizentrischen Studie wurde nach der Konsolidierung eine Erhaltungstherapie mit Arsentrioxid durchgeführt. Nach Abschluss des Arsentrioxid-Programms erhielten 3 Patienten der monozentrischen und 15 der multizentrischen Studie eine Stammzelltransplantation. Die nach Kaplan-Meier berechnete mittlere Dauer der VR betrug für die monozentrische Studie 14 Monate; sie wurde bei den Patienten der multizentrischen Studie noch nicht erreicht. Bei der letzten Kontrolle nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 28 Monaten (25 bis 29 Monate) lebten noch 6 der 12 Patienten der monozentrischen Studie. In der multizentrischen Studie lebten nach

Tabelle 3

Endpunkt	ATRA + Arsentrioxid (n = 77) [%]	ATRA + Chemotherapie (n = 79) [%]	Konfidenzintervall (CI)	p-Wert
Ereignisfreies Überleben nach 2 Jahren (EFS)	97	86	95 % CI für die Differenz, 2 – 22 Prozentpunkte	p < 0,001 für Nicht-Unterlegenheit p = 0,02 für Überlegenheit von ATRA + Arsentrioxid
Hämatologische Vollremission (HVR)	100	95		p = 0,12
Gesamtüberleben nach 2 Jahren (OS)	99	91		p = 0,02
Rezidivfreies Überleben nach 2 Jahren (DFS)	97	90		p = 0,11
Kumulative Rezidivinzidenz nach 2 Jahren (CIR)	1	6		p = 0,24

APL = akute Promyelozytenleukämie; ATRA = all-*trans*-Retinsäure

einem mittleren Beobachtungszeitraum von 16 Monaten (9 bis 25 Monate) noch 27 der 40 Patienten. Die Darstellung 1 gibt die Überlebensschätzwerte nach Kaplan-Meier über die Zeit von 18 Monaten für beide Studien wieder.

Siehe Darstellung 1

Der Tabelle 5 ist die zytogenetische Bestätigung einer Konversion zu einem normalen Genotypus und der Nachweis der PML/RAR-alpha-Konversion zum Normalzustand anhand des RT-PCR Assays (Reverse-Transkriptase–Polymerase-Kettenreaktion)) zu entnehmen.

Zytogenetische Ergebnisse nach Therapie mit Arsentrioxid

Siehe Tabelle 5

Ein Ansprechen war für alle Altersgruppen (Bereich 6–75 Jahre) der klinischen Prüfungen nachweisbar. Die Ansprechrate war für beide Geschlechter ähnlich. Zum Einfluss von Arsentrioxid auf den APL-Subtyp mit t(11;17) und t(5;17) Chromosomentranslokation liegen keine Erfahrungen vor.

Kinder und Jugendliche

Die Erfahrung mit Kindern ist begrenzt. 5 von 7 Patienten unter 18 Jahren (im Alter von 5 bis 16 Jahren), die mit Arsentrioxid mit der empfohlenen Dosis von 0,15 mg/kg/Tag behandelt wurden, erzielten eine vollständige Remission (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aus der anorganischen, lyophilisierten Form von Arsentrioxid entsteht in Lösung sofort das Hydrolyseprodukt Arsenige Säure (As^{III}). As^{III} ist die pharmakologisch aktive Form von Arsentrioxid.

Verteilung

As^{III} weist ein großes Verteilungsvolumen (V_D) auf (> 400 l). Das deutet darauf hin, dass sich As^{III} mit einer geringen Proteinbindung signifikant im Gewebe verteilt. V_D ist zudem vom Körpergewicht abhängig und steigt mit zunehmendem Körpergewicht an. Arsen akkumuliert hauptsächlich in der Leber, in den Nieren sowie im Herz und in geringerem Ausmaß in der Lunge, in den Haaren und in den Nägeln.

Biotransformation

Der hauptsächlich in der Leber stattfindende Metabolismus von Arsentrioxid umfasst die Oxidation von Arseniger Säure (As^{III}) – der aktiven Form von Arsentrioxid – zu Arsensäure (As^{V}) ebenso wie die oxidative Methylierung durch Methyltransferasen zu Monomethylarsonsäure (MMA^{V}) und Dimethylarsinsäure (DMA^{V}). Die fünfwertigen Metaboliten MMA^{V} und DMA^{V} erscheinen langsam im Plasma (ungefähr 10–24 Stunden nach der ersten Verabreichung von Arsentrioxid), aber aufgrund ihrer langen Halbwertszeit akkumulieren die fünfwertigen Metaboliten bei Gabe einer Mehrfachdosis stärker als As^{III}. Das Ausmaß der Akkumulation dieser Metaboliten ist abhängig vom Dosierungsschema. Die Akkumulation bei Gabe einer Mehrfachdosis beträgt annähernd das 1,4- bis 8-Fache im Vergleich zur Gabe von Einzeldosen. As^{V} liegt im Plasma nur in relativ niedriger Konzentration vor.

Tabelle 4

	Monozentrische Studie n = 12	**Multizentrische Studie n = 40**
Arsentrioxid-Dosis, mg/kg/Tag (Medianwert, Bereich)	0,16 (0,06–0,20)	0,15
Vollremission (VR)	11 (92 %)	34 (85 %)
Dauer bis zur Knochenmarksremission (Medianwert)	32 Tage	35 Tage
Dauer bis VR (Medianwert)	54 Tage	59 Tage
Überlebensrate nach 18 Monaten	67 %	66 %

Darstellung 1:

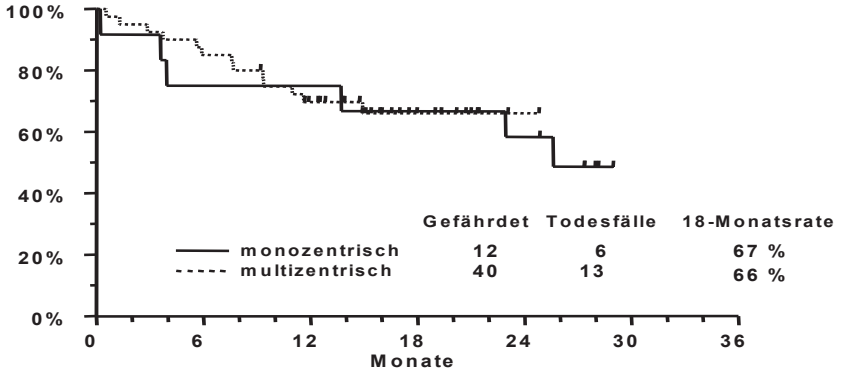

Tabelle 5

	monozentrische Pilotstudie n mit VR = 11	**multizentrische Studie n mit VR = 34**
Konventionelle Zytogenetik [t(15;17)]		
Nicht vorhanden	8 (73 %)	31 (91 %)
Vorhanden	1 (9 %)	0 %
Nicht auswertbar	2 (18 %)	3 (9 %)
RT-PCR für PML/ RARα		
Negativ	8 (73 %)	27 (79 %)
Positiv	3 (27 %)	4 (12 %)
Nicht auswertbar	0	3 (9 %)

In enzymatischen *in vitro*-Studien mit humanen Lebermikrosomen stellte sich heraus, dass Arsentrioxid keine inhibitorische Aktivität auf die Substrate der wichtigsten Cytochrom-P450-Enzyme besitzt (wie zum Beispiel 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11). Bei Substanzen, die Substrate dieser P450-Enzyme sind, erwartet man keine Interaktionen mit Arsentrioxid medac.

Elimination

Ungefähr 15 % der gegebenen Arsentrioxid-Dosis werden unverändert mit dem Urin als As^{III} ausgeschieden. Die methylierten Metaboliten von As^{III} (MMA^{V}, DMA^{V}) werden hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden. Die Plasmakonzentration von As^{III} nimmt nach Erreichen der Plasmaspitzenkonzentration in einem zweiphasigen Verlauf ab, mit einer durchschnittlichen terminalen Eliminationshalbwertszeit von 10–14 Stunden. Die totale Clearance von As^{III} beträgt bei Gabe von Einzeldosen von 7–32 mg (gegeben als 0,15 mg/kg) 49 l/h, die renale Clearance beträgt 9 l/h. Die Clearance ist weder vom Körpergewicht noch von einer Dosis, die oberhalb des untersuchten Dosierungsbereichs liegt, abhängig. Die durchschnittlich erwartete terminale Eliminationshalbwertszeit der Metaboliten MMA^{V} und DMA^{V} beträgt 32 bzw. 70 h.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Plasma-Clearance von As^{III} veränderte sich bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) oder moderat eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) nicht. Die Plasma-Clearance von As^{III} bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) war 40 % niedriger als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion scheint die Bioverfügbarkeit von

MMA^V und DMA^V anzusteigen. Die klinischen Auswirkungen hiervon sind nicht bekannt, es wurde aber keine erhöhte Toxizität festgestellt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Pharmakokinetische Daten von Patienten mit Leberzellkarzinom, die eine leicht bis moderat eingeschränkte Leberfunktion aufweisen, zeigen dass As^{III} oder As^V bei einer zweimal wöchentlichen Infusion nicht akkumuliert. Bei abnehmender Leberfunktion wurde kein klarer Trend zu einer Erhöhung der Bioverfügbarkeit von As^{III}, As^V, MMA^V oder DMA^V festgestellt. Dies wurde mit Hilfe der auf die Dosis normalisierten (pro mg der Dosis) Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) beurteilt.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei einem absoluten Einzeldosisbereich von 7 bis 32 mg (gegeben als 0,15 mg/kg) scheint die Bioverfügbarkeit (AUC) linear zu sein. Der Abfall der Plasmaspitzenkonzentration von As^{III} erfolgt in zwei Phasen und wird charakterisiert durch eine initial schnelle Verteilung, gefolgt von einer langsameren terminalen Elimination. Nach einer Verabreichung von 0,15 mg/kg (tägliches (n = 6) oder zweimal wöchentliches (n = 3) Dosierungsschema) kam es im Vergleich zu einer Einzelinfusion zu einer nahezu zweifachen Akkumulation von As^{III}. Die Akkumulation war etwas höher, als man es aus den Ergebnissen der Gabe von Einzeldosen erwartet hatte.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus begrenzten tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität von Arsentrioxid ergibt sich ein embryotoxisches und teratogenes Potential (Neuralrohrdefekte, Anophthalmus und Mikrophthalmus) bei Dosierungen, die dem 1- bis 10-Fachen der empfohlenen klinischen Dosis entsprechen (mg/m^2). Fertilitätsstudien wurden mit Arsentrioxid medac nicht durchgeführt. Arsenverbindungen induzieren *in vitro* und *in vivo* Chromosomenaberrationen und morphologische Veränderungen der Säugerzelle. Es wurden keine formalen Studien zur Kanzerogenität von Arsentrioxid durchgeführt; jedoch gelten Arsentrioxid und andere anorganische Arsenverbindungen beim Menschen als karzinogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach Anbruch

Nach dem Öffnen ist das Produkt sofort zu verwenden.

Nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 48 Stunden bei 30 °C und für 72 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer der Aufbewahrung und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung verantwortlich. Wobei in der Regel 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nicht überschritten werden sollten, es sei denn die Verdünnung fand unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Konzentrat in einer Durchstechflasche aus klarem Glas Typ I mit einem Chlorbutyl-Gummistopfen, einer Aluminiumhülle und einem Kunststoff-Schnappdeckel. Jede Packung enthält 10 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung von Arsentrioxid medac

Da Arsentrioxid medac keine Konservierungsstoffe enthält, muss die Handhabung des Arzneimittels unter strengsten aseptischen Bedingungen erfolgen.

Arsentrioxid medac muss unmittelbar nach Aufziehen aus der Durchstechflasche mit 100 bis 250 ml einer 50 mg/ml (5 %) Glucose-Injektionslösung oder einer 9 mg/ml (0,9 %) physiologischen Kochsalz-Injektionslösung verdünnt werden.

Arsentrioxid medac darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt bzw. in derselben Infusionsleitung gemeinsam mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

Die verdünnte Lösung muss klar und farblos sein. Parenterale Lösungen müssen vor der Anwendung immer auf Partikel und Verfärbung kontrolliert werden. Die zubereitete Lösung nicht verwenden, wenn (Fremd-) Partikel sichtbar sind.

Vorgehensweise zur ordnungsgemäßen Entsorgung

Arsentrioxid medac ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt und verbleibende Restmengen in der Durchstechflasche müssen ordnungsgemäß entsorgt werden. Nicht verwendete Mengen nicht zur späteren Anwendung aufbewahren.

Nicht verwendetes Arzneimittel, alle Materialien, die mit dem Arzneimittel in Kontakt waren, oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1475/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
17. September 2020

10. STAND DER INFORMATION

04/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt