

KISA ÜRÜN B LG LER

1. BE ER TIBB ÜRÜNÜN ADI

LEUSENOX 10 mg/10 mL IV infüzyon için konsantre çözelti içeren ampul
Steril, Sitotoksik

2. KAL TAT F VE KANT TAT F B LE M

Etkin madde:

1 mL çözelti 1 mg arsenik trioksit içerir. Her bir 10 mL'lik çözelti içeren ampul 10 mg arsenik trioksit içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

intravenöz infüzyon için konsantre çözelti içeren ampul
Berrak, renksiz, sulu çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

LEUSENOX, yeti kin hastalarda, Pro-Miyelositik Lösemi/Retinoik-Asit-Reseptör-alfa (PML/RAR-alfa) geni varlığı ve/veya t(15;17) translokasyon varlığı ile remisyon indüksiyonu ve konsolidasyon için endikedir.

- Akut promiyelositik lösemi tanısı konmuş olan 18 yaş ve üzerindeki yeni tanı konmuş düşük ila orta riskli (Lökosit sayısı 10×10^3 /mikrolitre) hastalarda all-trans retinoik asit ile kombine ya da monoterapi olarak kullanımda endikedir.
- Önceden retinoid ve kemoterapötik ajan içeren tedaviye yanıt vermeyen veya nüks gelişen akut promiyelositik lösemi olgularının tedavisinde endikedir.

LEUSENOX'a karşı diğer akut miyelojen lösemi alt tiplerinin yanıt oranı incelenmemiştir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

LEUSENOX, akut lösemi tedavisinde, tecrübeli doktor denetimi altında uygulanmalıdır ve

Bölüm 4.4.'te anlatılan özel gözlem prosedürleri izlenmelidir. Aynı doz, yeti kinler ve ya lılar için önerilir.

Yeni tanı konmuş düşük ila orta riskli akut promiyelositik lösemi (APL)

İndüksiyon tedavi planı

LEUSENOX, intravenöz yolla 0,15 mg/kg/gün dozda uygulanmalı ve günlük olarak, tam remisyon elde edilinceye kadar verilmelidir. 60. günde tam remisyon elde edilememi se doz uygulaması sonlandırılmalıdır.

Konsolidasyon planı

LEUSENOX, intravenöz yolla 0,15 mg/kg/gün dozda uygulanmalı, haftada 5 gün verilmelidir. Tedavi, 4 hafta uygulamalı, 4 hafta uygulamaz olarak toplam 4 siklus boyunca sürdürülmelidir.

Relaps/refrakter akut promiyelositik lösemi (APL)

İndüksiyon tedavi planı

LEUSENOX, tam remisyonu sağlanıncaya kadar (lösemik hücreler bulunmadan hücre sel kemik ili inde %5'ten daha az blast olması), günlük 0,15 mg/kg/gün sabit dozunda intravenöz olarak uygulanır. Eğer tam remisyonu 50. günde sağlanamazsa, doz verilmesi kesilmelidir.

Konsolidasyon planı

Konsolidasyon tedavisine, indüksiyon tedavisinin tamamlanmasından 3–4 hafta sonra başlanmalıdır. LEUSENOX haftada 5 gün, 2 günlük aralar verilerek, bunun 5 hafta tekrarlanmasıyla; 25 doz boyunca 0,15 mg/kg/gün dozunda, intravenöz olarak uygulanmalıdır.

Dozun ertelenmesi, modifikasyon ve yeniden başlatılması:

Ulusal Kanser Enstitüsü Genel Toksikite Kriterleri'ne göre derecesi 3 veya daha büyük ve LEUSENOX tedavisi ile ilişkili olabileceği düşünülen toksisite gözlenmesi durumunda, planlanmış olan tedavi bitiminden önceki herhangi bir anda; LEUSENOX ile tedaviye kısa süreli ara verilmelidir. LEUSENOX'a bağlı gelişen bu tür reaksiyonları gösteren hastalar, sadece toksik etki geçtikten sonra veya ara verilmesine neden olan anormalliklerin normale dönmesinden sonra tedaviye devam etmelidir. Bu gibi vakalarda tedaviye, önceki günlük dozun %50'si ile devam edilir. Eğer azaltılan dozda, tedaviye başlanılan 7 gün içerisinde toksik olaylar olmazsa; günlük doz, orijinal dozun %100'üne tekrar çıkarılabilir. Yeniden toksisite gösteren hastalar tedaviden ayrılmalıdır.

Elektrokardiyogram (EKG), elektrolit anormallikleri ve hepatotoksisite için Bölüm 4.4.'e bakınız.

Uygulama ekli:

LEUSENOX, intravenöz olarak 1–2 saat boyunca uygulanmalıdır. E er vazomotor reaksiyonlar gözlenirse, infüzyon süresi 4 saate kadar uzatılabilir. Santral venöz kateter gerekli de ildir. Hastalar, yeterli gözlem sa lamak amacıyla ve hastalı n semptomlarından dolayı, tedavi ba langıcında hastaneye yatırılmalıdır.

Tıbbi ürünü uygulamadan önce hazırlamaya ili kin talimatlar için Bölüm 6.6.'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ili kin ek bilgiler**Böbrek/Karaci er yetmezli i:**

Karaci er yetmezli i olan bütün gruplarda ve böbrek yetmezli i olan bütün gruplarda veri olmadı ı için; karaci er ve/veya böbrek yetmezli i olan hastalarda LEUSENOX kullanılırken dikkat edilmesi önerilmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

17 ya na kadarki çocuklarda, LEUSENOX'un etkilili i ve güvenilirli i belirlenmemi tir. 5 ile 16 ya arasındaki çocuklar için mevcut olan veriler Bölüm 5.1.'de açıklanmı tır, ancak pozoloji ile ilgili herhangi bir öneri yapılamamı tır. 5 ya nın altındaki çocuklarda herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik popülasyonda kullanımıyla ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya Bölüm 6.1.'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine kar ı a rı duyarlılık durumunda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Klinik olarak stabil olmayan APL hastaları özellikle risk altındadır ve bu durum hem hematolojik, hepatik, renal ve koagülasyon parametre testlerinin daha sık olmasını, hem de elektrolit ile glisemi düzeylerinin gözlenmesinin daha sık olmasını gerektirir.

Lökosit Aktivasyon Sendromu (APL Farklıla ma Sendromu)

Arsenik trioksit ile tedavi gören, relaps/refrakter durumda, APL hastalarının %27'si; lökositöz ile birlikte görülen veya görülmeyen plevral veya perikardiyal efüzyonlar, pulmoner infiltratlar, kilo alma, dispne ve ate ile karakterize olan APL farklıla ma sendromu veya retinoik-asit-akut promiyelositik lösemi (RA-APL) diye isimlendirilen sendroma benzer semptomlar geçirmi tir. Bu sendrom öldürücü olabilir. Yeni tanı konmu ve arsenik trioksit

ve all-trans-retinoik asit (ATRA) ile tedavi edilen APL hastalarının %19'unda, 5 iddetli olgu dahil olmak üzere APL farklılaşma sendromu gözlenmiştir. Sendromu işaret eden ilk belirtilerde (açıklanamayan ateş, nefes darlığı ve/veya kilo alma, anormal göğüs oskültatuar bulguları veya radyografik anormallikler), lökosit sayısına bakılmaksızın LEUSENOX tedavisi geçici olarak durdurulmalı ve hemen yüksek dozda steroid (günde iki defa, intravenöz olarak 10 mg deksametazon) başlanmalıdır ve en az 3 gün boyunca veya daha uzun süre, belirti ile semptomlar gidinceye kadar devam edilmelidir. Klinik olarak gereğelenirildiği/gerekli görüldüğünde, eş zamanlı diüretik tedavisi de tavsiye edilir. Hastaların büyük çoğunluğunda, APL farklılaşma sendromu tedavisi sırasında LEUSENOX tedavisinin sonlandırılması gerekmemektedir. Belirti ve semptomlar hafifledikten sonra LEUSENOX tedavisi ilk 7 gün sırasında önceki dozun %50'sinde devam ettirilebilir. Bunun ardından, önceki toksisitenin kötüleşmesi durumunda LEUSENOX yeniden tam dozajda devam ettirilebilir. Semptomların yeniden ortaya çıkması durumunda LEUSENOX önceki dozaja düşürülmelidir. Yeni tanı konmuş APL hastalarında, indüksiyon tedavisi sırasında APL farklılaşma sendromu gelişimini önlemek için, LEUSENOX uygulamasının ilk gününden indüksiyon tedavisinin son gününe kadar prednizon (indüksiyon tedavisi boyunca günde 0,5 mg/kg vücut ağırlığı) uygulanabilir. LEUSENOX'tan dolayı oluşan lökosit aktivasyon sendromununun tedavisi sırasında, steroidlerin ve kemoterapinin birlikte uygulanması ile ilgili bir deneyim olmadığından, steroidler ile yapılan tedaviye kemoterapinin eklenmesi önerilmez. Pazarlama sonrası deneyimler, diğer tipte maligniteler görülen hastalarda benzer bir sendromun oluşabileceğini göstermektedir.

Elektrokardiyogram (EKG) Anormallikleri

Arsenik trioksit, QT aralığının uzamasına ve tam atriyoventriküler bloka neden olabilir. QT uzaması, ölümcül olabilen torsade de pointes-tipi ventriküler aritmiye yol açabilir. Antrasiklinler ile yapılan önceki tedavi, QT uzama riskini artırabilir. Torsade de pointes riski; QT uzamasının büyüklüğü, Sınıf Ia ve III antiaritmikler (ör. kinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid), antipsikotikler (ör. tioridazin), antidepresanlar (ör. amitriptilin), bazı makrolitler (ör. eritromisin), bazı antihistaminikler (ör. terfenadin ve astemizol), bazı kinolon antibiyotikleri (ör. sparfloksasin) ve QT aralığını uzatan diğer bazı ilaçlar (ör. sisaprid) gibi QT aralığını uzatan tıbbi ilaçların birlikte uygulanması, Torsade de pointes öyküsü, QT aralık uzamasının önceden var olması, konjestif kalp yetmezliği, amfoterisin B, potasyum tüketici diüretiklerin uygulanması ve hipokalemi veya hipomagnezemiye yol açan diğer durumlar ile ilişkilidir. Klinik çalışmalarda, relaps/refrakter durumda, arsenik trioksit ile tedavi gören

hastaların %40'ı, 500 milisaniyeden büyük en az bir düzeltilmiş QT (QTc) aralık uzaması tecrübe etmişlerdir. QTc uzaması; arsenik trioksit infüzyonundan sonra 1 ile 5 hafta arasında gözlenmiş ve arsenik trioksit infüzyonundan sonraki 8 haftanın sonunda esas de erine dönmüştür. Bir hasta (amfoterisin B de dahil olmak üzere; birlikte birçok tıbbi ürün alan), relapslı APL için arsenik trioksit ile indüksiyon tedavisi sırasında, asemptomatik torsade de pointes geçirmiştir. Yeni tanı konmuş APL hastalarının %15,6'sında, ATRA ile kombinasyon halinde arsenik trioksit kullanımında QTc uzaması gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.1. "Yeni tanı konmuş, yüksek risk altında olmayan APL hastaları"). Yeni tanı konmuş bir hastada indüksiyon tedavisinin 3. gününde iddetli QTc uzaması ve elektrolit anormallikleri görüldüğü için indüksiyon tedavisi sonlandırılmıştır.

EKG ve Elektrolit Gözlem Önerileri

LEUSENOX ile tedaviye başlamadan önce, 12-lead EKG uygulanmalı ve serum elektrolitleri (potasyum, kalsiyum ve magnezyum) ile kreatinin de erlendirilmelidir; önceden bulunan elektrolit anormallikleri düzeltilmeli ve e er mümkünse, QT aralığını uzattığı bilinen tıbbi ürünler kesilmelidir. Torsade de pointes risk faktörüne veya QTc uzaması risk faktörüne sahip hastalar, sürekli kardiyak gözlem (EKG) ile gözlenmelidir. 500 milisaniyeden daha büyük QTc'ler için düzeltici ölçümler tamamlanmış olmalı ve LEUSENOX kullanılması düşünülmenden önce seri EKG'ler ile QTc'ler yeniden de erlendirilmelidir. LEUSENOX ile tedavi sırasında potasyum konsantrasyonları 4 mEq/L'den yüksek olmalı ve magnezyum konsantrasyonları 1,8 mg/dL'nin üzerinde olmalıdır. Mutlak QT aralık de erisi 500 milisaniyeden daha büyük bir de ere ulaşan hastalar, yeniden de erlendirilmeli ve bir arada bulunan risk faktörlerini düzeltmek için acil önlemler alınmalı; e er risk faktörleri varsa, LEUSENOX tedavisinin sürdürülüp sürdürülmeyeceği risk/yarar açısından de erlendirilmelidir. E er senkop, hızlı veya düzensiz kalp atı ları geli irse; hasta hastaneye yatırılmalı ve sürekli gözlenmelidir, serum elektrolitleri de erlendirilmeli ve LEUSENOX tedavisi; QTc aralığı 460 milisaniye altına gerileyinceye, elektrolit anormallikleri düzelinceye ve senkop, düzensiz kalp atı ları düzelinceye kadar geçici olarak kesilmelidir. yile menin sa lanmasının ardından tedavi, önceki günlük dozun %50'si ile devam ettirilmelidir. Tedaviye azaltılmış dozda yeniden ba lanmasından sonraki 7 gün içinde QTc uzaması tekrarlamadığı takdirde, LEUSENOX tedavisi ikinci bir hafta boyunca 0,11 mg/kg vücut a ırlığı dozda uygulanabilir. Herhangi bir uzama olmazsa, günlük doz orijinal dozun %100'üne kadar geri yükseltilebilir. nfüzyon sırasında, QTc aralığı üzerine LEUSENOX'un etkisi ile ilgili veri yoktur. Elektrokardiyogramlar haftada iki defa yapılmalı ve indüksiyon ile

konsolidasyon sırasında klinik olarak stabil olmayan hastalar için daha sık olarak yapılmalıdır.

Hepatoksisite (derece 3 veya daha iddetli)

Yeni tanı konmuş düşük ila orta risk altındaki APL hastalarının %63,2'sinde, arsenik trioksitin ATRA ile kombinasyon halinde kullanıldığı indüksiyon veya konsolidasyon tedavisi sırasında derece 3 veya 4 hepatik toksik etkiler gelişebilir. Ancak, toksik etkiler arsenik trioksite, ATRA'ya veya ikisine birden ara verildiğinde ortadan kalkmaktadır. Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Toksisite Kriterlerine göre derece 3 veya daha iddetli hepatoksisite görüldüğünde, LEUSENOX tedavisi planlanan tedavi sonundan önce durdurulmalıdır. Bilirubin ve/veya SGOT ve/veya alkali fosfataz düzeyleri normal üst limitin 4 katının altına düşerse, LEUSENOX tedavisi ilk 7 gün boyunca önceki dozun %50'sinde uygulanmalıdır. Bunun ardından, önceki toksisitenin kötüleşmesi durumunda LEUSENOX yeniden tam dozajda devam ettirilmelidir. Hepatotoksisite tekrar ortaya çıktığında, LEUSENOX kalıcı olarak kesilmelidir.

Dozun ertelenmesi ve modifikasyonu

Ulusal Kanser Enstitüsü Genel Toksisite Kriterleri'ne göre derecesi 3 veya daha büyük ve LEUSENOX tedavisi ile ilişkili olabileceği düşünülen toksisite gözlenmesi durumunda, planlanmış olan tedavi bitiminden önceki herhangi bir anda; LEUSENOX ile tedaviye kısa süreli ara verilmelidir (bkz. bölüm 4.2.).

Laboratuvar Testleri

Hastanın hematolojik, hepatik, renal ve koagülasyon parametre testleri yanında elektrolit ve glisemi düzeyleri, haftada en az iki kere gözlenmelidir. Klinik olarak stabil olmayan hastalarda ise daha sık olmak üzere; indüksiyon fazı boyunca ve konsolidasyon fazı sırasında haftada en az bir kez gözlenmelidir.

Böbrek yetmezliği olan hastalar

Bütün böbrek yetmezliği olan gruplarda veri olmadığı için; böbrek yetmezliği olan hastalarda LEUSENOX kullanılırken dikkat edilmesi önerilmektedir. Erişir doz ayarlaması gerekliyse; ciddi böbrek yetmezliği olan hastalardaki deneyimler, bunu belirlemek için yeterli değildir. Diyaliz hastalarında arsenik trioksit kullanımı ara tırılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar

Bütün karaciğer yetmezliği olan gruplarda veri olmadığı için; karaciğer yetmezliği olan hastalarda LEUSENOX kullanılırken dikkat edilmesi önerilmektedir. Erişir doz ayarlaması gerekliyse; ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalardaki deneyimler, bunu belirlemek için

yeterli de ildir.

Ya lı hastalar

Ya lı popülasyonda arsenik trioksit kullanımı üzerine limitli klinik veriler vardır.

Bu hastalarda dikkat edilmesi gerekir.

Hiperlökositoz

Arsenik trioksit ile tedavi, bazı relaps/refrakter APL hastalarda hiperlökositoz oluşması ($10 \times 10^3/\text{mcL}$) ile ilişkilendirilebilir. Ba langıçtaki beyaz kan hücre sayısı (WBC) ile hiperlökositoz gelişimi arasında bir ilişki görülmedi i gibi, esas WBC sayısı ve pik WBC sayısı arasında bir ilişki de görülmemektedir. Hiperlökositoz asla ek bir kemoterapi ile tedavi edilmez ve arsenik trioksit tedavisine devam edilerek çözülür. Konsolidasyon sırasında WBC sayısı, indüksiyon tedavisi sırasındaki kadar yüksek olmayıp, $<10 \times 10^3/\text{mcL}$ 'dir. Konsolidasyon sırasında sadece bir hastada WBC sayısı $22 \times 10^3/\text{mcL}$ olmu tur. Yirmi relaps/refrakter APL hasta (%50) lökositoz geçirmi tir; fakat tüm hastalarda WBC sayısı, kemik ili i remisyonuna kadar azalmı veya normale dönmü tür ve sitotoksik kemoterapi veya lökoferez gerekmemi tir.

Yeni tanı konmu dü ük ila orta risk altındaki APL hastalarında, indüksiyon tedavisi sırasında 74 hastanın 35'inde (%47) lökositoz gelişimi tir (bkz. bölüm 5.1. "Yeni tanı konmu , yüksek risk altında olmayan APL hastaları"). Ancak bütün olguların yönetimi hidroksiüre tedavisi ile başarıyla gerçekleşimi tir. Tedavinin başlatılmasından sonra sürekli lökositoz gelişen hastalara hidroksiüre verilmelidir. Hidroksiüre, lökosit sayısını $<10 \times 10^3/\text{mikrolitre}$ düzeyinde tutacak şekilde belirli bir dozda devam ettirilmeli ve bunun ardından azaltılarak kesilmelidir.

Tablo 1

Hidroksiüre uygulamasının başlatılması için tavsiye:	
WBC (Lökosit)	Hidroksiüre
$10 - 50 \times 10^3/\text{mikrolitre}$	500 mg, günde 4 kez
$>50 \times 10^3/\text{mikrolitre}$	1000 mg, günde 4 kez

kincil primer malignitelerin gelişimi

LEUSENOX'un etkin maddesi, arsenik trioksit, bir insan kanserojenidir. kincil primer malignitelerin gelişimi açısından hastalar izlenmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim etkileri

LEUSENOX ve diğer terapötik tıbbi ürünler arasında yürütülen farmakokinetik etkileşim üzerine resmi bir değerlendirme yoktur.

QT/QTc aralı ının uzaması, hipokalemi veya hipomagnezemiye neden oldu u bilinen tıbbi ürünler

Arsenik trioksit ile tedavi sırasında QT/QTc uzaması beklenmektedir; ayrıca torsade de pointes ve tam kalp blo u bildirilmi tir. Diüretikler ve amfoterisin B gibi hipokalemi veya hipomagnezemiye neden oldu u bilinen tıbbi ürünleri almı veya almakta olan hastalar, daha fazla torsade de pointes riski altındadır. Makrolit antibiyotikleri, antipsikotik tiyoridazin veya hipokalemi ya da hipomagnezemiye neden oldu u bilinen tıbbi ürünler gibi QT/QTc aralı ını uzattı ı bilinen di er tıbbi ürünler ile LEUSENOX birlikte kullanıldı ında dikkat edilmesi önerilmektedir. QT uzatan tıbbi ajanlar hakkındaki ek bilgi, Bölüm 4.4.'te verilmektedir.

Di er antilösemik tıbbi ürünler

Di er antilösemik tıbbi ürünlerin etkinli i üzerine, arsenik trioksitin etkisi bilinmemektedir.

Özel popülasyonlara ili kin ek bilgiler

Karaci er yetmezli i:

Arsenik trioksit ile tedavi sırasında hepatotoksik etkiler olu abildi i için, hepatotoksik etkilere neden oldu u bilinen di er tıbbi ürünler ile LEUSENOX birlikte kullanıldı ında dikkat edilmesi önerilmektedir.

Böbrek yetmezli i:

Bütün böbrek yetmezli i olan gruplarda veri olmadı ı için; böbrek yetmezli i olan hastalarda LEUSENOX kullanılırken dikkat edilmesi önerilmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda, etkile im çalı maları üzerine veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk do urma potansiyeli bulunan kadınlar/Do um kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk do urma potansiyeli bulunan hem erkekler hem de kadınlar, LEUSENOX ile tedavi boyunca etkili do um kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Arsenik trioksitin gebelik ve/veya fetüs/yeni do an üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

LEUSENOX, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Hayvan çalı malarında, arsenik trioksidin embriyotoksik ve teratojenik oldu u gösterilmi tir (bkz.

bölüm 5.3.). E er bu tıbbi ürün hamilelik sırasında kullanılacaksa veya bu ürünü alırken hasta hamile kalırsa, hasta fetüsteki potansiyel zararlar konusunda bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Arsenik trioksit, anne sütü ile atılmaktadır (süte geçmektedir). Emen çocuklarda LEUSENOX'tan dolayı ciddi yan etki potansiyeli nedeniyle, uygulama öncesinde ve uygulama boyunca emzirme kesilmelidir.

Üreme yetene i/Fertilite

Arsenik trioksit ile yürütülen, klinik veya klinik olmayan fertilite çalı maları bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Arsenik trioksitin araç ve makine kullanma yetene i üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır veya önemsiz düzeydedir.

4.8. stenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Klinik çalı malarda relaps/refrakter APL hastaların %37'sinde, CTC derecesi 3 ve 4 olan ilgili advers reaksiyonlar olu mu tur. En sık bildirilen reaksiyonlar; hiperglisemi, hipokalemi, nötropeni ve alanin amino transferaz (ALT)'da artı tır. Hematolojik de erlendirmelerde belirtildi i üzere, relaps/refrakter APL hastalarının %50'sinde lökositoz olu mu tur.

Ciddi advers reaksiyonlar yaygın (%1–10) olup, relaps/refrakter popülasyon için beklenmedik bir durum de ildir. Arsenik trioksit ile ili kili bu advers reaksiyonlar arasında unlar bulunmaktadır: APL farklılı ma sendromu (3), lökositoz (3), uzamı QT aralı ı (4, 1 tanesi torsade de pointes'li), atriyal fibrilasyon/atriyal flutter (1), hiperglisemi (2) ve hemoraji, enfeksiyonlar, a rı, diyare, bulantı ile ili kili bir çe it ciddi advers reaksiyonlar.

Genelde, tedaviye ba lı olarak meydana gelen advers reaksiyonlar zamanla azalma e ilimindedirler; bu, relaps/refrakter APL hastalarında altta yatan hastalı ın düzelmesiyle ili kili olabilir. Hastalar konsolidasyon ve idame tedavisinde, indüksiyondakine nazaran, daha az toksisite ile tolere etme e ilimindedirler. Bu, muhtemelen, tedavi kürünün ba langıcında kontrol edilemeyen hastalık sürecinin yan etkilerinin ve semptomlar ile ölümü kontrol etmek için gerekli çok sayıda ilacın birlikte kullanımının çeli mesine ba lıdır.

Yeni tanı konmu dü ük ila orta risk altındaki APL hastalarında all-trans retinoik asit (ATRA) + kemoterapi ile ATRA + arsenik trioksitin kar ıla tırıldı ı çok merkezli bir faz

3 non-inferiorite çalı masında (Çalı ma APL0406; bkz. bölüm 5.1.), arsenik trioksit ile tedavi edilen hastalarda hepatik toksisite, trombositopeni, nötropeni ve QTc uzamasını içeren ciddi advers reaksiyonlar gözlenmi tir.

Advers reaksiyonların listelenmi özet

A a ıdaki istenmeyen etkiler, yeni tanı konmu hastaların dahil edildi i APL0406 çalı masında veya refrakter/relaps APL'si olan hastaların dahil edildi i klinik çalı malarda ve/veya pazarlama sonrası deneyimde belirlenmi tir. stenmeyen etkiler, sistem organ ve sıklı ı terim sistemi olan MedDRA ile ve reflakter/relaps APL'si olan 52 hastada arsenik trioksit klinik çalı maları boyunca elde edilen sıklıklara göre a a ıda Tablo 2'de listelenmi tir. Sıklıklar una göre tanımlanmaktadır: Çok yaygın (1/10); yaygın (1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (1/1.000 ila <1/100); seyrek (1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir sıklık grubu içinde, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Tablo 2

	Tüm dereceler	Derece 3
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:		
Herpes zoster	Yaygın	Bilinmiyor
Sepsis	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Pnömoni	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları:		
Febril nötropeni	Yaygın	Yaygın
Lökositoz	Yaygın	Yaygın
Nötropeni	Yaygın	Yaygın
Pansitopeni	Yaygın	Yaygın
Trombositopeni	Yaygın	Yaygın
Anemi	Yaygın	Bilinmiyor
Lökopeni	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Lenfopeni	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Metabolizma ve beslenme hastalıkları:		
Hiperglisemi	Çok yaygın	Çok yaygın
Hiperkalemi	Çok yaygın	Çok yaygın
Hipomagnezemi	Çok yaygın	Yaygın
Hipernatremi	Yaygın	Yaygın
Ketoasidozis	Yaygın	Yaygın
Hipermagnezemi	Yaygın	Bilinmiyor
Dehidratasyon	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Sıvı retansiyonu	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Psikiyatrik hastalıklar:		
Konfüzyonel durum	Bilinmiyor	Bilinmiyor

Sinir sistemi hastalıkları:		
Parestezi	Çok yaygın	Yaygın
Sersemlik hissi	Çok yaygın	Bilinmiyor
Ba a rısı	Çok yaygın	Bilinmiyor
Konvülziyon	Yaygın	Bilinmiyor
Göz hastalıkları:		
Bulanık görme	Yaygın	Bilinmiyor
Kardiyak hastalıklar:		
Ta ikardi	Çok yaygın	Yaygın
Perikardiyal efüzyon	Yaygın	Yaygın
Ventriküler ekstrasistol	Yaygın	Bilinmiyor
Kalp yetmezli i	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Ventriküler ta ikardi	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Vasküler hastalıklar:		
Vaskülit	Yaygın	Yaygın
Hipotansiyon	Yaygın	Bilinmiyor
Solunum, gö üs ve mediastinal hastalıklar:		
Farklıla ma sendromu	Çok yaygın	Çok yaygın
Dispne	Çok yaygın	Yaygın
Hipoksi	Yaygın	Yaygın
Plevral efüzyon	Yaygın	Yaygın
Plöritik a rı	Yaygın	Yaygın
Pulmoner alveoler hemoraji	Yaygın	Yaygın
Pnömonit	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar:		
Diyare	Çok yaygın	Yaygın
Kusma	Çok yaygın	Bilinmiyor
Bulantı	Çok yaygın	Bilinmiyor
Abdominal a rı	Yaygın	Yaygın
Deri ve deri-altı doku hastalıkları:		
Prürit (ka ıntı)	Çok yaygın	Bilinmiyor
Kızarıklık	Çok yaygın	Bilinmiyor
Eritem	Yaygın	Yaygın
Yüzde ödem	Yaygın	Bilinmiyor
Kas-iskelet, ba dokusu ve kemik hastalıkları:		
Miyalji	Çok yaygın	Yaygın
Artralji	Yaygın	Yaygın
Kemik a rısı	Yaygın	Yaygın
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:		
Böbrek yetmezli i	Yaygın	Bilinmiyor
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ili kin hastalıklar:		
Pireksi (ate)	Çok yaygın	Yaygın
A rı	Çok yaygın	Yaygın
Yorgunluk	Çok yaygın	Bilinmiyor
Ödem	Çok yaygın	Bilinmiyor
Gö üs a rısı	Yaygın	Yaygın
Titreme	Yaygın	Bilinmiyor

Ara tırmalar:

Artmış alanin aminotransferaz (ALT)	Çok yaygın	Yaygın
Artmış aspartat aminotransferaz (AST)	Çok yaygın	Yaygın
Elektrokardiyogram QT uzaması	Çok yaygın	Yaygın
Hiperbilirubinemi	Yaygın	Yaygın
Artmış kan kreatinin	Yaygın	Bilinmiyor
Kiloda artı	Yaygın	Bilinmiyor
Artmış gama-glutamilttransferaz (GGT)*	Bilinmiyor*	Bilinmiyor*

* CALGB çalı ması C9710'da kontrol kolunda hiç kimsede bulunmamasına karşı, arsenik trioksit konsolidasyon döngüsü (döngü 1 ve döngü 2) alan 200 hastanın haricinde, GGT'si artmış derece 3 olan 2 vaka bildirilmiştir.

Seçili advers reaksiyonların açıklaması**Farklıla ma sendromu**

Arsenik trioksit tedavisi sırasında APL çalı malarındaki relaps durumunda 52 hastanın 14'ünde, lökositozlu veya lökositoz olmadan; ateş, dispne, kilo alma, pulmoner infiltrat ve plevral ya da perikardiyal efüzyonlarla karakterize APL farklıla ma sendromunun bir veya daha fazla semptomu vardır (bkz. bölüm 4.4). İndüksiyon sırasında 27 hastada lökositoz (WBC $10 \times 10^3/\text{mcL}$) vardır ve bunlardan 4'ünün de erisi 100,000/mcL'nin üzerindedir. Çalı mada bağımlı beyaz kan hücre sayısı (WBC), lökositoz gelişimi ile ilişkili değildir ve konsolidasyon tedavisi sırasında WBC sayısı indüksiyondaki kadar yüksek değildir. Bu çalı malarda, lökositoz kemoterapötik tıbbi ürünler ile tedavi edilmemiştir. Beyaz kan hücre sayısını düşürmek için kullanılan tıbbi ürünler, zaman zaman lökositozla ilgili toksisiteyi alevlendirmekte olup; etkili bir standart yaklaşım kanıtlanmamıştır. WBC sayısını düşürmek için kemoterapötik tıbbi ürünler ile tedaviyi takiben; insani amaçlı ilaca erken erişim programındaki bir hasta, lökositozla bağımlı olan serebral infarktten ölmüştür. Sadece seçilen vakalarda müdahale edilerek, yaklaşımın gözlem eklinde olması önerilmektedir.

Yeni tanı konmuş, düşük ila orta risk altındaki APL hastalarının %19'unda, 5 gıddetli olgu dahil olmak üzere APL farklıla ma sendromu gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.1.).

Hemoraji ile ilgili Dissemine (Yaygın) İnteravasküler Koagülasyon (DIC) nedeniyle pivotal çalı malardaki mortalite çok yaygın (>%10) olup; literatürde bildirilen erken ölümlerle örtüşmektedir.

Pazarlama sonrası deneyimde, arsenik trioksit ile tedavi edilen APL haricindeki malignitelerde de retinoik asit sendromu gibi bir farklıla ma sendromu rapor edilmiştir.

QT aralığı uzaması

Arsenik trioksit QT aralığı uzamasına neden olabilir (bölüm 4.4.'e bakınız). QT uzaması, öldürücü olabilen torsade de pointes-tipi ventriküler aritmiye yol açabilir. Torsade de pointes

riski; QT uzamasının derecesi, QT uzatan tıbbi ürünlerle birlikte kullanılması, torsade de pointes öyküsü olanlar, önceden QT aralı ı uzaması olanlar, konjestif kalp yetmezli i, potasyum atıcı diüretiklerin kullanılması veya hipokalemi ya da hipomagnezemiye neden olan di er ko ullar ile ili kilidir. Relaps APL'nin arsenik trioksit ile indüksiyon tedavisi sırasında, bir hastada (amfoterisin B de dahil olmak üzere; birlikte birçok tıbbi ürün kullanan) asemptomatik torsade de pointes geli mi tir. QT uzamasına dair ba ka kanıt olmasa da, bu ki i konsolidasyona tabi tutulmu tur.

Yeni tanı konmu , dü ük ila orta risk altındaki APL hastalarının %15,6'sında QTc uzaması gözlenmi tir (bkz. bölüm 5.1.). Bir hastada indüksiyon tedavisinin 3. gününde iddetli QTc uzaması ve elektrolit anormallikleri görüldü ü için indüksiyon tedavisi sonlandırılmı tur.

Periferal nöropati

Parestezi/disestezi ile karakterize olan periferal nöropati yaygındır ve ortamdaki arseni in iyi bilinen bir etkisidir. Sadece relaps/refrakter APL'si olan hastalardan sadece ikisi bu yan etkiden dolayı tedaviyi bırakmı ve bunlardan biri, bir sonraki protokolda, ilave arsenik trioksit almaya devam etmi tir. Relaps/refrakter APL hastaların %44'ü nöropati ile ili kilendirilebilen semptomlar geli tirmi tir; bunların ço u, hafif-orta dereceli ve arsenik trioksit tedavisinin kesilmesine ba lı olarak geri dönü ümlü olmu tur.

Hepatoksisite (derece 3–4)

Yeni tanı konmu dü ük ila orta risk altındaki APL hastalarının %63,2'sinde, arsenik trioksite ATRA ile kombinasyon halinde kullanıldı ı indüksiyon veya konsolidasyon tedavisi sırasında derece 3 veya 4 hepatik toksik etkiler geli mi tir. Ancak, toksik etkiler arsenik trioksite, ATRA'ya veya ikisine birden ara verildi inde ortadan kalkmı tur (bkz. bölüm 4.4. ve 5.1.).

Hematolojik ve gastrointestinal toksisite

Yeni tanı konmu , dü ük ila orta risk altındaki APL hastalarında, gastrointestinal toksisite, derece 3–4 nütropeni ve derece 3 veya 4 trombositopeni meydana gelmi ; ancak bunlar ATRA ile kombinasyon halinde arsenik trioksit ile tedavi edilen hastalarda ATRA + kemoterapi ile tedavi edilenlere kıyasla 2,2 kat daha az sıklıkta görülmü tür (bkz. bölüm 5.1.).

üpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası üpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem ta ımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sa lar. Sa lık mesle i mensuplarının herhangi bir üpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirimeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr;

e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz a ımı ve tedavisi

E er ciddi akut arsenik toksisitesini akla getiren semptomlar (ör. konvülziyonlar, kas zayıflı ı ve konfüzyon) görülüyorsa; LEUSENOX hemen kesilmeli ve günde 1 g veya daha az (1 g) olan günlük dozdaki penisilamin ile elat olu turucu tedavi dü ünülebilir. Penisilamin ile tedavi süresi, üriner arsenik laboratuvar de erleri göz önünde bulundurularak de erlendirilmelidir. Oral yolla ilaç kullanamayan hastalar için; hayatı tehdit edici toksisite hemen giderilene kadar, her 4 saatte bir intramüsküler olarak 3 mg/kg dozunda dimerkaprol uygulanması dü ünülebilir. Daha sonra, günde 1 g olmak üzere, günlük dozda penisilamin verilebilir. Koagülopati varlı ında, 5 gün boyunca her 8 saatte bir 350 mg/m² veya 10 mg/kg elat olu turucu ajan Dimerkaptosüksinik Asit Süksimerinin (DCI) oral olarak uygulanması ve sonra 2 hafta boyunca her 12 saatte bir uygulanması önerilir.

iddetli akut arsenik doz a ımı olan hastalar için diyaliz dikkate alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup : Diğer antineoplastik ajanlar

ATC kodu : L01XX27

Etki mekanizması:

Arsenik trioksit'in etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Arsenik trioksit, *in-vitro* olarak NB4 insan promiyelositik lösemi hücrelerinde, apoptozun karakteristik özellikleri olan; morfolojik de i ikliklere ve deoksiribonükleik asit (DNA) fragmantasyonuna neden olur. Arsenik trioksit aynı zamanda füzyon protein pro-miyelositik lösemi/retinoik asit reseptör-alfa (PML/RAR-alfa) degradasyonuna veya hasarına neden olur.

Klinik çalı malar:

Yeni tanı konmu , yüksek risk altında olmayan APL hastaları

All-trans-retinoik asit (ATRA) ile kombinasyon halinde uygulanan arsenik trioksitin etkilili inin ve güvenlili inin ATRA + kemoterapi (örn. idarubisin ve mitoksantron) etkilili i ve güvenlili i ile karşılaştırıldı ı kontrollü, randomize non-inferiorite bir Faz 3 klinik çalı masında (Çalı ma APL0406), arsenik trioksit, yeni tanı konmu dü ük ila orta riskte APL'si olan 77 hastada araştırılmı tır. Lösemik hücrelerde RT-PCR veya mikro noktalarla i aretlenmi PML nükleer da ılım ile t(15;17) veya PML-RAR varlı ı konfirme edilen yeni

tanı konmuş APL'si olan hastalar dahil edilmiştir. t(11;17) (PLZF/RAR) gibi varyant translokasyonları olan hastada herhangi bir veri mevcut değildir. Anlamlı aritmi, EKG anomalileri [konjenital uzun QT sendromu, anlamlı ventriküler ya da atriyal taşiaritmi, dinlenme esnasında klinik olarak anlamlı bradikardi (kalp atım hızı dakikada 50'den daha az), EKG taramasında QTc >450 milisaniye, sağ dal bloku ve sol ön hemiblok, bifasiküler blok] veya nöropatisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. ATRA + arsenik trioksit tedavi grubundaki hastalar, CR'ye kadar günlük 45 mg/m² oral ATRA ve günlük 0,15 mg/kg iv arsenik trioksit almıştır. Konsolidasyon sırasında, ATRA aynı dozda 2 hafta uygulanmalı, 2 hafta uygulamasız periyotlarla toplam 7 siklus boyunca, arsenik trioksit ise aynı dozda haftanın 5 günü, 4 hafta uygulanmalı, 4 hafta uygulamasız olarak 4 siklus boyunca uygulanmıştır. ATRA + kemoterapi tedavi grubundaki hastalar CR'ye kadar 2, 4, 6 ve 8. günde 12 mg/m² iv idarubisin ve günlük 45 mg/m² oral ATRA almıştır. Konsolidasyon sırasında hastalar ilk 15 gün boyunca 1 ila 4. günde günlük 5 mg/m² idarubisin ve günlük 45 mg/m² ATRA almıştır, bunun ardından 15 gün boyunca 1 ila 5. günlerde 10 mg/m² iv mitoksantron ve günlük 45 mg/m² ATRA almıştır ve son olarak, 15 gün boyunca tek doz 12 mg/m² idarubisin ve günlük 45 mg/m² ATRA almıştır. Konsolidasyonun her bir kürü bir önceki kürün hematolojik iyileşmesi gerçekleştiğinde (nötrofil sayısının >1,5 x 10⁹/L ve trombositlerin >100 x 10⁹/L olması olarak tanımlanmaktadır) başlatılmıştır. ATRA + kemoterapi tedavi grubundaki hastalar aynı zamanda 2 yıl boyunca, günlük oral 50 mg/m² 6-merkaptopürin, haftalık intramüsküler 15 mg/m² metotreksat ve 3 ayda bir olmak üzere 15 gün boyunca günlük 45 mg/m² ATRA içeren idame tedavisi almıştır.

Temel etkililik bulguları aşağıdaki Tablo 3'te özetlenmektedir:

Tablo 3

Sonlanım Noktası	ATRA + Arsenik trioksit (n= 77) [%]	ATRA + Kemoterapi (n= 79) [%]	Güven aralığı (CI)	P değeri
2 yıllık olaysız sağ kalım (EFS)	97	86	Farkla ait %95 CI, 2-22 yüzdelik nokta	Etkililik için p <0,001 ATRA + Arsenik trioksit'in üstünlüğü için p= 0,02
Hematolojik tam remisyon (HCR)	100	95		p= 0,12
2 yıllık genel sağ kalım (OS)	99	91		p= 0,02

2 yıllık hastaliksız sa kalım (DFS)	97	90		p= 0,11
2 yıllık kümülatif relaps insidansı (CIR)	1	6		p= 0,24

APL= akut promiyelositik lösemi; ATRA= all-trans-retinoik asit

Relaps/refrakter APL

Arsenik trioksit; kar ıla tırmalı olmayan, tek-kollu, açık etiketli iki çalı mada, öncesinde antrasiklin ve retinoid rejimi ile tedavi gören 52 APL'li hastada ara tırılmı tır. Biri tek ara tırmacı ile yapılan klinik çalı ma (n= 12) ve di eri ise çok merkezli, 9-merkezli çalı madır (n= 40). İlk çalı mada hastalar, Arsenik trioksitten ortalama 0,16 mg/kg/gün dozda (0,06–0,20 mg/kg/gün aralı nda) alırken; çok merkezli çalı madaki hastalar, 0,15 mg/kg/gün'lük sabit dozda almı lardır. Arsenik trioksit; maksimum 60 gün olmak üzere, kemik ili i lösemik hücrelerden arınıncaya kadar, 1–2 saat üzerinde intravenöz olarak uygulanmı tır. Tam remisyonu olan hastalar, 5 haftalık döngü üzerinden 25 ilave doz için, arsenik trioksit ile konsolidasyon tedavisi almı lardır. Konsolidasyon tedavisi; tek merkezli çalı mada indüksiyondan 6 hafta (3–8 hafta aralı nda) sonra, çok merkezli çalı mada ise 4 hafta (3–6 hafta aralı nda) sonra ba lamı tır. Tam remisyon (CR); kemik ili inde görülebilir lösemik hücrelerin yoklu u ve platelet ile beyaz kan hücrelerinin periferal iyile me olarak tanımlanır.

Tek merkezli çalı madaki hastalarda 1–6 ön tedavi rejimini takiben relaps olu urken, 2 hastada da kök hücre transplantasyonunu takiben relaps olu mu tur. Çok merkezli çalı madaki hastalarda; 1–4 ön tedavi rejimini takiben relapslar olmu tur ve 5 hastada ise kök hücre transplantasyonunu takiben relapslar vardır. Tek merkezli çalı mada ortalama ya 33 yıldır (ya aralı ı: 9–75). Çok merkezli çalı mada ortalama ya 40 yıldır (ya aralı ı: 5–73).

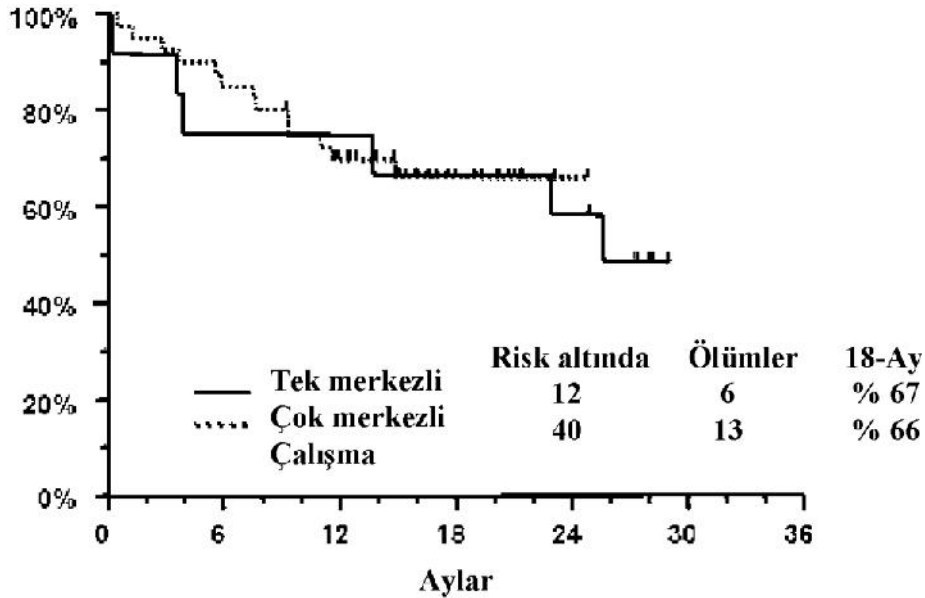
Tablo 4

	Tek merkezli çalı ma N= 12	Çok merkezli çalı ma N= 40
Arsenik trioksit Dozu mg/kg/gün (ortanca, aralık)	0,16 (0,06 – 0,20)	0,15
Tam remisyon	11 (%92)	34 (%85)
Kemik ili i remisyona kadar süre (ortanca)	32 gün	35 gün
Tam remisyona kadar süre (ortanca)	54 gün	59 gün
18 aylık hayatta kalma	%67	%66

Tek merkezli çalı ma 2 pediyatrik hasta (<18 ya) içermektedir ve her ikisinde de tam

remisyon sağlanmıştır. Çok merkezli çalışmaya 5 pediyatrik hasta (<18 yaş) içermektedir ve 3'ünde tam remisyon sağlanmıştır. 5 yaşından küçük çocuklar tedavi edilmemiştir.

Konsolidasyon sonrası izleme (follow-up) tedavisinde; tek merkezli çalışmadan 7 hasta ve çok merkezli çalışmadan 18 hasta, arsenik trioksit ile idame tedavisi almıştır. Tek merkezli çalışmadan 3 hasta ve çok merkezli çalışmadan 15 hasta, arsenik trioksiti tamamladıktan sonra kök hücre transplantasyonu almıştır. Kaplan-Meier ortalama tam remisyon süresi; tek merkezli çalışmaya için 14 aydır ve çok merkezli çalışmaya için buna erişilememektedir. En son izlemede; tek merkezli çalışmadaki 12 hastanın 6'sı 28 aylık (25–29 ay aralığında) ortalama izleme süresi ile yaşamıştır. Çok merkezli çalışmadaki 40 hastanın 27'si, 16 aylık (9–25 ay aralığında) ortalama izleme süresi ile yaşamıştır. Her çalışmaya için 18 aylık sağ kalımın Kaplan-Meier değerlendirilmesi aşağıda gösterilmiştir.



Normal bir genotipe dönüşümünün sitogenetik doğrulanması ve PML/RAR'ın normale dönüşümünün Ters Transkriptaz – Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) tespiti Tablo 5'te gösterilmiştir.

Arsenik trioksit tedavisi sonrası sitogenetik:

Tablo 5

	Tek Merkezli Pilot Çalışması Tam remisyon ile N= 11	Çok Merkezli Çalışma Tam remisyon ile N= 34
Konvensiyonel sitogenetik [t(15;17)]		
Yok	8 (%73)	31 (%91)
Mevcut	1 (%9)	%0
Değerlendirilebilir değil	2 (%18)	3 (%9)

PML/RAR için RT-PCR		
Negatif	8 (%73)	27 (%79)
Pozitif	3 (%27)	4 (%12)
De erlendirilebilir de il	0	3 (%9)

Yanıtlar; 6–75 ya aralı ndaki, test edilen tüm ya gruplarında izlenmi tir. Yanıt oranı, her iki cinsiyet için de benzerdir. t(11;17) ve t(5;17) kromozamal translokasyon içeren varyant APL üzerine arsenik trioksitin etkileri ile ilgili deneyim elde edilmemi tir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklardaki deneyim sınırlıdır. 0,15 mg/kg/gün'lük tavsiye edilen dozda arsenik trioksit ile tedavi edilen 18 ya altındaki (5–16 ya aralı ndaki) 7 hastanın 5'i tam bir yanıtı ula mı tır (bkz. bölüm 4.2.).

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Arsenik trioksitin inorganik, liyofilize formu; çözelti içerisine konuldu unda, hızlıca hidrolize ürün olan arsenöz aside (As^{III}) dönü ür. As^{III} , arsenik trioksitin farmakolojik olarak aktif olan eklidir.

Da ılım:

hmal edilebilir düzeyde proteinlere ba lanmasıyla dokular içerisinde belirgin bir ekilde da ılma gösterdi i için As^{III} 'ün da ılım hacmi (V_d) büyüktür (>400 L). V_d aynı zamanda a ırlı a da ba lı olup, vücut a ırlı mın artmasıyla artar. Toplam arsenik ba lıca karaci erde, böbrekte, kalpte ve daha az olarak da akci er, saç ve tırnaklarda birikmektedir.

Biyotransformasyon:

Arsenik trioksitin metabolizması; ba lıca karaci erde, hem arsenik trioksitin aktif türevi olan arsenöz asit (As^{III})'in arsenik asite (As^V) oksidasyonunu, hem de monometilarsenik asite (MMA^V) ve dimetilarsenik asite (DMA^V) metiltransferaz aracılı ıyla oksidatif metilasyonu kapsamaktadır. Be de erlikli (pentavalent) metabolitler olan MMA^V ve DMA^V 'nin, plazmada ortaya çıkması yava tır (Arsenik trioksitin ilk uygulanı ndan yakla ık 10–24 saat sonra). Ancak, uzun olan yarılanma ömürleri dolayısıyla; birikme, As^{III} 'ün yaptı na kıyasla, multiple dozlamaya daha çok ba lıdır. Bu metabolitlerin birikme (akümülyasyon) derecesi, dozlama rejimine ba lıdır. Tek doz uygulama ile kar ıla tırıldı nda, multiple dozlamadan sonraki birikme yakla ık 1,4 ila 8 katı kadardır. As^V , plazma içerisinde nispeten dü ük

seviyelerde bulunur.

nsan karaci er mikrozomları ile yapılan *in vitro* enzimatik çalı malar; 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11 gibi ba lıca sitokrom P450 enzimlerinin substratları üzerine, arsenik trioksitin inhibitör aktivitesinin bulunmadı mı göstermi tir. P450 enzimlerinin substratları olan ilaçların arsenik trioksit ile etkile mesi beklenmemektedir.

Eliminasyon:

Uygulanan arsenik trioksit dozunun yakla ık olarak %15'i, de i meyen As^{III} olarak idrar ile birlikte atılmaktadır. As^{III}'ün metillenmi metabolitleri (MMA^V ve DMA^V), ba lıca idrar ile atılmaktadır. As^{III}'ün plazma konsantrasyonu, 10–14 saatlik ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü ile bifazik ekilde pik plazma konsantrasyonunun altına dü er. 7–32 mg'lık (0,15 mg/kg olarak uygulanan) tek doz üzerinden As^{III}'ün toplam klerensi 49 L/s olup, renal klerensi 9 L/s'dir. Klerens, çalı ılan doz aralı nda uygulanan doza veya ki inin a ırlı na ba lı de ildir. MMA^V ve DMA^V metabolitlerinin tahmin edilen ortalama terminal eliminasyon yarı ömürleri sırayla; 32 saat ve 70 saattir.

Böbrek yetmezli i:

Hafif derecede böbrek yetmezli i (kreatinin klerensi 50–80 mL/dak.) veya orta derecede böbrek yetmezli i (kreatinin klerensi 30–49 mL/dak.) olan hastalarda, As^{III}'ün plazma klerensi de i memi tir. Ciddi böbrek yetmezli i (kreatinin klerensi 30 mL/dak.'dan daha az) olan hastalarda As^{III}'ün plazma klerensi, normal böbrek fonksiyonu olan hastalar ile kıyaslandı nda %40 daha azdır (bkz. bölüm 4.4.).

MMA^V ve DMA^V'ye sistemik maruziyet, böbrek yetmezli i olan hastalarda daha fazla olma e ilimindedir. Bunun klinik açıdan önemi bilinmemektedir; ancak artımı bir toksisite görülmemi tir.

Karaci er yetmezli i:

Hafif-orta derecede karaci er yetmezli i olan hepatoselüler karsinomalı hastalardan elde edilen farmakokinetik veri, haftada iki kez yapılan infüzyonları takiben As^{III} veya As^V'ün birikmedi ini göstermi tir. AUC normalize edilmi doz (her mg doz ba ına) aracılı ıyla belirlenene göre karaci er fonksiyon seviyesinin azalması ile, As^{III}, As^V, MMA^V veya DMA^V'ye sistemik maruziyette artı a kar ı belirgin bir e ilim elde edilmemi tir.

Do rusallık/do rusal olmayan durum:

7–32 mg aralı ndaki (0,15 mg/kg olarak uygulanan) toplam tek dozda, sistemik maruziyet (AUC) do rusal olarak görünmektedir. As^{III}'ün pik plazma konsantrasyonunda bifazik ekilde azalma ve daha yava bir terminal eliminasyon fazını takiben hızlı bir ba langıç distribüsyon

fazı ile karakterizedir. Günlük (n= 6) veya haftada 2 kere olan (n= 3) rejimde, 0,15 mg/kg olarak uygulandıktan sonra; tek infüzyon ile kıyaslandı ında, yakla ık 2 kat As^{III} birikti i gözlenmi tir. Bu birikme, tek doz sonuçlarına göre beklenenden biraz daha çoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvanlardaki arsenik trioksitin limitli sayıdaki üreme toksisite çalı ması, önerilen klinik dozun 1–10 katı uygulandı ında (mg/m²), embriyotoksisite ve teratojenite (nöral tüp defektleri, anoftalmi ve mikroftalmi) göstermektedir. Arsenik trioksit ile fertilitite çalı maları yürütülmemi tir. Arsenik bile ikleri, *in vivo* ve *in vitro* olarak memeli hücrelerin morfolojik transformasyonlarını ve kromozomal bozuklukları indükler. Resmi bir arsenik trioksit karsinojenisite çalı ması yapılmamı tir. Ancak, arsenik trioksit ve di er inorganik arsenik bile ikleri insan karsinojenleri olarak kabul edilmektedir.

6. FARMASÖT K ÖZELL KLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum hidroksit

Hidroklorik asit (pH ayarlayıcı olarak)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalı maları bulunmadı ından; bu tıbbi ürün, Bölüm 6.6.'da belirtilenler haricinde, di er tıbbi ürünler ile karı tırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

ntravenöz çözeltiler içerisinde seyreltikten sonra LEUSENOX, 25°C altındaki oda sıcaklı ında 24 saat ve buzdolabında (2–8°C) 48 saat süresince kimyasal ve fiziksel olarak dayanıklıdır.

Mikrobiyolojik olarak de erlendirildi inde, ürün hemen kullanılmalıdır. E er hemen kullanılmayacaksa, kullanmadan önce geçerli saklama süresi ve ko ulları kullanıcının sorumlulu undadır; e er seyreltme i lemi kontrollü ve valide edilmi aseptik ko ullarda yapılmazsa, normalde 2–8°C arasında 24 saatten daha uzun olmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Dondurmayınız.

Seyreltilen steril ürünün saklanmasıyla yönelik özel tedbirler için Bölüm 6.3.'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir kutuda 10 ml'lik 1 ve 10 adet ampul (10 ml kırmızı OPC'li -kırmızı halkalı Tip 1 effaf ampul) bulunur.

6.6. Beher tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

LEUSENOX'un hazırlanması:

Herhangi bir koruyucu madde bulunmadığı için, LEUSENOX'un kullanımı boyunca aseptik teknik kesinlikle uygulanmalıdır.

LEUSENOX, ampulden çekildikten hemen sonra, 50 mg/mL (%5) glukoz enjeksiyonluk çözeltisinin veya 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisinin 100–250 mL'si ile seyreltilmelidir. Sadece tek bir kullanım içindir. Her bir ampulün kullanılmayan kısımları uygun olarak atılmalıdır. Daha sonraki uygulamalar için, herhangi bir kullanılmayan kısım saklamayınız.

LEUSENOX, diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalı veya aynı intravenöz yol kullanılarak birlikte uygulanmamalıdır.

LEUSENOX, intravenöz olarak 1–2 saat boyunca uygulanmalıdır. Eğer vazomotor reaksiyonlar gözlenirse, infüzyon süresi 4 saate kadar uzatılabilir. Santral venöz bir kateter gerekmemektedir.

Seyreltilen çözelti berrak ve renksiz olmalıdır. Tüm parenteral çözeltiler, partiküler madde ve uygulamadan önce renklenme açısından görsel olarak incelenmelidir. Yabancı partikül madde bulunması halinde müstahzarı kullanmayınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA LAÇ VE KİMYA SANAYİ A.Ş.

Mahmutbey Mah. Kuşçu Sok. No.23 Bağcılar/İstanbul

Telefon: (0 212) 410 39 50

Faks: (0 212) 447 61 65

8. RUHSAT NUMARASI

2016/876

9. LK RUHSAT TAR H /RUHSAT YEN LEME TAR H

Ruhsat tarihi: 09.12.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YEN LENME TAR H