

## 1. NAZIV LIJEKA

Arsenov trioksid medac 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži 1 mg arsenovog trioksida.  
Jedna bočica od 10 ml sadrži 10 mg arsenovog trioksida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Sterilna, bistra, bezbojna, vodena otopina bez čestica. pH otopine je 6,0 - 8,0.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Arsenov trioksid medac je indiciran za indukciju remisije i konsolidaciju u odraslih bolesnika s:

- novodijagnosticiranom akutnom promijelocitnom leukemijom (APL) niskog do srednjeg rizika (broj bijelih krvnih stanica  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) u kombinaciji sa sve-*trans*-retinoatnom kiselinom (engl. *all-trans-retinoic acid*, ATRA)
- APL-om koji je u fazi relapsa/refraktan na liječenje (prethodno liječenje trebalo je uključivati retinoatnu kiselinu i kemoterapiju)

a koji su karakterizirani prisutnošću translokacije t(15;17) i/ili prisutnošću gena za promijelocitnu leukemiju/ receptor za retinoatnu kiselinu (PML/RAR $\alpha$ ).

Stopa odgovora drugih podtipova akutne mijelogene leukemije na arsenov trioksid nije proučavana.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Arsenov trioksid medac mora se primijeniti pod nadzorom liječnika koji je iskusan u liječenju akutnih leukemija te se mora pridržavati posebnih postupaka nadzora opisanih u dijelu 4.4.

#### Doziranje

Ista se doza preporučuje za odrasle i starije bolesnike.

#### Novodijagnosticirani APL niskog do srednjeg rizika

##### *Raspored indukcijskog liječenja*

Arsenov trioksid medac mora se primjenjivati intravenski pri dozi od 0,15 mg/kg/dan, svaki dan, sve dok se ne postigne potpuna remisija. Ako se potpuna remisija nije dogodila do 60. dana, doziranje se mora prekinuti.

##### *Raspored konsolidacije*

Arsenov trioksid medac mora se primjenjivati intravenski pri dozi od 0,15 mg/kg/dan, 5 dana u tjednu. Liječenje je potrebno nastaviti tijekom 4 tjedna nakon čega slijedi 4 tjedna pauze, što se ponavlja kroz ukupno 4 ciklusa.

#### APL koji je u fazi relapsa/refraktan na liječenje

### *Raspored indukcijskog liječenja*

Arsenov trioksid medac mora se primjenjivati intravenski pri fiksnoj dozi od 0,15 mg/kg/dan, svaki dan, sve dok se ne postigne potpuna remisija (manje od 5% blasta prisutnih u stanicama koštane srži bez dokaza leukemičnih stanica). Ako se potpuna remisija nije dogodila do 50. dana, doziranje se mora prekinuti.

### *Raspored konsolidacije*

Liječenje konsolidacijom mora početi 3 do 4 tjedna nakon dovršetka indukcijske terapije. Arsenov trioksid medac primjenjuje se intravenski pri dozi od 0,15 mg/kg/dan koja se daje 5 dana u tjednu, nakon čega slijedi 2 dana pauze, a cijeli se ciklus ponavlja tijekom 5 tjedana i sveukupno obuhvaća 25 doza.

### Odgoda doze, izmjena i ponovni početak terapije

Liječenje lijekom Arsenov trioksid medac mora se privremeno prekinuti prije planiranog kraja terapije u bilo kojem trenutku ako se primijeti toksičnost 3. stupnja ili veća prema Zajedničkim kriterijima toksičnosti američkog Nacionalnog instituta za rak te procijeni da su toksični učinci možda povezani s liječenjem lijekom Arsenov trioksid medac. Bolesnici koji osjete takve reakcije koje se smatraju povezanim s lijekom Arsenov trioksid medac moraju nastaviti liječenje samo nakon rješavanja toksičnih događaja ili nakon oporavka na početno stanje abnormalnosti koje je uzrokovalo prekid liječenja. U takvim se slučajevima liječenje mora nastaviti s 50% prethodne dnevne doze. Ako se toksični događaj ne pojavi unutar 7 dana od ponovnog početka liječenja pri smanjenoj dozi, dnevna doza može se ponovno povećati na 100% početne doze. Bolesnici koji iskuse povratne reakcije toksičnosti moraju prekinuti liječenje. Za elektrokardiogram (EKG), poremećaje elektrolita i hepatotoksičnost vidjeti dio 4.4.

### Posebne populacije

#### *Oštećenje jetre*

S obzirom da ni za jednu skupinu s oštećenjem jetre nema dostupnih podataka, a hepatotoksični učinci se mogu pojaviti tijekom liječenja lijekom Arsenov trioksid medac, potreban je oprez kod primjene lijeka Arsenov trioksid medac u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.4 i 4.8).

#### *Oštećenje bubrega*

S obzirom da ni za jednu skupinu s oštećenjem bubrega nema dostupnih podataka, potreban je oprez kod primjene lijeka Arsenov trioksid medac u bolesnika s oštećenjem bubrega.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Arsenov trioksid medac u djece u dobi do 17 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci za djecu u dobi od 5 do 16 godina opisani su u dijelu 5.1, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju. Nema dostupnih podataka o primjeni u djece mlađe od 5 godina.

### Način primjene

Arsenov trioksid medac mora se primjenjivati intravenski tijekom 1-2 sata. Trajanje infuzije može se produljiti do 4 sata ako se primijete vazomotoričke reakcije. Središnji venski kateter nije potreban. Bolesnike se mora hospitalizirati na početku liječenja zbog simptoma bolesti te osigurati odgovarajući nadzor.

### *Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka*

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Klinički nestabilni bolesnici s APL-om su posebice ugroženi te će zahtijevati češći nadzor razina elektrolita i glikemije kao i češće hematološke pretrage, jetrene probe te testiranja parametara koagulacije i bubrega.

#### Sindrom aktivacije leukocita (sindrom diferencijacije APL-a)

U 27% bolesnika s APL-om koji je u fazi relapsa/refraktan na liječenje i koji su liječeni arsenovim trioksidom pojavili su se simptomi slični sindromu zvanom sindrom retinoatne kiseline u akutnoj promijelocitnoj leukemiji (RA-APL) ili sindrom diferencijacije APL-a, koji karakteriziraju vrućica, dispneja, porast tjelesne težine, plućni infiltrati i pleuralni ili perikardijalni izljevi s leukocitozom ili bez nje. Taj sindrom može biti smrtonosan. U bolesnika s novodijagnosticiranim APL-om liječenih arsenovim trioksidom i ATRA-om, sindrom diferencijacije APL-a primijećen je u njih 19%, uključujući 5 teških slučajeva. Na prve znakove koji bi mogli ukazivati na sindrom (neobjašnjiva vrućica, dispneja i/ili porast tjelesne težine, abnormalni nalazi auskultacije prsnog koša ili radiografske abnormalnosti), mora se privremeno prekinuti liječenje lijekom Arsenov trioksid medac i mora se odmah započeti s visokim dozama steroida (deksametazon 10 mg intravenski dvaput na dan) neovisno o broju leukocita, i nastaviti s liječenjem najmanje 3 dana ili dulje sve dok se simptomi i znakovi ne povuku. Ako je klinički opravdano/potrebno, također se preporučuje istodobna terapija diureticima. Većina bolesnika ne zahtijeva trajan prekid liječenja lijekom Arsenov trioksid medac tijekom liječenja sindroma diferencijacije APL-a. Čim se znakovi i simptomi povuku, liječenje lijekom Arsenov trioksid medac može se nastaviti pri 50% prethodne doze tijekom prvih 7 dana. Nakon toga, u odsutnosti pogoršanja prethodne toksičnosti, liječenje lijekom Arsenov trioksid medac može se nastaviti u punoj dozi. U slučaju ponovne pojave simptoma potrebno je sniziti Arsenov trioksid medac na prethodnu dozu. Radi sprječavanja razvoja sindroma diferencijacije APL-a tijekom indukcijskog liječenja, može se primjenjivati prednizon (0,5 mg/kg tjelesne težine na dan tijekom indukcijskog liječenja) od 1. dana primjene lijeka Arsenov trioksid medac do kraja indukcijske terapije u bolesnika s APL-om. Preporučuje se da se kemoterapija ne dodaje liječenju steroidima jer nema iskustva s primjenom i steroida i kemoterapije tijekom liječenja sindroma aktivacije leukocita izazvanog lijekom Arsenov trioksid medac. Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet ukazuje na to da se sličan sindrom može javiti u bolesnika s drukčijim vrstama maligne bolesti. Nadzor i liječenje ovih bolesnika mora biti kako je to prethodno opisano.

#### Odstupanja EKG-a

Arsenov trioksid može uzrokovati produljenje QT intervala te potpuni atrioventrikularni blok. Produljenje QT intervala može uzrokovati ventrikularnu aritmiju tipa torsade de pointes koja može biti smrtonosna. Prethodno liječenje antraciklinima može povećati rizik od produljenja QT intervala. Rizik od torsade de pointes povezan je sa stupnjem produljenja QT intervala, istodobnom primjenom lijekova koji produljuju QT interval (poput antiaritmika klase Ia i III (primjerice, kinidina, amiodarona, sotalola, dofetilida), antipsihotika (primjerice, tioridazina), antidepresiva (primjerice, amitriptilina), nekih makrolida (primjerice, eritromicina), nekih antihistaminika (primjerice, terfenadina i astemizola), nekih kinolonskih antibiotika (primjerice, sparfloksacina) i drugih pojedinačnih lijekova za koje je poznato da produljuju QT interval (primjerice, cisaprid)), anamnezom torsade de pointes, već postojećim produljenjem QT intervala, kongestivnim zatajenjem srca, primjenom diuretika koji troše kalij, amfotericina B ili s drugim stanjima koja rezultiraju hipokalemijom ili hipomagnezijemijom. U kliničkim ispitivanjima bolesti u fazi relapsa/refraktorne na liječenje, 40% bolesnika liječenih arsenovim trioksidom iskusilo je najmanje jedan korigirani produžetak QT (QTc) intervala veći od 500 ms. Produljenje QTc primijećeno je između 1. i 5. tjedna nakon infuzije arsenovog trioksida, a potom se vratilo na početnu vrijednost do kraja 8. tjedna nakon infuzije arsenovog trioksida. Jedan je bolesnik (koji je primao više lijekova istodobno, uključujući i amfotericin B) imao asimptomatsku torsade de pointes tijekom indukcijske terapije arsenovim

trioksidom za relaps APL-a. Među bolesnicima s novodijagnosticiranim APL-om, njih 15,6% pokazalo je produljenje QTc intervala uz arsenov trioksid u kombinaciji s ATRA-om (vidjeti dio 4.8). U jednog novodijagnosticiranog bolesnika induksijsko je liječenje bilo prekinuto zbog jako produljenog QTc intervala i poremećaja elektrolita 3. dana induksijskog liječenja.

#### Preporuke za praćenje EKG-a i nadzor nad elektrolitima

Prije početka liječenja lijekom Arsenov trioksid medac mora se snimiti 12-kanalni EKG i odrediti elektrolite u serumu (kalij, kalcij i magnezij) te kreatinin; postojeće abnormalnosti u elektrolitima moraju se korigirati i, ako je moguće, prekinuti primjenu lijekova za koje se zna da produljuju QT interval. Bolesnike koji su pod rizikom od produljenja QTc intervala ili od torsade de pointes mora se nadzirati neprekidnim praćenjem kardiološkog statusa (EKG). Za QTc intervale veće od 500 ms treba moraju se dovršiti korektivne mjere te ponovno ispitati QTc serijskim EKG-ovima te se, ako je dostupan, može potražiti savjet specijalista prije razmatranja liječenja lijekom Arsenov trioksid medac. Tijekom liječenja lijekom Arsenov trioksid medac moraju se držati koncentracije kalija iznad 4 mEq/l, a magnezija iznad 1,8 mg/dl. Bolesnici koji postignu apsolutnu vrijednost QT intervala > 500 ms moraju se ponovno podvrgnuti pregledu te je potrebno hitno djelovati kako bi se korigirali istodobni čimbenici rizika, ako postoje, te je potrebno razmotriti omjer rizika/dobrobiti nastavka liječenja naspram prekida terapijom lijekom Arsenov trioksid medac. U slučaju sinkope, brzih ili nepravilnih srčanih otkucaja bolesnika se mora hospitalizirati i neprekidno nadzirati, te odrediti razinu elektrolita u serumu, a liječenje lijekom Arsenov trioksid medac privremeno prekinuti sve dok se QTc interval ne vrati na vrijednost ispod 460 ms, abnormalne razine elektrolita ne korigiraju, a sinkopa i nepravilni srčani otkucaji ne prestanu. Nakon oporavka, potrebno je nastaviti s liječenjem pri 50% prethodne dnevne doze. Ako ne nastupi produljenje QTc intervala unutar 7 dana od ponovnog početka liječenja pri smanjenoj dozi, liječenje lijekom Arsenov trioksid medac može se nastaviti u dozi od 0,11 mg/kg tjelesne težine na dan tijekom drugog tjedna. Dnevna doza može se ponovno povisiti na 100% prvobitne doze ako ne nastupi produljenje. Nema podataka o učinku arsenovog trioksida na interval QTc tijekom infuzije. EKG se mora snimiti dvaput tjedno te češće za klinički nestabilne bolesnike tijekom indukcije i konsolidacije.

#### Hepatotoksičnost (3. stupnja ili veća)

Među novodijagnosticiranim bolesnicima s APL-om niskog do srednjeg rizika, njih 63,2% razvilo je 3. ili 4. stupanj hepatotoksičnih učinaka tijekom induksijskog ili konsolidacijskog liječenja arsenovim trioksidom u kombinaciji s ATRA-om (vidjeti dio 4.8). Međutim, toksični učinci povukli su se pri privremenom prekidu liječenja arsenovim trioksidom, lijekom ATRA ili obama lijekovima. Liječenje lijekom Arsenov trioksid medac mora se prekinuti prije planiranog kraja terapije u bilo kojem trenutku ako se primijeti hepatotoksičnost 3. stupnja ili veća prema Zajedničkim kriterijima toksičnosti američkog Nacionalnog instituta za rak. Čim se vrijednosti bilirubina i/ili SGOT-a i/ili alkalne fosfataze smanje ispod 4-struke vrijednosti gornje granice normale, liječenje lijekom Arsenov trioksid medac potrebno je nastaviti s 50% prethodne doze tijekom prvih 7 dana. Nakon toga, u odsutnosti pogoršanja prethodne toksičnosti, potrebno je nastaviti liječenje lijekom Arsenov trioksid medac u punoj dozi. U slučaju ponovne pojave hepatotoksičnosti liječenje lijekom Arsenov trioksid medac mora se trajno prekinuti.

#### Odgoda i prilagodba doze

Liječenje lijekom Arsenov trioksid medac mora se privremeno prekinuti prije planiranog kraja terapije u bilo kojem trenutku ako se primijeti toksičnost 3. stupnja ili veća prema Zajedničkim kriterijima toksičnosti američkog Nacionalnog instituta za rak te procijeni da su toksični učinci možda povezani s liječenjem lijekom Arsenov trioksid medac (vidjeti dio 4.2).

#### Laboratorijske pretrage

Moraju se nadzirati bolesnikove razine elektrolita i glikemije kao i hematološki, renalni, jetreni i koagulacijski parametri najmanje dvaput tjedno, a češće za klinički nestabilne bolesnike tijekom faze indukcije te najmanje jednom tjedno tijekom faze konsolidacije.

## Oštećenje bubrega

S obzirom da ni za jednu skupinu s oštećenjem bubrega nema dostupnih podataka, potreban je oprez kod primjene lijeka Arsenov trioksid medac u bolesnika s oštećenjem bubrega. Iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega nedovoljno je za određivanje je li potrebna prilagodba doze. Primjena lijeka Arsenov trioksid medac u bolesnika na dijalizi nije proučavana.

## Oštećenje jetre

S obzirom da ni za jednu skupinu s oštećenjem jetre nema dostupnih podataka, a hepatotoksični učinci se mogu pojaviti tijekom liječenja arsenovim trioksidom, potreban je oprez kod primjene lijeka Arsenov trioksid medac u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.4 o hepatotoksičnosti i dio 4.8). Iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem jetre nedovoljno je za određivanje je li potrebna prilagodba doze.

## Starije osobe

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni lijeka Arsenov trioksid medac u starije populacije. U ovih je bolesnika potreban oprez.

## Hiperleukocitoza

Liječenje arsenovim trioksidom povezano je razvojem hiperleukocitoze ( $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) u nekih bolesnika s APL-om koji je u fazi relapsa/refraktan na liječenje. Nije se činilo da postoji veza između početnih vrijednosti leukocita i razvoja leukocitoza niti se pojavila korelacija između početnih i vršnih vrijednosti leukocita. Hiperleukocitoza nikad nije bila liječena dodatnom kemoterapijom te se povukla pri nastavku liječenja arsenovim trioksidom. Vrijednosti leukocita tijekom konsolidacije nisu bile tako visoke kao što su bile tijekom indukcijskog liječenja i iznosile su  $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ , osim u jednog bolesnika koji je imao broj leukocita  $22 \times 10^3/\mu\text{l}$  tijekom konsolidacije. Dvadeset bolesnika s APL-om koji je u fazi relapsa/refraktan na liječenje (50%), imalo je leukocitozu; međutim, kod svih tih bolesnika broj leukocita bio je u padu ili se normalizirao do vremena remisije koštane srži pa citotoksična terapija ili leukofereza nije bila potrebna. U novodijagnosticiranih bolesnika s APL-om niskog do srednjeg rizika razvila se leukocitoza tijekom indukcijske terapije u 35 od 74 (47%) bolesnika (vidjeti dio 4.8). Međutim, svi su slučajevi uspješno liječeni terapijom hidroksiurejom.

U bolesnika s novodijagnosticiranim APL-om i APL-om koji je u fazi relapsa/refraktan na liječenje, a koji su razvili trajnu leukocitozu nakon započinjanja terapije potrebno je primijeniti hidroksiureju. Potrebno je nastaviti s primjenom hidroksiureje pri danoj dozi radi održanja broja bijelih krvnih stanica na  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$  i naknadno je postupno sniziti.

Tablica 1 Preporuka za započinjanje liječenja hidroksiurejom

broj bijelih krvnih stanica	hidroksiureja
10–50 x 10 <sup>3</sup> /μl	500 mg četiri puta na dan
> 50 x 10 <sup>3</sup> /μl	1000 mg četiri puta na dan

## Razvoj drugih primarnih malignih bolesti

Djelatna tvar lijeka Arsenov trioksid medac, arsenov trioksid, kancerogen je za ljude. Nadzirite bolesnike zbog mogućeg razvoja druge primarne maligne bolesti.

## Encefalopatija

Uz liječenje arsenovim trioksidom zabilježeni su slučajevi encefalopatije. U bolesnika s manjkom vitamina B1 zabilježena je Wernickeova encefalopatija nakon liječenja arsenovim trioksidom. Bolesnike pod rizikom od manjka vitamina B1 mora se pažljivo pratiti nakon početka primjene

arsenovog trioksida zbog eventualnih znakova i simptoma encefalopatije. U nekih je slučajeva nastupilo poboljšanje s nadoknadom vitamina B1.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena službena ispitivanja farmakokinetičkih interakcija između lijeka Arsenov trioksid medac i drugih lijekova.

#### Lijekovi za koje je poznato da uzrokuju produljenje QT/QTc intervala, hipokalemiju ili hipomagnezijemiju

Produljenje intervala QT/QTc očekuje se tijekom liječenja arsenovim trioksidom, a prijavljeni su i torsade de pointes te potpuni srčani blok. Bolesnici koji primaju, ili koji su primali, lijekove za koje se zna da uzrokuju hipokalemiju ili hipomagnezijemiju, poput diuretika ili amfotericina B, mogu biti pod većim rizikom od torsade de pointes. Preporučuje se oprez kad se Arsenov trioksid medac primjenjuje istodobno s drugim lijekovima za koje se zna da uzrokuju produljenje QT/QTc intervala poput makrolidnih antibiotika i antipsihotika tioridazina ili lijekovima za koje se zna da uzrokuju hipokalemiju ili hipomagnezijemiju. Dodatne informacije o lijekovima koji produljuju QT interval nalaze se u dijelu 4.4.

#### Lijekovi za koje je poznato da imaju hepatotoksične učinke

Tijekom liječenja arsenovim trioksidom mogu se pojaviti hepatotoksični učinci; potreban je oprez kada se Arsenov trioksid medac primjenjuje istodobno s drugim lijekovima za koje je poznato da imaju hepatotoksične učinke (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

#### Drugi lijekovi protiv leukemije

Utjecaj lijeka Arsenov trioksid medac na djelotvornost drugih lijekova protiv leukemije nije poznat.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Kontracepcija u muškaraca i žena

Zbog rizika od genotoksičnosti arsenovih spojeva (vidjeti dio 5.3), žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovite mjere kontracepcije tijekom liječenja lijekom Arsenov trioksid medac i još 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

Muškarci moraju koristiti učinkovite mjere kontracepcije i mora im se savjetovati da ne začinju dijete dok primaju terapiju Arsenov trioksid medac i još 3 mjeseca nakon završetka liječenja.

##### Trudnoća

Arsenov trioksid pokazao se embriotoksičnim i teratogenim u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3). Ispitivanja na trudnicama koje su uzimale Arsenov trioksid medac nisu provedena. Ako se ovaj lijek koristi tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni dok je na terapiji ovim lijekom, mora se obavijestiti bolesnicu o mogućim štetnim učincima lijeka na plod.

##### Dojenje

Arsen se izlučuje u majčino mlijeko. Prije i tijekom primjene lijeka Arsenov trioksid medac te još dva tjedna nakon posljednje doze mora se prekinuti dojenje zbog mogućnosti nastanka ozbiljnih nuspojava u dojene djece.

## Plodnost

Nisu provedena klinička ili neklinička ispitivanja utjecaja lijeka Arsenov trioksid medac na plodnost.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Arsenov trioksid medac ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Povezane nuspojave CTC stupnja 3 ili 4 pojavile su se u 37% ispitanika s APL-om koji je bio u fazi relapsa/refraktan na liječenje u kliničkim ispitivanjima. Najčešće prijavljene nuspojave bile su hiperglikemija, hipokalemija, neutropenija i povećana razina alanin aminotransferaze (ALT). Leukocitoza se pojavila u 50% bolesnika s APL-om koji je bio u fazi relapsa/refraktan na liječenje, kako je to utvrđeno hematološkim pretragama.

Ozbiljne nuspojave bile su česte (1-10%) i nisu bile neočekivane za populaciju u fazi relapsa/refraktornoj na liječenje. Te ozbiljne nuspojave pripisane arsenovom trioksidu uključivale su sindrom diferencijacije APL-a (3), leukocitozu (3), produljeni QT interval (4, 1 s torsade de pointes), fibrilaciju atrijsku/undulaciju atrijsku (1), hiperglikemiju (2) i razne ozbiljne nuspojave povezane s krvarenjem, infekcijama, boli, proljevom, mučninom.

Općenito, štetni događaji koji su nastali tijekom liječenja imali su tendenciju smanjivanja tijekom vremena u bolesnika s APL-om koji je bio u fazi relapsa/refraktan na liječenje, moguće zbog poboljšanja procesa osnovne bolesti. Bolesnici su imali tendenciju toleranciji konsolidacije i terapije održavanja s manje toksičnosti nego u indukciji. To je vjerojatno zato što štetni događaji interferiraju s nekontroliranim procesom bolesti u ranoj fazi liječenja te su potrebni brojni istodobno primijenjeni lijekovi za kontrolu simptoma i morbiditeta.

U multicentričnom ispitivanju neinferiornosti faze 3 u kojem je uspoređena primjena kombinacije ATRA-e i kemoterapije s primjenom kombinacije ATRA-e i arsenovog trioksida u novodijagnosticiranih bolesnika s APL-om niskog do srednjeg rizika (ispitivanje APL0406; vidjeti također dio 5.1), primijećene su ozbiljne nuspojave uključujući hepatotoksičnost, trombocitopeniju, neutropeniju i produljenje QTc intervala.

### Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave prijavljene su u kliničkim ispitivanjima i/ili nakon stavljanja lijeka u promet u novodijagnosticiranih bolesnika i u bolesnika s APL-om koji je bio u fazi relapsa/refraktan na liječenje. Nuspojave su navedene u tablici 2 u nastavku u skladu s MedDRA preporučenim izrazima, prema klasi organskih sustava i učestalosti primijećenoj tijekom liječenja arsenovim trioksidom u kliničkim ispitivanjima na 52 bolesnika s APL-om u refraktornoj fazi/relapsu. Učestalosti se definiraju kao: (vrlo često  $\geq 1/10$ ), (često  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), (manje često  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2

	<b>Svi stupnjevi</b>	<b>Stupnjevi <math>\geq 3</math></b>
<b>Infekcije i infestacije</b>		
herpes zoster	Često	Nepoznato
sepsa	Nepoznato	Nepoznato
pneumonija	Nepoznato	Nepoznato

	Svi stupnjevi	Stupnjevi ≥ 3
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>		
febrilna neutropenija	Često	Često
leukocitoza	Često	Često
neutropenija	Često	Često
pancitopenija	Često	Često
trombocitopenija	Često	Često
anemija	Često	Nepoznato
leukopenija	Nepoznato	Nepoznato
limfopenija	Nepoznato	Nepoznato
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>		
hiperglikemija	Vrlo često	Vrlo često
hipokalijemija	Vrlo često	Vrlo često
hipomagnezijemija	Vrlo često	Često
hipernatrijemija	Često	Često
ketoacidoza	Često	Često
hipomagnezijemija	Često	Nepoznato
dehidracija	Nepoznato	Nepoznato
retencija tekućine	Nepoznato	Nepoznato
<b>Psijatrijski poremećaji</b>		
konfuzno stanje	Nepoznato	Nepoznato
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>		
parestezija	Vrlo često	Često
omaglica	Vrlo često	Nepoznato
glavobolja	Vrlo često	Nepoznato
konvulzija	Često	Nepoznato
encefalopatija, Wernickeova	Nepoznato	Nepoznato
encefalopatija	Nepoznato	Nepoznato
<b>Poremećaji oka</b>		
zamućeni vid	Često	Nepoznato
<b>Srčani poremećaji</b>		
tahikardija	Vrlo često	Često
perikardijalni izljev	Često	Često
ventrikularne ekstrasistole	Često	Nepoznato
zatajenje srca	Nepoznato	Nepoznato
ventrikularna tahikardija	Nepoznato	Nepoznato
<b>Krvožilni poremećaji</b>		
vaskulitis	Često	Često
hipotenzija	Često	Nepoznato
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>		
sindrom diferencijacije	Vrlo često	Vrlo često
dispneja	Vrlo često	Često
hipoksija	Često	Često
pleuralni izljev	Često	Često
bolovi u pleuri	Često	Često
krvarenje iz plućnih alveola	Često	Često
pneumonitis	Nepoznato	Nepoznato
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>		
proljevanje	Vrlo često	Često
povraćanje	Vrlo često	Nepoznato
mučnina	Vrlo često	Nepoznato
bolovi u abdomenu	Često	Često

	Svi stupnjevi	Stupnjevi ≥ 3
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		
pruritus	Vrlo često	Nepoznato
osip	Vrlo često	Nepoznato
eritem	Često	Često
edem na licu	Često	Nepoznato
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		
mialgija	Vrlo često	Često
artralgija	Često	Često
bolovi u kostima	Često	Često
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>		
zatajenje bubrega	Često	Nepoznato
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		
pireksija	Vrlo često	Često
bol	Vrlo često	Često
umor	Vrlo često	Nepoznato
edem	Vrlo često	Nepoznato
bolovi u prsima	Često	Često
zimica	Često	Nepoznato
<b>Pretrage</b>		
porast alanin aminotransferaze	Vrlo često	Često
porast aspartat aminotransferaze	Vrlo često	Često
produljenje QT intervala elektrokardiograma	Vrlo često	Često
hiperbilirubinemija	Često	Često
porast kreatinina u krvi	Često	Nepoznato
porast tjelesne težine	Često	Nepoznato
porast gama-glutamilttransferaze*	Nepoznato*	Nepoznato*

\*U ispitivanju CALGB C9710, 2 slučaja stupnja ≥ 3 povećane GGT prijavljena su između 200 bolesnika koji su primali konsolidacijske cikluse arsenovog trioksida (ciklus 1 i ciklus 2) dok u kontrolnoj skupini nije bilo nijednog slučaja.

#### Opis odabranih nuspojava

##### Sindrom diferencijacije

Tijekom liječenja arsenovim trioksidom, 14 od 52 bolesnika s APL-om u fazi relapsa imali su jedan ili više simptoma sindroma diferencijacije APL-a, koji karakteriziraju vrućica, dispneja, porast tjelesne težine, plućni infiltrati i pleuralni ili perikardijalni izljevi, s leukocitozom ili bez nje (vidjeti dio 4.4). Dvadeset i sedam bolesnika je imalo leukocitozu (leukociti  $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) tijekom indukcije, a od njih su 4 imala vrijednosti iznad  $100\,000/\mu\text{l}$ . Početne vrijednosti leukocita nisu korelirale s razvojem leukocitoze u ispitivanju, a broj leukocita tijekom konsolidacijske terapije nije bio tako visok kao tijekom indukcije. U ovim ispitivanjima, leukocitoza se nije liječila kemoterapeuticima. Lijekovi koji se koriste za snižavanje leukocita često pojačavaju toksičnosti povezane s leukocitozom, te se nijedan standardni pristup nije pokazao učinkovitim. Jedan bolesnik liječen u programu milosrdnog davanja lijeka umro je od moždanog infarkta zbog leukocitoze nakon liječenja kemoterapeuticima za snižavanje razine leukocita. Preporučeni pristup je motrenje, s intervencijom u samo odabranim slučajevima.

U pivotalnim je ispitivanjima bolesti u fazi relapsa vrlo često bio prijavljiv (> 10%) mortalitet zbog krvarenja povezanog s diseminiranom intravaskularnom koagulacijom (DIK), što je u skladu s preuranjenim mortalitetom opisanim u literaturi.

U novodijagnosticiranih bolesnika s APL-om niskog do srednjeg rizika primijećen je sindrom diferencijacije u njih 19% uključujući 5 teških slučajeva.

Prema iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet, sindrom diferencijacije, poput sindroma retinoatne kiseline, bio je zabilježen i kada su arsenovom trioksidom liječene druge maligne bolesti osim APL-a.

#### Produljenje QT intervala

Arsenov trioksid može uzrokovati produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.4). Produljenje QT intervala može uzrokovati ventrikularnu aritmiju tipa torsade de pointes, koja može biti smrtonosna. Rizik od torsade de pointes povezan je sa stupnjem produljenja QT intervala, istodobnom primjenom lijekova koji produljuju QT interval, anamnezom torsade de pointes, postojećim prethodnim produljenjem QT intervala, kongestivnim zatajenjem srca, primjenom diuretika koji troše kalij ili druga stanja koja rezultiraju hipokalemijom ili hipomagnezijemijom. Jedna je bolesnica (koja je primala više lijekova istodobno, uključujući i amfotericin B) imala asimptomatsku torsade de pointes tijekom indukcijske terapije arsenovim trioksidom za relaps APL-a. Ušla je u fazu konsolidacije bez daljnjeg dokaza produljenja QT intervala.

U novodijagnosticiranih bolesnika s APL-om niskog do srednjeg rizika primijećeno je produljenje QTc intervala u njih 15,6%. U jednog bolesnika indukcijsko je liječenje bilo prekinuto zbog jako produljenog QTc intervala i poremećaja elektrolita 3. dana.

#### Periferna neuropatija

Periferna neuropatija koju karakterizira parestezija/dizestezija čest je i dobro poznati učinak arsena iz okoliša. Samo su 2 bolesnika s APL-om koji je bio u fazi relapsa/refraktan na liječenje prekinula liječenje ranije zbog ove nuspojave, a jedan je primio dodatni arsenov trioksid tijekom naknadnog protokola. Četrdeset i četiri posto bolesnika s APL-om koji je bio u fazi relapsa/refraktan na liječenje imalo je simptome koji su se mogli povezati s neuropatijom; većina ih je bila blaga do umjerena te su postali reverzibilni nakon prekida liječenja arsenovim trioksidom.

#### Hepatotoksičnost (3.- 4. stupnja)

Među novodijagnosticiranim bolesnicima s APL-om niskog do srednjeg rizika, njih 63,2% razvilo je hepatotoksične učinke 3. ili 4. stupnja tijekom indukcijskog ili konsolidacijskog liječenja arsenovim trioksidom u kombinaciji s ATRA-om. Međutim, toksični su se učinci povukli pri privremenom prekidu liječenja bilo arsenovim trioksidom, lijekom ATRA ili obama lijekovima (vidjeti dio 4.4).

#### Hematološka i gastrointestinalna toksičnost

U novodijagnosticiranih bolesnika s APL-om niskog do srednjeg rizika pojavili su se gastrointestinalna toksičnost, neutropenija 3.- 4. stupnja i trombocitopenija 3. ili 4. stupnja, međutim ti su učinci bili 2,2 puta manje česti u bolesnika liječenih arsenovim trioksidom u kombinaciji s ATRA-om u usporedbi s bolesnicima liječenima kombinacijom ATRA + kemoterapija (vidjeti tablicu 2).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem (vidjeti pojedinosti u nastavku).

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)

## **4.9 Predoziranje**

Ako se pojave simptomi koji ukazuju na ozbiljne akutne toksične reakcije arsena (primjerice konvulzije, slabost u mišićima i konfuzija), mora se odmah prekinuti primjenu lijeka Arsenov trioksid medac i razmotriti primjenu kelirajućih agensa s penicilaminom pri dnevnoj dozi od  $\leq 1$  g na dan.

Trajanje liječenja penicilaminom mora se procijeniti uzimajući u obzir vrijednosti laboratorijskih pretraga arsena u mokraći. Za bolesnike koji ne mogu uzimati peroralne lijekove, može se razmotriti primjena dimerkaprola u dozi od 3 mg/kg intramuskularno svaka 4 sata sve dok ne prestane bilo koja po život opasna neposredna toksičnost. Nakon toga se može davati dnevna doza penicilamina  $\leq 1$  g po danu. Ako je prisutna koagulopatija, preporučuje se peroralna primjena kelirajućeg agensa sukcimera dimerkaptosukcinilne kiseline (DCI) 10 mg/kg ili 350 mg/m<sup>2</sup> svakih 8 sati tijekom 5 dana i potom svakih 12 sati tijekom 2 tjedna. Za bolesnike s teškim, akutnim predoziranjem arsenom potrebno je uzeti u obzir dijalizu.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01XX27

#### Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja lijeka Arsenov trioksid medac nije potpuno razjašnjen. Arsenov trioksid uzrokuje morfološke promjene i fragmentaciju deoksiribonukleinske kiseline (DNK) karakteristične za apoptozu u humanim NB4 stanicama promijelocitne leukemije *in vitro*. Arsenov trioksid također uzrokuje oštećenje ili degradaciju fuzijskog proteina PML/RAR $\alpha$ .

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### Bolesnici s novodijagnosticiranim APL-om koji nije visokog rizika

Arsenov trioksid ispitan je u 77 novodijagnosticiranih bolesnika s APL-om niskog do srednjeg rizika u kontroliranom, randomiziranom, kliničkom ispitivanju neinferiornosti faze 3 koje je uspoređivalo djelotvornost i sigurnost liječenja arsenovim trioksidom u kombinaciji s ATRA-om u odnosu na kombinirano liječenje ATRA + kemoterapija (npr. idarubicin i mitoksantron) (Ispitivanje APL0406). Uključeni su bili bolesnici s novodijagnosticiranim APL-om koji je bio potvrđen prisutnošću translokacije t(15; 17) ili PML/RAR $\alpha$  metodom RT-PCR ili mikro raspršenom nuklearnom distribucijom PML-a u leukemijskim stanicama. Nema dostupnih podataka o bolesnicima s drugačijim translokacijama poput t(11;17) (PLZF/RAR $\alpha$ ). Iz ovog su ispitivanja bili isključeni bolesnici sa značajnim aritmijama, odstupanjima u EKG-u (kongenitalnim sindromom produženog QT intervala, anamnezom ili prisutnošću značajnih ventrikularnih ili atrijskih tahiaritmija, klinički značajnom bradikardijom u mirovanju (< 50 otkucaja srca u minuti), QTc > 450 ms na probirnom EKG-u, blokom desne grane i prednjim lijevim hemiblokom, bifascikularnim blokom) ili neuropatijom. Bolesnici u skupini liječenoj kombinacijom ATRA+arsenov trioksid primali su kroz usta ATRA u dozi 45 mg/m<sup>2</sup> dnevno, a intravenski arsenov trioksid u dozi 0,15 mg/kg dnevno do potpune remisije. Tijekom konsolidacije, ATRA se davala u istoj dozi tijekom razdoblja od 2 tjedna nakon čega su slijedila 2 tjedna pauze, u ukupno 7 ciklusa, a arsenov trioksid se davao u istoj dozi 5 dana u tjednu tijekom 4 tjedna, nakon čega su slijedila 4 tjedna pauze, u ukupno 4 ciklusa. Bolesnici u skupini liječenoj kombinacijom ATRA+kemoterapija primali su intravenski idarubicin u dozi od 12 mg/m<sup>2</sup> 2., 4., 6. i 8. dana, a peroralno ATRA-u u dozi od 45 mg/m<sup>2</sup> dnevno do potpune remisije. Tijekom konsolidacije bolesnici su primali idarubicin u dozi od 5 mg/m<sup>2</sup> tijekom 1.- 4. dana i ATRA-u u dozi od 45 mg/m<sup>2</sup> dnevno tijekom 15 dana, potom intravenski mitoksantron u dozi od 10 mg/m<sup>2</sup> tijekom 1.-5. dana i ATRA-u ponovno u dozi od 45 mg/m<sup>2</sup> dnevno tijekom 15 dana i konačno jednu dozu idarubicina od 12 mg/m<sup>2</sup> i ATRA-e od 45 mg/m<sup>2</sup> dnevno tijekom 15 dana. Svaki ciklus konsolidacije započeo je pri hematološkom oporavku od prethodnog ciklusa definiranom kao apsolutni broj neutrofila > 1,5 × 10<sup>9</sup>/l i trombocita > 100 × 10<sup>9</sup>/l. Bolesnici u skupini liječenoj kombinacijom ATRA+kemoterapija također su primali terapiju održavanja tijekom 2 godine koje se sastojalo od peroralno primijenjenog 6-merkaptopurina u dozi od 50 mg/m<sup>2</sup> dnevno, metotreksata u dozi od 15 mg/m<sup>2</sup> tjedno primijenjenog intramuskularno i ATRA-e u dozi od 45 mg/m<sup>2</sup> dnevno tijekom 15 dana svaka 3 mjeseca.

Ključni rezultati djelotvornosti sažeti su u tablici 3 u nastavku

Tablica 3

Mjera ishoda	ATRA + arsenov trioksid (n = 77) [%]	ATRA + kemoterapija (n = 79) [%]	Interval pouzdanosti (CI)	P-vrijednost
2-godišnje preživljenje bez događaja (engl. <i>event-free survival</i> , EFS)	97	86	95% CI za razliku, 2-22 postotnih bodova	p < 0,001 za neinferiornost  p = 0,02 za superiornost kombinacije ATRA+arsenov trioksid
potpuna hematološka remisija (engl. <i>hematologic complete remission</i> , HCR)	100	95		p = 0,12
2-godišnje ukupno preživljenje (engl. <i>overall survival</i> , OS)	99	91		p = 0,02
2-godišnje preživljenje bez bolesti (engl. <i>disease-free survival</i> , DFS)	97	90		p = 0,11
2-godišnja kumulativna incidencija relapsa (engl. <i>cumulative incidence of relapse</i> CIR)	1	6		p = 0,24

APL = akutna promijelocitna leukemija; ATRA = sve-*trans*-retinoatna kiselina

#### APL u fazi relapsa/refraktor na liječenje

Arsenov trioksid je ispitivan u 52 bolesnika s APL-om, koji su prethodno bili liječeni antraciklinom i retinoidima u dva otvorena, neusporedna ispitivanja s pojedinačnim skupinama. Jedno je ispitivanje bilo s jednim ispitivačem (n = 12), a drugo je bilo multicentrično s 9 uključenih centara (n = 40). Bolesnici u prvom ispitivanju primili su medijan doze arsenovog trioksida od 0,16 mg/kg/dan (raspon od 0,06 do 0,20 mg/kg/dan) a bolesnici u multicentričnom ispitivanju primili su fiksnu dozu od 0,15 mg/kg/dan. Arsenov trioksid je primjenjivan intravenski tijekom 1 do 2 sata sve dok koštana srž nije bila bez leukemičnih stanica, a maksimalno do 60 dana. Bolesnici s potpunom remisijom primili su konsolidacijsku terapiju arsenovim trioksidom od 25 dodatnih doza u razdoblju od 5 tjedana. Konsolidacijska terapija počela je 6 tjedana (raspon, 3-8) nakon indukcije u monocentričnom ispitivanju i 4 tjedna (raspon, 3-6) nakon indukcije u multicentričnom ispitivanju. Potpuna remisija (CR) bila je definirana kao odsutnost vidljivih leukemičnih stanica u koštanoj srži i periferni oporavak trombocita i leukocita.

Bolesnici u monocentričnom ispitivanju doživjeli su relaps nakon 1 do 6 terapija prije liječenja, a 2 su bolesnika doživjela relaps nakon transplantacije matičnim stanicama. Bolesnici u multicentričnom ispitivanju doživjeli su relaps nakon 1 - 4 terapije prije liječenja, a 5 bolesnika doživjelo je relaps nakon transplantacije matičnim stanicama. Medijan dobi u monocentričnom ispitivanju iznosio je

33 godine (raspon dobi od 9 do 75 godina). Medijan dobi u multicentričnom ispitivanju iznosio je 40 godina (raspon dobi od 5 do 73 godine).

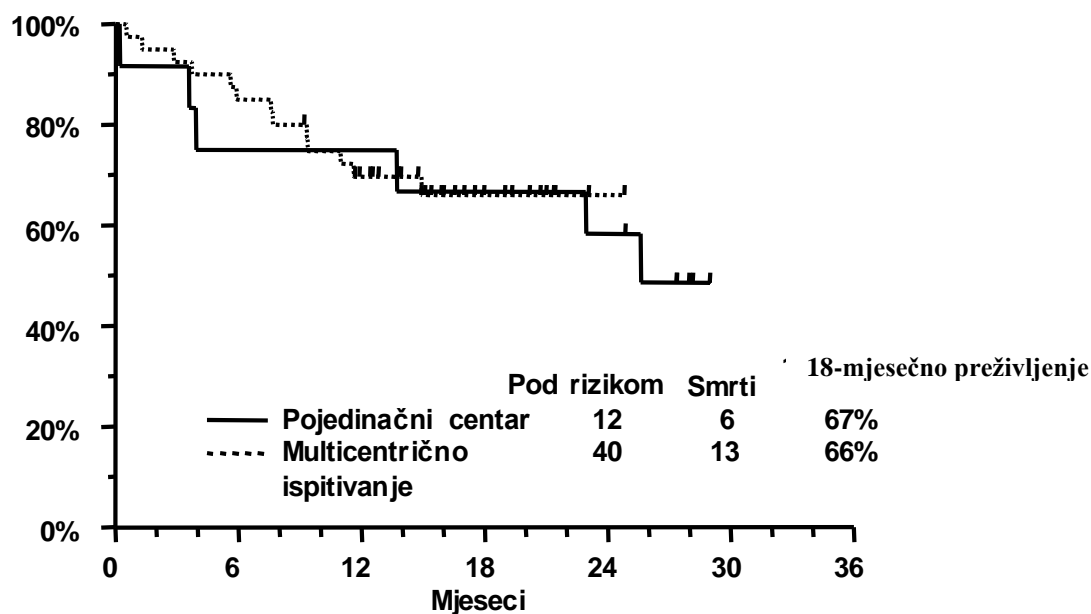
Rezultati su sažeti u tablici 4 u nastavku.

Tablica 4

	<b>Monocentrično ispitivanje N = 12</b>	<b>Multicentrično ispitivanje N = 40</b>
Doza arsenovog trioksida, mg/kg/dan (medijan, raspon)	0,16 (0,06 – 0,20)	0,15
Potpuna remisija	11 (92%)	34 (85%)
<b>Vrijeme do remisije koštane srži (medijan)</b>	32 dana	35 dana
<b>Vrijeme do potpune remisije (medijan)</b>	54 dana	59 dana
preživljenje od 18 mjeseci	67%	66%

Provedeno monocentrično ispitivanje uključivalo je 2 pedijatrijska bolesnika (mlađa od 18 godina), od kojih su oba postigla potpunu remisiju. Multicentrično ispitivanje uključivalo je 5 pedijatrijskih bolesnika (mlađih od 18 godina), od kojih su 3 postigla potpunu remisiju. Nije liječeno nijedno dijete mlađe od 5 godina.

U kontrolnom praćenju nakon konsolidacije, 7 je bolesnika u monocentričnom i 18 u multicentričnom ispitivanju primilo nastavak terapije održavanja arsenovim trioksidom. Tri bolesnika iz monocentričnog ispitivanja i 15 bolesnika iz multicentričnog ispitivanja podvrgnuli su se transplantaciji matičnih stanica nakon dovršetka liječenja arsenovim trioksidom. Kaplan-Meierov medijan potpune remisije tijekom trajanja u monocentričnom ispitivanju iznosi 14 mjeseci te nije postigao vrijednost iz multicentričnog ispitivanja. Prilikom zadnje kontrole, preživjelo je 6 od 12 bolesnika u monocentričnom ispitivanju s medijanom vremena kontrole od 28 mjeseci (raspon 25 do 29). U monocentričnom ispitivanju preživjelo je 27 od 40 bolesnika s medijanom vremena kontrole od 16 mjeseci (raspon 9 to 25). Kaplan-Meierove procjene za 18-mjesečno preživljenje za svako ispitivanje prikazane su u nastavku.



Citogenetska potvrda konverzije u normalni genotip i detekcija konverzije PML/RAR $\alpha$  u normalnu lančanom reakcijom polimeraze nakon obrnutog prepisivanja (RT-PCR) prikazane su u tablici 5 u nastavku.

#### Citogenetika nakon terapije arsenovim trioksidom

Tablica 5

	Monocentrično pilot ispitivanje Bolesnici s potpunom remisijom = 11	Multicentrično ispitivanje Bolesnici s potpunom remisijom = 34
standardna citogenetika [t(15;17)]		
<b>Odsutno</b>	8 (73%)	31 (91%)
<b>Prisutno</b>	1 (9%)	0
<b>Ne može se procijeniti</b>	2 (18%)	3 (9%)
RT-PCR za PML/RAR $\alpha$		
<b>Negativno</b>	8 (73%)	27 (79%)
<b>Pozitivno</b>	3 (27%)	4 (12%)
<b>Ne može se procijeniti</b>	0	3 (9%)

Reakcije su zapažene u svim testiranim dobnim skupinama, u rasponu od 6 do 75 godina. Stopa odgovora bila je slična za oba spola. Nema iskustva s učinkom arsenovog trioksida na varijante APL-a s kromosomskim translokacijama t(11;17) i t(5;17).

#### Pedijatrijska populacija

Iskustvo u djece je ograničeno. Od 7 bolesnika mlađih od 18 godina (raspon od 5 do 16 godina) koji su liječeni arsenovim trioksidom pri preporučenoj dozi od 0,15 mg/kg/dan, 5 bolesnika postiglo je potpuni odgovor (vidjeti dio 4.2).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Anorganski, liofilizirani oblik arsenovog trioksida odmah stvara hidrolitički produkt arsenične kiseline ( $\text{As}^{\text{III}}$ ) kad se stavi u otopinu.  $\text{As}^{\text{III}}$  je farmakološki aktivni oblik arsenova trioksida.

### Distribucija

Volumen distribucije ( $V_d$ ) za  $\text{As}^{\text{III}}$  je velik ( $> 400 \text{ l}$ ) što ukazuje na značajnu raspodjelu u tkiva sa zanemarivim vezivanjem na proteine.  $V_d$  također ovisi o težini i povećava se s porastom tjelesne težine. Ukupni arsen akumulira se uglavnom u jetri, bubrezima i srcu te u manjem opsegu u plućima, kosi i noktima.

### Biotransformacija

Metabolizam arsenova trioksida uključuje oksidaciju arsenične kiseline ( $\text{As}^{\text{III}}$ ), aktivnog oblika arsenova trioksida u arsenovu kiselinu ( $\text{As}^{\text{V}}$ ), kao i oksidativnu metilaciju u monometilarsoničnu kiselinu ( $\text{MMA}^{\text{V}}$ ) i dimetilarsoničnu kiselinu ( $\text{DMA}^{\text{V}}$ ) putem metiltransferaza, prvenstveno u jetri. Pentavalentni metaboliti  $\text{MMA}^{\text{V}}$  i  $\text{DMA}^{\text{V}}$ , sporo se pojavljuju u plazmi (približno 10-24 sata nakon prve primjene arsenova trioksida), ali zbog njihova duljeg poluvremena, akumuliraju se više nakon višestrukog doziranja nego  $\text{As}^{\text{III}}$ . Opseg akumulacije ovih metabolita ovisi o režimu doziranja. Približna akumulacija bila je u rasponu od 1,4 do 8 puta veća nakon primjene višestruke doze u usporedbi s pojedinačnom dozom.  $\text{As}^{\text{V}}$  je prisutan u plazmi u relativno niskim razinama.

Enzimatska *in vitro* ispitivanja na humanim jetrenim mikrosomima otkrila su da arsenov trioksid ne posjeduje inhibitornu aktivnost spram supstrata najvažnijih enzima citokroma P450 poput 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Ne očekuje se da će tvari koje su supstrati za ove enzime P450 stupiti u interakciju s lijekom Arsenov trioksid medac.

### Eliminacija

Približno 15% primijenjene doze arsenovog trioksida izlučuje se u mokraći kao nepromijenjeni  $\text{As}^{\text{III}}$ . Metilirani metaboliti  $\text{As}^{\text{III}}$  ( $\text{MMA}^{\text{V}}$ ,  $\text{DMA}^{\text{V}}$ ) izlučuju se primarno u mokraći. Plazmatske koncentracije  $\text{As}^{\text{III}}$  opadaju s vršnih plazmatskih koncentracija na dvofazni način sa srednjim terminalnim poluvremenom eliminacije od 10 do 14 sati. Ukupni klirens  $\text{As}^{\text{III}}$  u rasponu pojedinačnih doza od 7-32 mg (primijenjenih kao 0,15 mg/kg) iznosi 49 l/h, a bubrežni klirens je 9 l/h. Klirens ne ovisi o težini ispitanika ili primijenjenoj dozi iz raspona ispitivanih doza. Procijenjena srednja vrijednost terminalnog poluvremena eliminacije metabolita  $\text{MMA}^{\text{V}}$  i  $\text{DMA}^{\text{V}}$  su 32 sata odnosno 70 sati.

### Oštećenje bubrega

Plazmatski klirens  $\text{As}^{\text{III}}$  nije bio izmijenjen u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina od 50 do 80 ml/min) ili umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina od 30 do 49 ml/min). Plazmatski klirens  $\text{As}^{\text{III}}$  u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) bio je 40% niži u usporedbi s bolesnicima normalne bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).

Sistemska izloženost  $\text{MMA}^{\text{V}}$  i  $\text{DMA}^{\text{V}}$  veća je kod bolesnika s oštećenjem bubrega; kliničke posljedice ovog nisu poznate, ali nije primijećena povećana toksičnost.

### Oštećenje jetre

Farmakokinetički podaci za bolesnike s hepatocelularnim karcinomom koji imaju blago do umjereno oštećenje jetre pokazuju da se  $\text{As}^{\text{III}}$  ili  $\text{As}^{\text{V}}$  ne akumulira nakon infuzije dva puta tjedno. Nije primijećen jasan trend povećanja sistemske izloženosti  $\text{As}^{\text{III}}$ ,  $\text{As}^{\text{V}}$ ,  $\text{MMA}^{\text{V}}$  ili  $\text{DMA}^{\text{V}}$  s opadajućom razinom jetrene funkcije kako se to vidi iz površine ispod krivulje (engl. *area under the curve*, AUC) normalizirane doze (po mg doze).

## Linearnost/nelinearnost

U ukupnom rasponu pojedinačne doze od 7 do 32 mg (primijenjena kao 0,15 mg/kg), sistemska izloženost (AUC) čini se linearnom. Pad vršne plazmatske koncentracije As<sup>III</sup> događa se na dvofazni način te ga karakterizira početna brza faza raspodjele nakon koje slijedi sporija završna faza eliminacije. Nakon primjene režima od 0,15 mg/kg dnevno (n = 6) ili dvaput tjedno (n = 3), približna dvostruka akumulacija As<sup>III</sup> primijećena je u usporedbi s pojedinačnom infuzijom. Ta je akumulacija bila nešto viša od očekivane na temelju rezultata za pojedinačnu dozu.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Ograničena ispitivanja reproduktivne toksičnosti arsenova trioksida na životinjama ukazuju na embriotoksičnost i teratogenost (oštećenja neuralne cijevi, anoftalmiju i mikroftalmiju) pri primjeni 1-10 puta većih doza od preporučene kliničke doze (mg/m<sup>2</sup>). S lijekom Arsenov trioksid medac nisu provedena ispitivanja plodnosti. Spojevi arsena induciraju kromosomske aberacije i morfološke promjene u stanicama sisavaca *in vitro* te *in vivo*. Nisu provedena službena ispitivanja kancerogenosti s arsenovim trioksidom. Međutim, arsenov trioksid i drugi anorganski arsenovi spojevi imaju dokazano kancerogeno djelovanje na ljude.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev hidroksid  
kloridna kiselina (za podešavanje pH)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

#### Neotvorena bočica

3 godine.

#### Nakon prvog otvaranja

Nakon otvaranja, lijek se mora upotrijebiti odmah.

#### Nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazane su za 48 sati na temperaturi od 30 °C i za 72 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C. S mikrobiološkog stajališta lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja u primjeni i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika te obično ne bi smjeli biti dulji od 24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim kada se razrjeđivanje provodi u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

10 ml koncentrata u bočici od prozirnog stakla tipa I s čepom od klorbutilne gume, aluminijskim prstenom i plastičnom *flip-off* kapičicom. Jedno pakiranje sadrži 10 bočica.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

### Priprema lijeka Arsenov trioksid medac

Potrebno je pridržavati se strogih zahtjeva aseptičke tehnike tijekom rukovanja lijekom Arsenov trioksid medac s obzirom da lijek ne sadrži konzervans.

Arsenov trioksid medac mora se razrijediti pomoću 100 do 250 ml otopine glukoze 50 mg/ml (5 %) za injekciju ili otopine natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju odmah nakon izvlačenja lijeka iz bočice.

Arsenov trioksid medac ne smije se miješati ili davati istodobno s drugim lijekovima kroz istu intravensku liniju.

Razrijeđena otopina mora biti bistra i bezbojna. Sve parenteralne otopine prije primjene treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Nemojte koristiti otopinu ako su u njoj prisutne vidljive čestice.

### Postupak za pravilno zbrinjavanje

Arsenov trioksid medac namijenjen je samo za jednokratnu uporabu i neiskorišteni dio svake bočice mora se zbrinuti na ispravan način. Nemojte čuvati nijedan neiskorišteni dio lijeka za kasniju primjenu.

Neiskorišteni lijek, bilo koji predmet koji dolazi u dodir s lijekom ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/20/1475/001

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 17 rujna 2020  
Datum posljednje obnove odobrenja: 17 srpnja 2025

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

04/2026

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.