ATO

Arsenic Trioxide Injection

COMPOSITION

ATO Injection: Each 10 mL contains Arsenic Trioxide INN 10 mg.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Arsenic Trioxide causes morphological changes and DNA fragmentation characteristic of apoptosis in NB4 human promyelocytic leukemia cells in vitro. Arsenic Trioxide also causes damage or degradation of the fusion protein promyelocytic leukemia (PML) retinoic acid receptor (RAR)-alpha.

PHARMACODYNAMICS

A dedicated QTc study was not performed with Arsenic Trioxide. However, in a single-arm trial of Arsenic Trioxide (0.15 mg/kg daily), had a QTc interval greater than 500 msec.

PHARMACOKINETICS

Absorption: Peak plasma concentrations of Arsenic Trioxide was reached at the end of infusion (2 hours). Plasma concentration of Arsenic Trioxide declined in a biphasic manner with a mean elimination half-life of 10 to 14 hours. The mean estimated terminal elimination half-lives of the metabolites MMAV and DMAV are 32 hours and 72 hours, respectively.

Distribution: The volume of distribution for Arsenic Trioxide is large (mean 562 L, N=10) indicating that Arsenic Trioxide is widely distributed throughout body tissues. Volume of distribution is also dependent on body weight and increases as body weight increases.

Metabolism: Much of the Arsenic Trioxide is distributed to the tissues where it is methylated to the less cytotoxic metabolites, monomethylarsonic acid and dimethylarsinic acid by methyltransferases primarily in the liver. The metabolism of Arsenic Trioxide also involves oxidation of Arsenic Trioxide to Arsenic Pentaoxide, which may occur in numerous tissues via enzymatic or non enzymatic processes.

Elimination: Approximately 15% of the administered Arsenic Trioxide dose is excreted in the urine as unchanged Arsenic Trioxide. The methylated metabolites of Arsenic Trioxide are primarily excreted in the urine. The total clearance of Arsenic Trioxide is 49 L/h and the renal clearance is 9 L/h.

INDICATION

• Relapsed or refractory Acute Promyelocytic Leukemia (APL)

DOSAGE & ADMINISTRATION

Induction Therapy: Administer Arsenic Trioxide intravenously at a dose of 0.15 mg/kg daily until bone marrow remission. Do not exceed 60 doses for induction.

Consolidation Therapy: Begin consolidation treatment after completion of induction therapy. Administer Arsenic Trioxide intravenously at a dose of 0.15 mg/kg daily for 25 doses over a period up to 5 weeks.

CONTRAINDICATIONS

Arsenic Trioxide is contraindicated in patients who are hypersensitive to Arsenic.

WARNING & PRECAUTIONS

It is recommended that Arsenic Trioxide should only be administered under the supervision of a physician specialized in oncology who has the facilities for regular monitoring of clinical, biochemical and hematological effects, during and after therapy.

SIDE EFFECTS

APL Differentiation Syndrome: Patients with APL treated with Arsenic Trioxide, at a dose of 0.15 mg/kg, experienced the APL differentiation syndrome that includes unexplained fever, dyspnea and weight gain etc.

Cardiac Conduction Abnormalities: Prolongation of the QTc was observed between 1 and 5 weeks after Arsenic Trioxide infusion, and then returned towards baseline by the end of 8 weeks after Arsenic Trioxide infusion. The risk may be increased when Arsenic Trioxide is co administered with medications that can lead to electrolyte abnormalities.

Carcinogenesis: The active ingredient of Arsenic Trioxide is a human carcinogen.

Embryo-Fetal Toxicity: Arsenic Trioxide can cause fetal harm when administered to a pregnant woman.

USE IN CHILDREN

No special information submitted to indicate whether or not children require a different dosage range or whether they metabolize the drug differently or react differently to the drug.

USE IN ADOLESCENTS

As per pediatric use

DRUG INTERACTIONS

Concomitant use of drugs that can prolong the QT/QTc interval and Arsenic Trioxide may increase the risk of serious QT/QTc interval prolongation. Discontinue or replace with an alternative drug while patient is using Arsenic Trioxide. Monitor ECGs more frequently in patients when it is not feasible to avoid concomitant use. Electrolyte abnormalities increase the risk of serious QT/QTc interval prolongation. Avoid concomitant administration of drugs that can lead to electrolyte abnormalities. Monitor electrolytes more frequently in patients who must receive concomitant use of these drugs and Arsenic Trioxide.

OVERDOSAGE

The primary complications of overdosage includes convulsions, muscle weakness and confusion.

STORAGE CONDITIONS

Store the vial in original carton at 25°C (77°F). Do not freeze. Protect from light. Retain the vial in the original carton until time of use.

PRESENTATION & PACKAGING

ATO Injection: Each commercial box contains 1 vial of Arsenic Trioxide 10 mg Injection.

Manufactured By
BEACON®
Pharmaceuticals Limited
Bhaluka, Mymensingh, Bangladesh

LF29101

এটিও

আর্সেনিক ট্রাইঅক্সাইড ইনজেক্শন

উপাদানঃ

এটিও ইনজেক্শনঃ প্রতি ১০ মিলিতে রয়েছে আর্সেনিক ট্রাইঅক্সাইড আইএনএন ১০ মিগ্রা.

ক্লিনিক্যাল ফার্মাকোলজিঃ

আর্সেনিক ট্রাইঅক্সাইড মরফোলজিকাল পরিবর্তন এবং ডিএনএ এর ভাঙ্গন করে থাকে যেটা এনবি ফোর হিউম্যান প্রোমায়ালোসাইটিক লিউকেমিয়া কোষগুলোর মৃত্যুর কারণ।

ফার্মাকোডায়নামিকসঃ

আর্সেনিক ট্রাইঅক্সাইড এর জন্য কোন বিশেষ QTc নিরিক্ষা নেই। তবুও আর্সেনিক ট্রাইঅক্সাইড (০.১৫ মিগ্রা/কেজি) এর একটি একক পার্শ্বীয় নিরিক্ষার মাধ্যমে ৫০০ মিলি সেকেন্ড এর বেশি QTc ইন্টারভেল পাওয়া গেছে।

ফার্মাকোকাইনেটিকসঃ

শোষণঃ

আর্সেনিক ট্রাইঅক্সাইড এর সর্বোচ্চ ঘনমাত্রা সাধারণত ইনফিউশন শেষে পাওয়া যায়। আর্সেনিক ট্রাইঅক্সাইড এর ঘনমাত্রা, সাধারণত নিষ্কাশনের সাথে সাথে কমতে থাকে, যেটার গড় অর্ধায়ু ১০-১৪ ঘন্টা। আর্সেনিক ট্রাইঅক্সাইড এর মেটাবোলাইটস এমওএমএডি এবং ডিএমএডি এর গড় নিষ্কাশন অর্ধায়ু যথাক্রমে ৩২ ঘন্টা এবং ৭২ ঘন্টা।

বন্টনঃ

আর্সেনিক ট্রাইঅক্সাইড এর বৃহৎ বন্টন মাত্রা নির্দেশ করে যে এটা সমগ্র টিস্যুতে ব্যাপকভাবে বন্টিত হয়। এই বন্টনমাত্রা সাধারণত ওজনের উপর নির্ভর করে এবং ওজন বৃদ্ধির সাথে সাথে বন্টনমাত্রা ও বাড়ে।

বিপাকঃ

বেশিরভাগ আর্সেনিক ট্রাইঅক্সাইড টিস্যুতে বন্টিত হয় যেখানে মিথাইলট্রান্সফারেজ দ্বারা কম টক্সিক মনোমিথাইল আর্সেনিক এসিড এবং ডাইমিথাইল আর্সেনিক এসিড এ রূপান্তরিত হয়। আর্সেনিক ট্রাইঅক্সাইড এর জারণ দ্বারা আর্সেনিক পেন্টা অক্সাইড রূপান্তরের মাধ্যমে আর্সেনিক ট্রাইঅক্সাইড এর বিপাক ও হয়ে থাকে, যেটা বিভিন্ন টিস্যুতে এনজাইমেটিক বা নন এজাইমেটিক প্রক্রিয়ার মাধ্যমে হয়ে থাকে।

নিষ্কাশনঃ

প্রয়োগকৃত প্রায় ১৫ শতাংশ আর্সেনিক ট্রাইঅক্সাইড মূত্র দিয়ে অপরিবর্তিত অবস্থায় নিষ্কাশিত হয়। আর্সেনিক ট্রাইঅক্সাইড এর মিথাইলেটেড মেটাবলাইটস গুলোও প্রাথমিকভাবে মূত্র দিয়ে নিষ্কাশিত হয়। এটার সমগ্র নিঃসরণ ৪৯ লিটার/ঘন্টা এবং বৃক্ক নিঃসরণ ১ লিটার/ঘন্টা।

নির্দেশনাঃ

রিল্যাপসড অথবা রিফ্র্যাকটরি একিউট প্রোমায়ালোসাইটিক লিউকেমিয়া।

সাধারণ ব্যবস্থাবিধিঃ

ইনডাকশন থেরাপিঃ

আর্সেনিক ট্রাইঅক্সাইড শিরাপথে প্রতিদিন ০.১৫ মিগ্রা/কেজি মাত্রায় প্রয়োগ করতে হবে যতক্ষণ না পর্যন্ত বোন ম্যারো রেমিশন না হয়। ইনডাকশন থেরাপির জন্য ৬০ টি ডোজ এর বেশি দেওয়া যাবে না।

কনসলিডেশন থেরাপিঃ

ইনডাকশন থেরাপি শেষ হওয়ার পর কনসলিডেশন থেরাপি শুরু করতে হবে। আর্সেনিক ট্রাইঅক্সাইড শিরাপথে প্রতিদিন ০.১৫ মিগ্রা/কেজি মাত্রায় ৫ সপ্তাহ ধরে ২৫ টি ডোজ দিতে হবে।

প্রতিনির্দেশনাঃ

যে সব রোগীর আর্সেনিক এর প্রতি সংবেদনশীলতা রয়েছে তাদের ক্ষেত্রে আর্সেনিক ট্রাইঅক্সাইড প্রতিনির্দেশিত।

সতর্কতা এবং সাবধানতাঃ

আর্সেনিক ট্রাইঅক্সাইড শুধুমাত্র দক্ষ ক্যান্সার চিকিৎসকের তত্ত্বাবধানে প্রয়োগ করতে হবে যেখানে ক্লিনিক্যাল, বায়োকেমিক্যাল এবং হেমাটোলজিক্যাল বিষয়গুলো নিবিড় পর্যবেক্ষণের সকল সুবিধাসমূহ বিদ্যমান।

বিরূপ প্রতিক্রিয়াঃ

এপিএল ডিফারেনসিয়েশন সিনড্রোমঃ

আর্সেনিক ট্রাইঅক্সাইড রোগীর ক্ষেত্রে ০.১৫ মিগ্রা/কেজি মাত্রার ডোজের জন্য ব্যাখ্যাহীন জ্বর, শ্বাসকষ্ট এবং ওজন বৃদ্ধি পরিলক্ষিত হয়।

হৃদক্রিয়ার অস্বাভাবিকতাঃ

আর্সেনিক ট্রাইঅক্সাইড প্রয়োগের পর ১–৫ সপ্তাহের মধ্যে QTc এর দীর্ঘায়ন হয়ে থাকে যেটা ৮ সপ্তাহ পর প্রাথমিক অবস্থায় ফিরে আসে। এই ঝুঁকি আরও বেড়ে যায় যখন আর্সেনিক ট্রাইঅক্সাইড অন্যান্য ওষুধ (ইলেকট্রোলাইটস অস্বাভাবিকতার জন্য দায়ী) এর সাথে একত্রে ব্যবহৃত হয়।

কার্সিনোজেনেসিসঃ

আর্সেনিক ট্রাইঅক্সাইড এর প্রধান উপাদান একটি ক্যান্সার জনক পদার্থ।

ভ্রূণজনিত সমস্যাঃ

আর্সেনিক ট্রাইঅক্সাইড যখন গর্ভবতী মহিলাদের প্রয়োগ করা হয় তখন এটা মাতৃগর্ভে অবস্থিত ভ্রুণের জন্য ক্ষতিকর।

শিশুদের ক্ষেত্রে ব্যবহারঃ

শিশুদের ক্ষেত্রে বিশেষ মাত্রার ডোজ প্রয়োজন কিনা অথবা ওষুধটি অন্যভাবে বিপাক হয় কিনা বা অন্যভাবে ক্রিয়া করে কিনা এ বিষয়ে কোন বিশেষ নিরিক্ষা নেই।

বয়স্কদের ক্ষেত্রে ব্যবহারঃ

শিশুদের ক্ষেত্রে ব্যবহারের ন্যায় প্রযোজ্য।

অন্যান্য ওষুধের সাথে প্রতিক্রিয়াঃ

যেসব ওষুধ QT/QTc মধ্যবর্তীকালীন সময় দীর্ঘায়ন করে তাদের সাথে আর্সেনিক ট্রাইঅক্সাইড এর একত্রে ব্যবহার QT/QTc মধ্যবর্তীকালীন সময় দীর্ঘায়ন করে থাকে। এক্ষেত্রে এই ওষুধগুলো বন্ধ বা পরিবর্তন করতে হবে। যখন ওষুধগুলো বন্ধ করা সম্ভব নয় তখন নিয়মিত ECG পরিলক্ষিত করতে হবে। যেসব ওষুধ ইলেকট্রোলাইটস অস্বাভাবিকতার জন্য দায়ী তাদের সাথে আর্সেনিক ট্রাইঅক্সাইড একত্রে ব্যবহার করা যাবে না।

ওভার ডোজঃ

ওভারডোজ এর ফলে প্রাথমিকভাবে ঝাঁকুনি, মাংসের দূর্বলতা এবং দিশাহারা অবস্থা পরিলক্ষিত হয়।

সংরক্ষণঃ

ভায়ালটি সরবরাহকৃত মোড়কে ২৫° সে তাপমাত্রায় রাখুন, ডিপ ফ্রিজে সংরক্ষণ করা যাবে না। আলো থেকে দূরে রাখুন এবং ব্যবহারের আগ পর্যন্ত নির্দিষ্ট মোড়কে রাখুন।

উপস্থাপন এবং মোড়কঃ

এটিও ইনজেকশনঃ প্রতিটি বাণিজ্যিক মোড়কে আর্সেনিক ট্রাইঅক্সাইড ১০ মিগ্রা ইনজেক্শন এর একটি ভায়াল রয়েছে।

প্রস্তুতকারক
বীকন ফার্মাসিউটিক্যালস্ লিমিটেড
ভালুকা, ময়মনসিংহ, বাংলাদেশ