

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEUSENOX 10 mg/10 ml IV İnfüzyon için Konsantr Çözelti İçeren Ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 10 ml'lik ampul, 10 mg arsenik trioksit içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit.....12,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz infüzyon için konsantr çözelti içeren ampul

Steril, berrak, renksiz, sulu çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

LEUSENOX, Pro-Miyelositik Lösemi/Retinoik-Asit-Reseptör-alfa (PML/RAR-alfa) geni varlığı ve/veya t(15;17) translokasyon varlığı ile karakterize relapslı/refraktör akut promiyelositik lösemili (APL) yetişkin hastalarda, remisyon indüksiyonu ve konsolidasyon için endikedir. Önceki tedavi retinoid ve kemoterapi içermelidir.

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, yetişkinler ve yaşlılar için önerilir.

İndüksiyon tedavi planı:

LEUSENOX, kemik iliği remisyonu sağlanıncaya kadar (lösemik hücreler bulunmadan hücrel kemik iliğinde %5'den daha az blast olması), günlük 0.15 mg/kg/gün sabit dozunda

intravenöz olarak uygulanır. Eğer kemik iliği 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 aralarla 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 ara verilmeli, uygun şekilde düzenlenmeli veya kesilmelidir. LEUSENOX'a bağlı gelişen bu tür reaksiyonları gösteren hastalar, sadece toksik etki geçtikten sonra veya ara verilmesine neden olan anormalliğin normale dönmesinden sonra tedaviye devam etmelidir. Bu gibi vakalarda tedaviye, önceki günlük dozun %50'si ile devam edilir. Eğer azaltılan dozda, tedaviye başlanılan 3 gün içerisinde toksik olaylar oluşmazsa; günlük doz, orijinal dozun %100'üne tekrar çıkarılabilir. Yeniden toksisite gösteren hastalar tedaviden ayrılmalıdır.

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

Uygulama şekli:

LEUSENOX, intravenöz olarak 1-2 saat boyunca uygulanmalıdır. Eğer vazomotor reaksiyonlar gözlenirse, infüzyon süresi 4 saate kadar uzatılabilir. Santral venöz katater gerekli değildir. Hastalar, yeterli gözlem sağlamak amacıyla ve hastalığın semptomlarından dolayı, tedavi başlangıcında hastaneye yatırılmalıdır.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan bütün gruplarda ve böbrek yetmezliği olan bütün gruplarda sınırlı veri olduğu için; karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği olan hastalarda LEUSENOX kullanılırken dikkat edilmesi önerilmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

17 yaşına kadarki çocuklarda, LEUSENOX'un etkililiği ve güvenilirliği belirlenmemiştir. 5 ile 16 yaş arasındaki çocuklar için mevcut olan veriler Bölüm 5.1'de açıklanmıştır, ancak pozoloji ile ilgili herhangi bir öneri yapılamamıştır. 5 yaşının 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 karşı aşırı 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 Farklılaşma (Diferansiyon) Sendromu):

Arsenik trioksit ile tedavi gören APL hastalarının %27'si; lökositoz ile birlikte görülen veya görülmeyen plevral veya perikardiyal efüzyonlar, pulmoner infiltratlar, kilo alma, dispne ve ateş ile karakterize olan APL farklılaşma sendromu veya retinoik-asit-akut promiyelositik lösemi (RA-APL) diye isimlendirilen sendroma benzer semptomlar geçirmiştir. Bu sendrom öldürücü olabilir. Sendrom durumunda ne yapılacağı tam olarak araştırılmamıştır; fakat ilk şüphelenilen hastalık APL farklılaşma sendromu olduğunda, yüksek dozda steroidler kullanılmakta olup, belirti ile semptomları hafiflettiği görülmektedir. Sendromu işaret eden ilk belirtilerde (açıklanamayan ateş, nefes darlığı ve/veya kilo alma, anormal göğüs oskültatuar bulguları veya radyografik anormallikler), lökosit sayısına bakılmaksızın 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. Hastaların büyük çoğunluğunda, APL farklılaşma sendromu tedavisi sırasında LEUSENOX tedavisinin sonlandırılması gerekmemektedir. LEUSENOX'dan dolayı oluşan lökosit aktivasyon sendromunun 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 trioksid, QT aralığının uzamasına ve tam atriyoventriküler bloğa 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. tiyoridazin), 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 arsenik trioksid ile tedavi gören hastaların %40'ı, 500 msec'den büyük en az bir düzeltilmiş QT (QTc) aralık uzaması tecrübe etmişlerdir. QTc uzaması; arsenik trioksid infüzyonundan sonra 1 ile 5 hafta arasında gözlenmiş ve arsenik trioksid infüzyonundan sonraki 8 haftanın sonunda esas değerine dönmüştür. Bir hasta (amfoterisin B de dahil olmak üzere; birlikte birçok tıbbi ürün alan), relapslı APL için arsenik trioksid ile indüksiyon tedavisi sırasında, asemptomatik torsade de pointes geçirmiştir.

EKG ve Elektrolit Gözlem Önerileri:

LEUSENOX ile tedaviye başlamadan önce, 12-lead EKG uygulanmalı ve serum elektrolitleri (potasyum, kalsiyum ve magnezyum) ile kreatinin değerlendirilmelidir; önceden bulunan elektrolit anormallikleri düzeltilmeli ve eğer 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 msec'den daha büyük QTc'ler için düzeltici ölçümler tamamlanmış olmalı ve LEUSENOX kullanılması düşünülmenden önce seri EKG'ler ile QTc'ler yeniden değerlendirilmelidir. 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 değeri 500 msec'den daha büyük bir değere ulaşan hastalar, yeniden değerlendirilmeli ve bir arada bulunan risk faktörlerini düzeltmek için acil önlemler alınmalı; eğer risk faktörleri varsa, LEUSENOX tedavisinin sürdürülüp sürdürülmeyeceği risk/yarar açısından değerlendirilmelidir. Eğer senkop, hızlı veya düzensiz

kalp atışları gelişirse; hasta hastaneye yatırılmalı ve sürekli gözlenmelidir, serum elektrolitleri değerlendirilmeli ve LEUSENOX tedavisi; QTc aralığı 460 msec'in altına gerileyinceye, elektrolit anormallikleri düzelinceye ve senkop, düzensiz kalp atışları düzelinceye kadar geçici olarak kesilmelidir. İnfüzyon 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.

Dozun ertelenmesi ve modifikasyonu:

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 ara verilmeli, uygun şekilde düzenlenmeli veya kesilmelidir (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 sınırlı veri olduğu için; böbrek yetmezliği olan hastalarda LEUSENOX kullanılırken dikkat edilmesi önerilmektedir. Eğer doz ayarlaması gerekirse; ciddi böbrek yetmezliği olan hastalardaki deneyimler, bunu belirlemek için yeterli değildir.

Diyaliz hastalarında LEUSENOX kullanımı araştırılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Bütün karaciğer yetmezliği olan gruplarda sınırlı veri olduğu için; karaciğer yetmezliği olan hastalarda LEUSENOX kullanılırken dikkat edilmesi önerilmektedir. Eğer doz ayarlaması gerekirse; ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalardaki deneyimler, bunu belirlemek için yeterli değildir.

Yaşlı hastalar:

Yaşlı popülasyonda arsenik trioksit kullanımı üzerine limitli klinik veriler vardır.

Bu hastalarda dikkat edilmesi gerekir.

Hiperlökositoz:

Arsenik trioksit ile tedavi, bazı hastalarda hiperlökositoz oluşması ($\geq 10 \times 10^3 / \text{mcl}$) ile ilişkilendirilebilir. Başlangıçtaki beyaz kan hücre sayısı (WBC) ile hiperlökositoz gelişimi arasında bir ilişki görülmediği 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 $22 \times 10^3 / \text{mcl}$ olmuştur. Yirmi hasta (%50) lökositoz geçirmiştir; fakat tüm hastalarda WBC sayısı, kemik iliği remisyonuna kadar azalmış veya normale dönmüştür ve sitotoksik kemoterapi veya lökoferez gerekmemiştir.

Bu tıbbi ürün her 10 ml'de 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez" kabul edilmektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

LEUSENOX ve diğer terapötik tıbbi ürünler arasında yürütülen farmakokinetik etkileşim üzerine resmi bir değerlendirme yoktur. LEUSENOX ile tedavi sırasında QT/QTc uzaması beklenmektedir ayrıca torsade de pointes ve tam kalp bloğu bildirilmiştir. Diüretikler ve amfoterisin B gibi hipokalemi veya hipomagnezemiye neden olduğu bilinen tıbbi ürünleri almış veya almakta olan hastalar, daha fazla torsade de pointes riski altındadır. Makrolit antibiyotikleri, antipsikotik tiyoridazin veya hipokalemi ya da hipomagnezemiye neden olduğu bilinen tıbbi ürünler gibi QT/QTc aralığını uzattığı bilinen diğer tıbbi ürünler ile LEUSENOX birlikte kullanıldığında dikkat edilmesi önerilmektedir. QT uzatan tıbbi ajanlar hakkındaki ek bilgi, bölüm 4.4.'te verilmektedir. Diğer antilösemik tıbbi ürünlerin etkinliği üzerine, LEUSENOX'un etkisi bilinmemektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan hem erkekler hem de kadınlar, LEUSENOX ile tedavi boyunca etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvan çalışmalarında, arsenik trioksidin embriyotoksik ve teratojenik olduğu gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). LEUSENOX kullanan hamile kadınlarda çalışmalar yapılmamıştır. Eğer 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'dan dolayı ciddi yan etki potansiyeli nedeniyle, uygulama öncesinde ve uygulama boyunca emzirme kesilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

LEUSENOX ile yürütülen, klinik veya klinik olmayan fertilite çalışmaları bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisine yönelik çalışma yapılmamıştır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda hastaların %37'sinde, CTC derecesi 3 ve 4 olan ilgili advers reaksiyonlar oluşmuştur. En sık bildirilen reaksiyonlar; hiperglisemi, hipokalemi, nötropeni ve alanin amino transferaz (ALT)'da artıştır. Hematolojik değerlendirmelerde belirtildiği üzere, APL hastalarının %50'sinde lökositoz oluşmuştur.

Ciddi advers reaksiyonlar yaygın (%1-10) olup, bu popülasyon için beklenmedik bir durum değildir. Arsenik trioksit ile ilişkili bu advers reaksiyonlar arasında şunlar bulunmaktadır: APL farklılaşma sendromu (3), lökositoz (3), uzamış QT aralığı (4, 1 tanesi torsad de pointes'li), atriyal fibrilasyon/ atriyal flutter (1), hiperglisemi (2) ve hemoraji, enfeksiyonlar, ağrı, diyare, bulantı ile ilişkili bir çeşit ciddi advers reaksiyonlar.

Genelde, tedaviye bağı olarak meydana gelen advers reaksiyonlar zamanla azalma eğilimindedirler; bu, altta yatan hastalığın düzelmesiyle ilişkili olabilir. Hastalar konsolidasyon ve idame tedavisinde, indüksiyondakine nazaran, daha az toksisite ile tolere etme eğilimindedirler. Bu, muhtemelen, tedavi kürünün başlangıcında kontrol edilemeyen hastalık sürecinin yan etkilerinin ve semptomlar ile ölümü kontrol etmek için gerekli çok sayıda ilacın birlikte kullanımının çelişmesine bağlıdır.

Aşağıdaki istenmeyen etkiler, klinik çalışmalarda ve/veya pazarlama sonrası deneyimde belirlenmiştir. İstenmeyen etkiler, sistem organ ve sıklığı terim sistemi olan MedDRA ile ve reflakter/relapslı APL'si olan 52 hastada arsenik trioksit klinik çalışmaları boyunca elde edilen sıklıklara göre aşağıda listelenmiştir. Sıklıklar şuna göre tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ 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.

	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
Hipokalemi	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
Baş ağrısı	Çok yaygın	Bilinmiyor
Konvülsiyon	Yaygın	Bilinmiyor
Göz hastalıkları		
Bulanık görme	Yaygın	Bilinmiyor
Kardiyak hastalıklar		
Taşikardi	Çok yaygın	Yaygın
Perikardiyal efüzyon	Yaygın	Yaygın
Ventriküler ekstrasistol	Yaygın	Bilinmiyor
Kalp yetmezliği	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Ventriküler taşikardi	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Vasküler hastalıklar		
Vaskülit	Yaygın	Yaygın
Hipotansiyon	Yaygın	Bilinmiyor

	Tüm dereceler	Derece≥3
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		
Diferansiyasyon sendromu	Çok yaygın	Çok yaygın
Dispne	Çok yaygın	Yaygın
Hipoksi	Yaygın	Yaygın
Plevral efüzyon	Yaygın	Yaygın
Plöritik ağrı	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 ağrı	Yaygın	Yaygın
Deri ve deri altı doku hastalıkları		
Prürit (kaşıntı)	Çok yaygın	Bilinmiyor
Kızarıklık	Çok yaygın	Bilinmiyor
Eritem	Yaygın	Yaygın
Yüzde ödem	Yaygın	Bilinmiyor
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		
Miyalji	Çok yaygın	Yaygın
Artralji	Yaygın	Yaygın
Kemik ağrısı	Yaygın	Yaygın
Böbrek ve idrar hastalıkları		
Böbrek yetmezliği	Yaygın	Bilinmiyor
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		
Pireksi (ateş)	Çok yaygın	Yaygın
Ağrı	Çok yaygın	Yaygın
Yorgunluk	Çok yaygın	Bilinmiyor
Ödem	Çok yaygın	Bilinmiyor
Göğüs ağrısı	Yaygın	Yaygın
Titreme	Yaygın	Bilinmiyor
Araştırmalar		
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 artış	Yaygın	Bilinmiyor
Artmış gama-glutamiltransferaz (GGT)*	Bilinmiyor*	Bilinmiyor*

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

Arsenik trioksit tedavisi sırasında APL çalışmalarındaki 52 hastanın 14'ünde, lökositozlu veya lökositoz olmadan; ateş, dispne, kilo alma, pulmoner infiltrat ve plevral ya da perikardiyal efüzyonlarla karakterize APL farklılaşma sendromunun bir veya daha fazla semptomu vardı (Bkz. Bölüm 4.4). İndüksiyon sırasında 27 hastada lökositoz (WBC $\geq 10 \times 10^3/\text{mcl}$) vardı ve bunlardan 4'ünün değeri 100,000/mcl'nin üzerindeydi. Çalışmada başlangıç beyaz kan hücre sayısı (WBC), lökositoz gelişimi ile ilişkili değildi ve konsolidasyon tedavisi sırasında WBC sayısı indüksiyondaki kadar yüksek değildi. Bu çalışmalarda, lökositoz kemoterapötik tıbbi ürünler ile tedavi edilmedi. 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 bağlı olan serebral infarktten ölmüştür. Sadece seçilen vakalarda müdahale edilerek, yaklaşımın gözlem şeklinde olması önerilmektedir.

Hemoraji ile ilgili Dissemine (Yaygın) İntravasküler Koagülasyon (DIC) nedeniyle pivotal çalışmalardaki mortalite çok yaygın ($> \% 10$) olup; literatürde bildirilen erken ölümle örtüşmektedir.

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 aralığı uzaması olanlar, konjestif kalp yetmezliği, potasyum atıcı diüretiklerin kullanılması veya hipokalemi ya da hipomagnezemiye neden olan diğer koşullar ile ilişkilidir. Relapslı 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 gelişmiştir. QT uzamasına dair başka kanıt olmasa da, bu kişi konsolidasyona tabi tutulmuştur.

Parestezi/disestazi ile karakterize olan periferik nöropati yaygındır ve ortamdaki arseniğin iyi bilinen bir etkisidir. Sadece iki hasta bu yan etkiden dolayı tedaviyi bırakmış ve bunlardan biri, bir sonraki protokolda, ilave arsenik trioksit almaya devam etmiştir. Hastaların %44'ü nöropati ile ilişkilendirilebilen semptomlar geliştirmiştir; bunların çoğu, hafif-orta dereceli ve arsenik trioksit tedavisinin kesilmesine bağlı olarak geri-dönüşümlü olmuştur.

Pazarlama sonrası deneyimlerde; APL'den başka, arsenik trioksit ile malignitelerin tedavisinde retinoik asit sendromu gibi bir farklılaşma sendromu bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmeleri 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 aşımı ve tedavisi

Eğer ciddi akut arsenik toksisitesini akla getiren semptomlar (ör. konvülsiyonlar, kas zayıflığı ve konfüzyon) görülüyorsa; LEUSENOX hemen kesilmeli ve günde 1 g veya daha az (≤ 1 g) olan günlük dozdaki penisilamin ile şelat oluşturucu tedavi düşünülebilir. Penisilamin ile tedavi süresi, üriner arsenik laboratuvar değerleri göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. 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 düşünülebilir. Daha sonra, günde ≤ 1 g olmak üzere, günlük dozda penisilamin verilebilir. Koagülopati varlığında, 5 gün boyunca her 8 saatte bir 350 mg/m² veya 10 mg/kg şelat oluşturucu ajan Dimerkaptosüksinik Asit Succimer (DCI)'nin oral olarak uygulanması ve sonra 2 hafta boyunca her 12 saatte bir uygulanması önerilir.

Şiddetli akut arsenik doz aşımı 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 değişikliklere 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 çalışmalar: arsenik trioksit; karşılaştırmalı olmayan, tek-kollu, açık etiketli iki çalışmada, öncesinde antrasiklin ve retinoid rejimi ile tedavi gören 52 APL’li hastada araştırılmıştır. Biri tek araştırmacı ile yapılan klinik çalışmada (n=12) ve diğeri ise çok merkezli,9-merkezli çalışmaydı (n=40). İlk çalışmada hastalar, arsenik trioksit’den ortalama 0.16 mg/kg/gün dozda (0.06-0.20 mg/kg/gün aralığında) alırken; çok merkezli çalışmadaki hastalar, 0.15 mg/kg/gün’lük sabit dozda almışlardır. Arsenik trioksit; maksimum 60 gün olmak üzere, kemik iliği lösemik hücrelerden arınıncaya kadar, 1-2 saat üzerinde intravenöz olarak uygulanmıştır. Tam remisyonu olan hastalar, 5 haftalık döngü üzerinden 25 ilave doz için, arsenik trioksit ile konsolidasyon tedavisi almışlardır. Konsolidasyon tedavisi; tek merkezli çalışmada indüksiyondan 6 hafta (3-8 hafta aralığında) sonra, çok merkezli çalışmada ise 4 hafta (3-6 hafta aralığında) sonra başlamıştır. Tam remisyon (CR); kemik iliğinde görülebilir, lösemik hücrelerin yokluğu ve platelet ile beyaz kan hücrelerinin periferal iyileşme olarak tanımlanır.

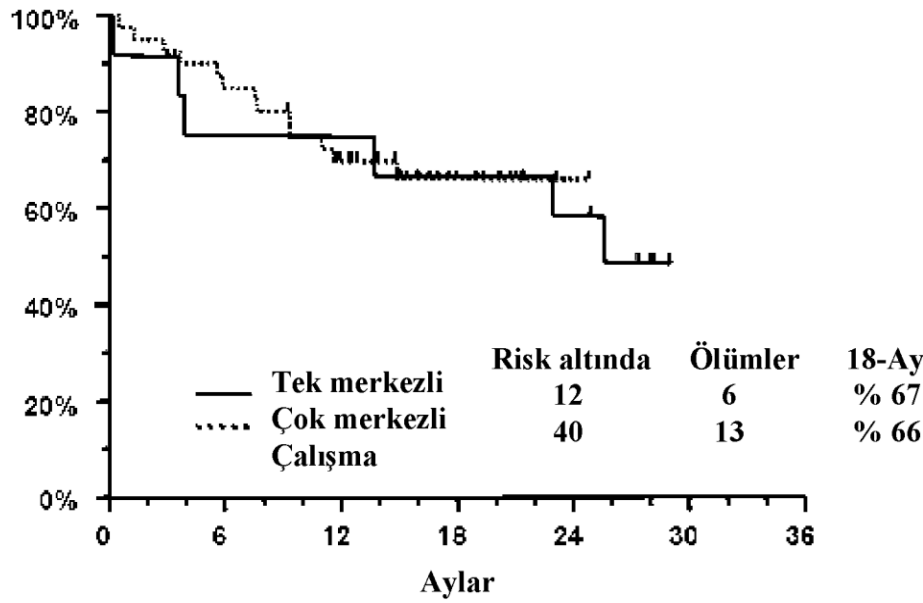
Tek merkezli çalışmadaki hastalarda 1-6 ön tedavi rejimini takiben relaps oluşurken, 2 hastada da kök hücre transplantasyonunu takiben relaps oluşmuştur. Çok merkezli çalışmadaki hastalarda; 1-4 ön tedavi rejimini takiben relapslar olmuştur ve 5 hastada ise kök hücre transplantasyonunu takiben relapslar vardır. Tek merkezli çalışmada ortalama yaş 33 yıldır (yaş aralığı: 9-75). Çok merkezli çalışmada ortalama yaş 40 yıldır (yaş aralığı:5-73).

Sonuçlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

	Tek merkezli çalışma N=12	Çok merkezli çalışma 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 iliği remisyona kadar süre (Ortanca)	32 gün	35 gün
Tam resmiyona kadar süre (Ortanca)	54 gün	59 gün
18 aylık hayatta kalma	% 67	% 66

Tek merkezli çalışma 2 pediyatrik hasta (< 18 yaş) içermektedir ve her ikisinde de tam remisyona sağlanmıştır. Çok merkezli çalışma 5 pediyatrik hasta (<18 yaş) içermektedir ve 3'ünde tam remisyona 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 trioksit'i tamamladıktan sonra kök hücre transplantasyonu almıştır. Kaplan-Meier ortalama tam remisyona süresi; tek merkezli çalışma için 14 aydır ve çok merkezli çalışma 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 çalışma için 18 aylık sağkalımın Kaplan-Meier değerlendirmesi aşağıda gösterilmiştir.



Normal bir genotipe dönüşmesinin sitogenetik doğrulaması ve PML/RAR α 'nın normale dönüşümünün Ters Transkriptaz – Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) tespiti aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Arsenik trioksit tedavisi sonrası sitogenetik:

	Tek Merkezli Pilot Çalışması Tam remisyon ile N=11	Çok Merkezli Çalışma Tam remisyon ile N=34
Konvansiyonel sitogenetik [t(15;17)]		
Yok	8 (% 73)	31 (% 91)
Mevcut	1 (% 9)	% 0
Değerlendirilebilir değil	2 (% 18)	3 (% 9)
PML/RAR α için RT-PCR		
Negatif	8 (% 73)	27 (% 79)
Pozitif	3 (% 27)	4 (% 12)
Değerlendirilebilir değil	0	3 (% 9)

Yanıtlar; 6-75 yaş aralığındaki, test edilen tüm yaş gruplarında izlendi. Yanıt oranı, her iki cinsiyet için de benzerdi. t(11; 17) ve t(5; 17) kromozomal translokasyon içeren varyant APL üzerine arsenik trioksit'in etkileri ile ilgili deneyim elde edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklardaki deneyim sınırlıdır. 0.15 mg/kg/gün'lük tavsiye edilen dozda arsenik trioksit ile tedavi edilen 18 yaş altındaki (5-16 yaş aralığındaki) 7 hastanın 5'i tam bir yanıtı ulaşmıştır (bkz. Bölüm 4.2)

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

Arsenik trioksitin inorganik, liyofilize formu; çözelti içerisine konulduğunda, hızlıca hidrolize ürün olan arsenöz aside (As^{III}) dönüşür. As^{III}, arsenik trioksitin farmakolojik olarak aktif olan şeklidir.

Dağılım:

İhmal edilebilir düzeyde proteinlere bağlanmasıyla dokular içerisinde belirgin bir şekilde dağılım gösterdiği için As^{III}'ün dağılım hacmi (V_d) büyüktür (>400 L). V_d aynı zamanda ağırlığa da bağlı olup, vücut ağırlığının artmasıyla artar. Toplam arsenik başlıca karaciğerde, böbrekte, kalpte ve daha az olarak da akciğer, saç ve tırnaklarda birikmektedir.

Biyotransformasyon:

Arsenik trioksitin metabolizması; başlıca karaciğerde, 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 aracılığıyla oksidatif metilasyonu kapsamaktadır. Beş değerlikli (pentavalent) metabolitler olan MMA^V ve DMA^V nin, plazmada ortaya çıkması yavaştır (Arsenik trioksitin ilk uygulandıktan yaklaşık 10-24 saat sonra). Ancak, uzun olan yarılanma ömürleri dolayısıyla; birikme, (As^{III})'ün yaptığına kıyasla, multiple dozlamaya daha çok bağlıdır. Bu metabolitlerin birikme (akümülyasyon) derecesi, dozlama rejimine bağlıdır. Tek doz uygulama ile karşılaştırıldığında, multiple dozlamadan sonraki birikme yaklaşık 1.4 ila 8 katı kadardır. As^V , plazma içerisinde nispeten düşük seviyelerde bulunur.

İnsan karaciğer mikrozomları ile yapılan in vitro enzimatik çalışmalar; 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11 gibi başlıca sitokrom P450 enzimlerinin substratları üzerine, arsenik trioksitin inhibitör aktivitesinin bulunmadığını göstermiştir. P450 enzimlerinin substratları olan ilaçların arsenik trioksit ile etkileşmesi beklenmemektedir.

Eliminasyon:

Uygulanan arsenik trioksit dozunun yaklaşık olarak %15'i, değişmeyen As^{III} olarak idrar ile birlikte atılmaktadır. As^{III} 'ün metillenmiş metabolitleri (MMA^V ve DMA^V), başlıca idrar ile atılmaktadır. As^{III} 'ün plazma konsantrasyonu, 10-14 saatlik ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü ile bifazik şekilde pik plazma konsantrasyonunun altına düşer. 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, çalışılan doz aralığında uygulanan doza veya kişinin ağırlığına bağlı değildir. MMA^V ve DMA^V metabolitlerinin tahmin edilen ortalama terminal eliminasyon yarı ömürleri sırayla; 32 saat ve 70 saattir.

Böbrek Yetmezliği:

Hafif derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 50-80 ml/dk) veya orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 30-49 mL/dk) olan hastalarda, As^{III} 'ün plazma klerensi değişmemiştir. Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 30 mL/dk'dan daha az) olan hastalarda As^{III} 'ün plazma klerensi, normal böbrek fonksiyonu olan hastalar ile kıyaslandığında %40 daha azdır (Bkz. Bölüm 4.4).

MMA^V ve DMA^V'ye sistemik maruziyet, böbrek yetmezliği olan hastalarda daha fazla olma eğilimindedir. Bunun klinik açıdan önemi bilinmemektedir; ancak artmış bir toksisite görülmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği olan hepatoselüler karsinomalı hastalardan elde edilen farmakokinetik veri, haftada iki kez yapılan infüzyonları takiben As^{III} veya As^V'ün birikmediğini göstermiştir. AUC normalize edilmiş doz (her mg doz başına) aracılığıyla belirlenene göre karaciğer fonksiyon seviyesinin azalması ile, As^{III}, As^V, MMA^V veya DMA^V'ye sistemik maruziyette artışa karşı belirgin bir eğilim elde edilmemiştir.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

7-32 mg aralığındaki (0.15 mg/kg olarak uygulanan) toplam tek dozda, sistemik maruziyet (AUC) doğrusal olarak görünmektedir. As^{III}'ün pik plazma konsantrasyonunda bifazik şekilde azalma ve daha yavaş bir terminal eliminasyon fazını takiben hızlı bir başlangıç 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 kıyaslandığında, yaklaşık 2 kat As^{III} biriktiği gözlenmiştir. Bu birikme, tek doz sonuçlarına göre beklenenden biraz daha çoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvanlardaki arsenik trioksidin limitli sayıdaki üreme toksisite çalışması, önerilen klinik dozun 1-10 katı uygulandığında (mg/m²), embriyotoksisite ve teratojenite (nöral tüp defektleri, anoftalmi ve mikroftalmi) göstermektedir. Arsenik trioksit ile fertilité çalışmaları yürütülmemiştir. Arsenik bileşikleri, in vivo ve in vitro olarak memeli hücrelerin morfolojik transformasyonlarını ve kromozomal bozuklukları indükler. Resmi bir arsenik trioksit karsinogenesis çalışması yapılmamıştır. Ancak, arsenik trioksit ve diğer inorganik arsenik bileşikleri insan karsinogenleri olarak kabul edilmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum hidroksit

Hidroklorik asit (pH ayarlayıcı olarak)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik alışmaları bulunmadığından; bu tıbbi rn, Bölüm 6.6’da belirtilenler haricinde, diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf mr

24 ay.

25°C’nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. İntrevenz zeltiler içerisinde seyreltikten sonra LEUSENOX, 25°C’nin altındaki oda sıcaklığında 24 saat ve buzdolabında (2-8°C) 48 saat süresince kimyasal ve fiziksel olarak dayanıklıdır. Mikrobiyolojik olarak değerlendirildiğinde, ürün hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmayacaksa, kullanmadan önce geçerli saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır; eğer seyreltme işlemi kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmazsa, normalde 2-8°’de 24 saatten daha uzun olmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C’nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Dondurmayınız.

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

6.5. Ambalajın niteliėi ve içeriėi

Her bir kutuda 10 ml’lik 10 adet ampul (10 ml beyaz OPC’li Tip 1 řeffaf ampul) bulunur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliėi’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliėi’’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 İLAÇ VE KİMYA SANAYİ A.Ş.

Mahmutbey Mah. Kuğu Sk. No.23 Bağcılar/ İstanbul

Telefon: (0212) 410 39 50

Faks: (0 212) 447 61 65

8. RUHSAT NUMARASI

2016/876

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat tarihi: 09.12.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ