1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Triossido di arsenico medac 1 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di concentrato contiene 1 mg di triossido di arsenico.
Un flaconcino da 10 mL contiene 10 mg di triossido di arsenico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Soluzione acquosa sterile, limpida, incolore, priva di particelle. Il pH della soluzione è 6,0-8,0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Triossido di arsenico medac è indicato per l'induzione della remissione e come terapia di consolidamento in pazienti adulti affetti da:

- leucemia promielocitica acuta (LPA) di nuova diagnosi a rischio basso/intermedio (conta leucocitaria $\leq 10 \times 10^3/\mu L$) in associazione ad acido all-*trans* retinoico (ATRA)
- LPA recidivata/refrattaria (il trattamento precedente deve aver incluso un retinoide e chemioterapia)

caratterizzata dalla presenza della traslocazione t(15;17) e/o dalla presenza del gene leucemia promielocitica/recettore alfa dell'acido retinoico (PML/RARα).

Il tasso di risposta a triossido di arsenico di altri sottotipi di leucemia mieloide acuta non è stato esaminato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Triossido di arsenico medac deve essere somministrato sotto il controllo di un medico esperto nel trattamento delle leucemie acute e delle procedure speciali di monitoraggio descritte nel paragrafo 4.4.

Posologia

La dose consigliata è la stessa per adulti ed anziani.

LPA a rischio basso/intermedio di nuova diagnosi

Programma del trattamento d'induzione
Triossido di arsenico medac deve essere somministrato per via endovenosa ad una dose di 0,15 mg/kg/*die* tutti i giorni, fino alla remissione completa (*complete remission*, CR). Se la CR non si verifica entro il 60° giorno, la somministrazione deve essere interrotta.

Programma del trattamento di consolidamento
Triossido di arsenico medac deve essere somministrato per via endovenosa ad una dose di 0,15 mg/kg/*die* 5 giorni a settimana. Il trattamento deve essere proseguito per 4 settimane, seguite da 4 settimane di sospensione, per un totale di 4 cicli.

LPA recidivata/refrattaria

Programma del trattamento d'induzione
Triossido di arsenico medac deve essere somministrato per via endovenosa ad una dose fissa di 0,15 mg/kg/*die* tutti i giorni, fino alla CR (presenza di meno del 5% di blasti nel midollo osseo cellulare, con nessun segno della presenza di cellule leucemiche). Se la CR non si verifica entro il 50 giorno, la somministrazione deve essere interrotta.

Programma del trattamento di consolidamento
Il trattamento di consolidamento deve iniziare tra le 3 e le 4 settimane successive al completamento della terapia d'induzione. Triossido di arsenico medac deve essere somministrato per via endovenosa ad una dose di 0,15 mg/kg/*die* per 25 dosi, somministrata 5 giorni la settimana, seguita da 2 giorni di sospensione e ripetuta per 5 settimane.

Differimento, modifica e nuovo inizio della somministrazione

Il trattamento con Triossido di arsenico medac deve essere temporaneamente interrotto prima della fine prevista della terapia ogniqualvolta si osservi una tossicità di Grado 3 o maggiore secondo i criteri comuni di tossicità del National Cancer Institute e la si giudichi possibilmente correlata al trattamento con Triossido di arsenico medac. I pazienti che presentano queste reazioni che sono considerate correlate a Triossido di arsenico medac devono riprendere il trattamento solo dopo la risoluzione dell'evento tossico o il recupero delle condizioni basali dalla anomalia che ha provocato l'interruzione. In tali casi, il trattamento deve essere ripreso ad una dose pari al 50% di quella giornaliera precedente. Se l'evento tossico non si ripresenta entro 7 giorni dalla ripresa del trattamento alla dose ridotta, la dose giornaliera può essere nuovamente aumentata al 100% di quella originale. I pazienti che manifestano una tossicità ricorrente devono essere esclusi dal trattamento. Per quanto riguarda l'elettrocardiogramma (ECG), le anomalie elettrolitiche e l'epatotossicità, vedere paragrafo 4.4.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Poiché non sono disponibili dati per quanto riguarda tutti i gruppi con compromissione epatica e possono verificarsi effetti epatotossici durante il trattamento con Triossido di arsenico medac, si consiglia cautela nell'uso di Triossido di arsenico medac nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4 e 4.8).

Compromissione renale

Poiché non sono disponibili dati per quanto riguarda tutti i gruppi con compromissione renale, si consiglia cautela nell'uso di Triossido di arsenico medac in questo tipo di pazienti.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Triossido di arsenico medac nei bambini e adolescenti di età fino a 17 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili per i bambini e adolescenti di età compresa tra 5 e 16 anni sono riportati nel paragrafo 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia. Per i bambini di età inferiore a 5 anni non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Triossido di arsenico medac deve essere somministrato per via endovenosa nell'arco di 1-2 ore. La durata dell'infusione può essere prolungata fino ad un massimo di 4 ore se si osservano reazioni vasomotorie. Non è necessario un catetere venoso centrale. A causa dei sintomi connessi alla

patologia, sarà necessario procedere al ricovero dei pazienti all'inizio del trattamento onde assicurare un monitoraggio adeguato.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I pazienti clinicamente instabili affetti da LPA sono a rischio particolarmente alto e richiederanno un monitoraggio più frequente dei livelli di elettroliti e glicemia, oltre ad analisi più frequenti dei parametri ematologici, epatici, renali e della coagulazione.

Sindrome da attivazione leucocitaria (sindrome da differenziazione LPA)

Il 27% dei pazienti affetti da LPA nel setting recidivato/refrattario trattati con triossido di arsenico ha accusato sintomi simili ad una sindrome denominata sindrome da acido retinoico-leucemica promielocitica acuta (AR-LPA) o sindrome da differenziazione LPA, caratterizzata da febbre, dispnea, aumento del peso, infiltrati polmonari e versamento pleurico o pericardico con o senza leucocitosi. Questa sindrome può rivelarsi fatale. Nei pazienti con LPA di nuova diagnosi trattati con triossido di arsenico e ATRA, la sindrome da differenziazione LPA è stata osservata nel 19% dei casi, 5 dei quali severi. Al manifestarsi dei primi segni clinici (febbre ingiustificata, dispnea e/o aumento del peso, reperti anomali all'auscultazione toracica o anomalie radiografiche), il trattamento con Triossido di arsenico medac deve essere temporaneamente interrotto e deve essere cominciato immediatamente il trattamento con steroidi ad alte dosi (desametasone 10 mg, somministrato per via endovenosa due volte al giorno), indipendentemente dalla conta leucocitaria. Il trattamento deve essere continuato per almeno 3 giorni o più, fino alla remissione dei segni e sintomi. Se clinicamente giustificato/necessario, si consiglia anche una terapia diuretica concomitante. La maggioranza dei pazienti non richiede l'interruzione permanente della terapia con Triossido di arsenico medac durante il trattamento della sindrome da differenziazione LPA. Non appena i segni e sintomi risultano attenuati, il trattamento con Triossido di arsenico medac può essere ripreso a una dose pari alla metà della dose precedente per i primi 7 giorni. Successivamente, in assenza di un peggioramento della precedente tossicità, Triossido di arsenico medac può essere ripreso al dosaggio pieno. Se i sintomi si ripresentano, Triossido di arsenico medac deve essere ridotto al dosaggio precedente. Per prevenire lo sviluppo di una sindrome da differenziazione LPA durante il trattamento d'induzione, può essere somministrato prednisone (0,5 mg/kg di peso corporeo al giorno per l'intera durata del trattamento d'induzione) dal 1° giorno di somministrazione di Triossido di arsenico medac al termine della terapia d'induzione nei pazienti con LPA. Si consiglia di astenersi dall'aggiungere la chemioterapia al trattamento steroideo, vista l'assenza di esperienza con la somministrazione concomitante di steroidi e chemioterapia durante il trattamento della sindrome da attivazione leucocitaria dovuta a Triossido di arsenico medac. L'esperienza successiva all'immissione in commercio suggerisce che una sindrome simile si può verificare in pazienti affetti da altre neoplasie. Per il monitoraggio e la gestione di questi pazienti, attenersi a quanto descritto sopra.

Anomalie dell'ECG

Triossido di arsenico può provocare un prolungamento dell'intervallo QT e blocco atrioventricolare completo. Il prolungamento del tratto QT può portare ad un'aritmia ventricolare del tipo torsione di punta, che può essere fatale. Un precedente trattamento con antracicline può aumentare il rischio del prolungamento QT. Il rischio di torsioni di punta è correlato all'entità del prolungamento QT, alla somministrazione concomitante di medicinali che prolungano il tratto QT (quali gli antiaritmici di

classe Ia e III (es. chinidina, amiodarone, sotalolo, dofetilide), gli antipsicotici (es. tioridazina), gli antidepressivi (es. amitriptilina), alcuni macrolidi (es. eritromicina), alcuni antistaminici (es. terfinadina e astemizolo), alcuni chinolonici (es. sparfloxacina) ed altri farmaci noti per prolungare l'intervallo QT (es. cisapride)), un'anamnesi di torsioni di punta, prolungamento preesistente dell'intervallo QT, insufficienza cardiaca congestizia, somministrazione di diuretici potassio-disperdenti, amfotericina B ed altre condizioni che portano ad ipokaliemia o ipomagnesiemia. Negli studi clinici, nel setting recidivato/refrattario, il 40% dei pazienti trattati con triossido di arsenico ha riportato almeno un prolungamento dell'intervallo QT-corretto (QTc) maggiore di 500 ms. È stato osservato un prolungamento dell'intervallo QTc tra 1 e 5 settimane dopo l'infusione di triossido di arsenico, che è poi ritornato ai valori basali entro 8 settimane dall'infusione di triossido di arsenico. Un paziente (che riceveva politerapia inclusa amfotericina B) ha avuto torsione di punta asintomatica nel corso della terapia d'induzione per LPA recidivata con triossido di arsenico. Dei pazienti con LPA di nuova diagnosi, il 15,6% ha mostrato un prolungamento dell'intervallo QTc con triossido di arsenico in associazione ad ATRA (vedere paragrafo 4.8). In un paziente di nuova diagnosi il trattamento d'induzione è stato interrotto a causa di un severo prolungamento dell'intervallo QTc e di anomalie elettrolitiche al 3° giorno del trattamento d'induzione.

Raccomandazioni per il monitoraggio di ECG ed elettroliti

Prima di iniziare la terapia con Triossido di arsenico medac, devono essere eseguiti un ECG a 12 derivazioni e l'analisi degli elettroliti sierici (potassio, calcio e magnesio) e della creatinina. Eventuali anomalie elettrolitiche preesistenti devono essere corrette e, se possibile, i medicinali noti per prolungare l'intervallo QT devono essere interrotti. Nei pazienti con rischio di prolungamento dell'intervallo QTc o di torsione di punta deve essere effettuato un monitoraggio elettrocardiografico continuo. Nel caso di pazienti con QTc maggiore di 500 ms, è necessario completare misure correttive e rivalutare il QTc con ECG seriali e, se disponibile, richiedere il consulto di uno specialista prima di considerare l'uso di Triossido di arsenico medac. Durante la terapia con Triossido di arsenico medac, le concentrazioni di potassio devono essere mantenute sopra i 4 mEq/L e quelle di magnesio sopra i 1,8 mg/dL. I pazienti che raggiungono un valore assoluto dell'intervallo QT >500 ms devono essere riesaminati e, se necessario, devono essere prese misure immediate per correggere i fattori di rischio concomitanti, considerando nel contempo il rapporto rischio/beneficio del proseguimento rispetto alla sospensione della terapia con Triossido di arsenico medac. Se si verifica sincope o battito cardiaco rapido o irregolare, il paziente deve essere ricoverato e monitorato in maniera continua, e dovranno essere determinati gli elettroliti sierici e interrotta temporaneamente la terapia con Triossido di arsenico medac finché l'intervallo QTc regredirà a meno di 460 ms, finché non saranno corrette le anomalie elettrolitiche e finché sincope e battito cardiaco irregolare cesseranno. Dopo il recupero, il trattamento con Triossido di arsenico medac deve essere ripreso ad una dose pari al 50% di quella giornaliera precedente. Se il prolungamento dell'intervallo QTc non si ripresenta entro 7 giorni dalla ripresa del trattamento alla dose ridotta, il trattamento con Triossido di arsenico medac può essere ripreso ad una dose di 0,11 mg/kg di peso corporeo al giorno per una seconda settimana. La dose giornaliera può essere nuovamente aumentata al 100% di quella originale se non si verifica alcun prolungamento. Non vi sono dati sull'effetto di triossido di arsenico sull'intervallo del QTc durante l'infusione. Gli ECG devono essere eseguiti due volte la settimana, e con maggiore frequenza nei pazienti clinicamente instabili, durante il trattamento d'induzione e di consolidamento.

Epatotossicità (di grado 3 o superiore)

Il 63,2% dei pazienti con LPA a rischio basso/intermedio di nuova diagnosi ha sviluppato effetti tossici epatici di grado 3 o 4 durante il trattamento d'induzione o di consolidamento con triossido di arsenico in associazione ad ATRA (vedere paragrafo 4.8). Tuttavia, gli effetti tossici si sono risolti con la sospensione temporanea di triossido di arsenico, ATRA o entrambi. Il trattamento con Triossido di arsenico medac deve essere interrotto prima del termine programmato della terapia ogniqualvolta si osservi un'epatotossicità di grado 3 o superiore in base ai criteri comuni di tossicità del National Cancer Institute (CTC). Non appena i valori di bilirubina e/o SGOT e/o fosfatasi alcalina scendono a 4 volte al di sotto del limite superiore di normalità, il trattamento con Triossido di arsenico medac deve essere ripreso ad una dose pari al 50% di quella giornaliera precedente per i primi 7 giorni.

Successivamente, in assenza di un peggioramento della precedente tossicità, Triossido di arsenico medac deve essere ripreso al dosaggio pieno. Se l'epatotossicità si ripresenta, Triossido di arsenico medac dovrà essere interrotto permanentemente.

Differimento e modifica della dose

Il trattamento con Triossido di arsenico medac deve essere temporaneamente interrotto prima del termine programmato della terapia ogniqualvolta si osservi un grado di tossicità pari a 3 o più in base ai CTC, qualora si ritenga possibilmente correlato al trattamento con Triossido di arsenico medac (vedere paragrafo 4.2).

Analisi di laboratorio

I livelli di elettroliti e glicemia, oltre alle analisi dei parametri ematologici, epatici, renali e della coagulazione del paziente devono essere monitorati almeno due volte la settimana, e con maggiore frequenza nei pazienti clinicamente instabili, durante la fase d'induzione ed almeno una volta la settimana nella fase di consolidamento.

Compromissione renale

Poiché non sono disponibili dati per quanto riguarda tutti i gruppi con compromissione renale, si consiglia cautela nell'uso di Triossido di arsenico medac in questo tipo di pazienti. L'esperienza in pazienti con compromissione renale severa è insufficiente a stabilire se è necessario un aggiustamento della dose. L'uso di Triossido di arsenico medac nei pazienti in dialisi non è stato studiato.

Compromissione epatica
Poiché non sono disponibili dati per quanto riguarda tutti i gruppi con compromissione epatica e possono verificarsi effetti epatotossici durante il trattamento con triossido di arsenico, si consiglia cautela nell'uso di Triossido di arsenico medac nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4 sull'epatotossicità e paragrafo 4.8). L'esperienza in pazienti con compromissione epatica grave è insufficiente per stabilire se è necessario un aggiustamento della dose.

Persone anziane

I dati clinici disponibili sull'uso di Triossido di arsenico medac negli anziani sono limitati. Si richiede cautela in questi pazienti.

Iperleucocitosi

In alcuni pazienti con LPA recidivata/refrattaria, il trattamento con triossido di arsenico è stato associato allo sviluppo di iperleucocitosi ($\geq 10 \times 10^3/\mu L$). Non sembrava esserci alcun rapporto fra la conta leucocitaria basale e lo sviluppo di iperleucocitosi, né una correlazione fra la conta leucocitaria basale e le conte leucocitarie di picco. L'iperleucocitosi non è mai stata trattata con ulteriore chemioterapia e si è risolta con il proseguimento di triossido di arsenico. Le conte leucocitarie durante la terapia di consolidamento non erano alte come durante il trattamento d'induzione ed erano di $<10 \times 10^3/\mu L$, ad eccezione di un solo paziente che aveva una conta leucocitaria di $22 \times 10^3/\mu L$ durante il trattamento di consolidamento. Venti pazienti (50%) con LPA recidivata/refrattaria hanno sviluppato leucocitosi. Tuttavia, in tutti questi pazienti, la conta leucocitaria era in calo oppure si era normalizzata entro l'inizio della remissione del midollo osseo, e pertanto non è stato necessario procedere a chemioterapia citotossica o a leucaferesi. Tra i pazienti con LPA a rischio basso/intermedio di nuova diagnosi, 35 pazienti su 74 (47%) hanno sviluppato leucocitosi durante la terapia d'induzione (vedere paragrafo 4.8). Tuttavia, tutti i casi sono stati efficacemente trattati con una terapia a base di idrossiurea.

Nei pazienti di nuova diagnosi e nei pazienti con LPA recidivata/refrattaria che sviluppano una leucocitosi sostenuta dopo l'avvio della terapia, deve essere somministrata idrossiurea. La terapia con

idrossiurea deve essere proseguita alla dose stabilita per mantenere la conta leucocitaria ≤10 x 10^3/µL, e successivamente procedere alla progressiva riduzione.

Tabella 1 Raccomandazione per l'avvio della terapia con idrossiurea

Leucociti (WBC)	Idrossiurea
10–50 x 10^3/µL	500 mg quattro volte/*die*
>50 x 10^3/µL	1.000 mg quattro volte/*die*

Sviluppo di seconde neoplasie primitive
Il principio attivo di Triossido di arsenico medac, triossido di arsenico, è cancerogeno per gli esseri umani. Monitorare i pazienti per lo sviluppo di seconde neoplasie primitive.

Encefalopatia
Con il trattamento con triossido di arsenico sono stati segnalati casi di encefalopatia. In pazienti con carenza di vitamina B1 è stata segnalata l'encefalopatia di Wernicke dopo trattamento con triossido di arsenico. I pazienti a rischio di carenza di vitamina B1 devono essere strettamente monitorati in merito ai segni e sintomi di encefalopatia dopo l'inizio del trattamento con triossido di arsenico. Alcuni casi si sono risolti con un'integrazione di vitamina B1.

Eccipiente con effetti noti
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono state condotte valutazioni formali delle interazioni farmacocinetiche fra Triossido di arsenico medac ed altri medicinali terapeutici.

Medicinali che causano prolungamento dell'intervallo QT/QTc, ipokaliemia o ipomagnesiemia
Il prolungamento dell'intervallo QT/QTc è previsto durante il trattamento con triossido di arsenico e sono stati inoltre osservati casi di torsione di punta e arresto cardiaco completo. I pazienti che assumono o che hanno assunto medicinali che provocano ipokaliemia o ipomagnesiemia, quali i diuretici o amfotericina B, possono essere a rischio maggiore di torsioni di punta. Si consiglia cautela quando Triossido di arsenico medac è somministrato insieme ad altri medicinali che provocano il prolungamento dell'intervallo QT/QTc, quali gli antibiotici macrolidi, l'antipsicotico tioridazina, o medicinali che provocano ipokaliemia o ipomagnesiemia. Il paragrafo 4.4 contiene ulteriori informazioni sui medicinali che prolungano l'intervallo QT.

Medicinali che causano effetti epatotossici
Possono verificarsi effetti epatotossici durante il trattamento con triossido di arsenico. Si consiglia cautela quando Triossido di arsenico medac viene somministrato in concomitanza con altri medicinali che causano effetti epatotossici (vedere paragrafo 4.4 e 4.8)

Altri medicinali antileucemici
Non si conosce l'influenza di Triossido di arsenico medac sull'efficacia di altri medicinali antileucemici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contraccezione maschile e femminile
A causa del rischio di genotossicità dei composti dell'arsenico (vedere paragrafo 5.3), le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Triossido di arsenico medac e per 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Gli uomini devono usare misure contraccettive efficaci e devono essere avvisati di non concepire un figlio durante il trattamento con Triossido di arsenico medac e per 3 mesi dopo la fine del trattamento.

Gravidanza
Triossido di arsenico si è dimostrato embriotossico e teratogeno negli studi sugli animali (vedere paragrafo 5.3). Non sono stati effettuati studi in donne in gravidanza che assumono Triossido di arsenico medac. Se questo medicinale è utilizzato durante la gravidanza, oppure se la paziente inizia una gravidanza mentre assume questo prodotto, la paziente deve essere informata del possibile rischio per il feto.

Allattamento
L'arsenico è escreto nel latte materno. Per il rischio di potenziali reazioni avverse gravi da Triossido di arsenico medac nei bambini allattati al seno, l'allattamento deve essere interrotto prima e durante l'intero periodo di somministrazione e per due settimane dopo l'ultima dose.

Fertilità
Non sono stati condotti studi clinici o non-clinici sulla fertilità con Triossido di arsenico medac.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Triossido di arsenico medac non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Nel corso degli studi clinici controllati si sono verificate reazioni avverse correlate di grado CTC 3 e 4 nel 37% dei pazienti con LPA recidivata/refrattaria. Le reazioni riferite con più frequenza sono state iperglicemia, ipokaliemia, neutropenia ed alanina amino transferasi aumentata (ALT). La leucocitosi si è verificata nel 50% dei pazienti con LPA recidivata/refrattaria, come determinata da esami ematologici.

Le reazioni avverse gravi erano comuni (1-10%) e non inaspettate nella popolazione recidivata/refrattaria. Le reazioni avverse gravi attribuite a triossido di arsenico includevano sindrome da differenziazione LPA (3), leucocitosi (3), intervallo QT prolungato (4, di cui 1 con torsione di punta), fibrillazione atriale/flutter atriale (1), iperglicemia (2), ed una varietà di reazioni avverse gravi associati ad emorragia, infezioni, dolore, diarrea, nausea.

In generale, gli eventi indesiderati insorti col trattamento tendevano a ridursi col tempo nei pazienti con LPA recidivata/refrattaria, forse grazie al miglioramento del processo patologico di base. I pazienti tendevano a tollerare la terapia di consolidamento e mantenimento con meno tossicità rispetto al trattamento d'induzione. Ciò è dovuto probabilmente all'effetto confondente della malattia non controllata sugli eventi avversi all'inizio del trattamento ed ai numerosi medicinali concomitanti necessari per controllare i sintomi e la morbidità.

In uno studio di fase 3 multicentrico, di non inferiorità, che ha messo a confronto ATRA+chemioterapia con ATRA+triossido di arsenico in pazienti con LPA a rischio basso/intermedio di nuova diagnosi (studio APL0406; vedere anche il paragrafo 5.1), per i pazienti trattati con triossido di arsenico sono stati osservate reazioni avverse gravi tra cui tossicità epatica, trombocitopenia, neutropenia e prolungamento dell'intervallo QTc.

Tabella delle reazioni avverse
I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati in studi clinici e/o nell'esperienza post-marketing nei pazienti di nuova diagnosi e in quelli con LPA recidivata/refrattaria. Gli effetti indesiderati sono elencati sotto alla tabella 2 usando la terminologia MedDRA in base alla classificazione per sistemi e organi e frequenza osservati nei trial clinici con triossido di arsenico in 52 pazienti con APL

refrattaria/recidivata. Le frequenze sono definite come: (molto comune ≥1/10), (comune ≥1/100, <1/10), (non comune ≥1/1.000, <1/100), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Nell'ambito di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2

	Tutti i gradi	**Gradi ≥3**
Infezioni ed infestazioni		
Herpes zoster	Comune	Non nota
Sepsi	Non nota	Non nota
Polmonite	Non nota	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Neutropenia febbrile	Comune	Comune
Leucocitosi	Comune	Comune
Neutropenia	Comune	Comune
Pancitopenia	Comune	Comune
Trombocitopenia	Comune	Comune
Anemia	Comune	Non nota
Leucopenia	Non nota	Non nota
Linfopenia	Non nota	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Iperglicemia	Molto Comune	Molto Comune
Ipokaliemia	Molto Comune	Molto Comune
Ipomagnesiemia	Molto Comune	Comune
Ipernatremia	Comune	Comune
Chetoacidosi	Comune	Comune
Ipermagnesiemia	Comune	Non nota
Disidratazione	Non nota	Non nota
Ritenzione di liquidi	Non nota	Non nota
Disturbi psichiatrici		
Stato confusionale	Non nota	Non nota
Patologie del sistema nervoso		
Parestesie	Molto Comune	Comune
Capogiro	Molto Comune	Non nota
Cefalea	Molto Comune	Non nota
Convulsioni	Comune	Non nota
Encefalopatia, encefalopatia di Wernicke	Non nota	Non nota
Patologie dell'occhio		
Visione offuscata	Comune	Non nota
Patologie cardiache		
Tachicardia	Molto Comune	Comune
Versamento pericardico	Comune	Comune
Extrasistoli ventricolari	Comune	Non nota
Insufficienza cardiaca	Non nota	Non nota
Tachicardia ventricolare	Non nota	Non nota
Patologie vascolari		
Vasculite	Comune	Comune
Ipotensione	Comune	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Sindrome da differenziazione	Molto Comune	Molto Comune
Dispnea	Molto Comune	Comune

Ipossia	Comune	Comune
Versamento pleurico	Comune	Comune
Dolore pleuritico	Comune	Comune
Emorragia alveolare polmonare	Comune	Comune
Polmonite	Non nota	Non nota
Patologie gastrointestinali		
Diarrea	Molto Comune	Comune
Vomito	Molto Comune	Non nota
Nausea	Molto Comune	Non nota
Dolore addominale	Comune	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Prurito	Molto Comune	Non nota
Eruzioni cutanee	Molto Comune	Non nota
Eritema	Comune	Comune
Edema della faccia	Comune	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Mialgia	Molto Comune	Comune
Artralgia	Comune	Comune
Dolore osseo	Comune	Comune
Patologie renali e urinarie		
Insufficienza renale	Comune	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Piressia	Molto Comune	Comune
Dolore	Molto Comune	Comune
Stanchezza	Molto Comune	Non nota
Edema	Molto Comune	Non nota
Dolore toracico	Comune	Comune
Brividi	Comune	Non nota
Esami diagnostici		
Alanina amino transferasi (ALT) aumentata	Molto Comune	Comune
Aspartato amino transferasi (AST) aumentata	Molto Comune	Comune
QT dell'elettrocardiogramma prolungato	Molto Comune	Comune
Iperbilirubinemia	Comune	Comune
Creatinina ematica aumentata	Comune	Non nota
Peso aumentato	Comune	Non nota
Gamma-glutamiltransferasi (GGT) aumentata*	Non nota*	Non nota*

**Nello studio CALGB C9710 sono stati segnalati 2 casi di aumento della GGT di grado ≥3 su 200 pazienti che assumevano triossido di arsenico in cicli di consolidamento (ciclo 1 e ciclo 2), mentre nessun caso è stato osservato nel braccio di controllo.*

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sindrome da differenziazione

Durante il trattamento con triossido di arsenico, 14 dei 52 pazienti partecipanti agli studi sulla LPA nel setting recidivato hanno sviluppato uno o più sintomi della sindrome da differenziazione LPA, caratterizzati da febbre, dispnea, peso aumentato, infiltrati polmonari e versamenti pleurici o pericardici, con o senza leucocitosi (vedere paragrafo 4.4). Ventisette pazienti hanno avuto leucocitosi (conta leucocitaria basale $\geqslant 10 \times 10^3/\mu L$) durante la terapia d'induzione e 4 di essi avevano valori superiori a 100.000/μL. La conta leucocitaria basale non era correlata allo sviluppo della leucocitosi e

le conte leucocitarie durante la terapia di consolidamento non erano così alte come durante la terapia d'induzione. In questi studi la leucocitosi non era trattata con medicinali chemioterapici.
I medicinali usati per ridurre la conta leucocitaria spesso aggravano le tossicità associate alla leucocitosi e nessun approccio standard si è dimostrato efficace. Un paziente trattato nell'ambito del programma d'uso compassionevole è deceduto per infarto cerebrale dovuto a leucocitosi, a seguito del trattamento con chemioterapici per ridurre la conta leucocitaria. L'approccio consigliato è l'osservazione, con intervento solo in casi selezionati.

La mortalità negli studi principali nel setting recidivato dovuta all'emorragia associata a coagulazione intravascolare disseminata (CID) era molto comune (>10%), in linea con la mortalità precoce osservata in letteratura.

Nei pazienti di nuova diagnosi con LPA a rischio basso/intermedio, la sindrome da differenziazione è stata osservata nel 19% dei casi, 5 dei quali severi.

Nell'esperienza post-marketing, una sindrome da differenziazione simile alla sindrome da acido retinoico è stata segnalata anche per il trattamento con triossido di arsenico di neoplasie maligne diverse da LPA.

Prolungamento dell'intervallo QT
Triossido di arsenico può provocare un prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.4). Il prolungamento QT può portare ad un'aritmia ventricolare di tipo torsione di punta, che può essere fatale. Il rischio di torsioni di punta è correlato all'entità del prolungamento QT, alla somministrazione concomitante di medicinali noti per prolungare l'intervallo QT, ad un'anamnesi di torsioni di punta, prolungamento preesistente dell'intervallo QT, insufficienza cardiaca congestizia, somministrazione di diuretici potassio-disperdenti ed altre condizioni che portano ad ipokaliemia o ipomagnesiemia. Una paziente (che riceveva molteplici medicinali concomitanti, compresa amfotericina B) ha avuto torsione di punta asintomatica durante la terapia d'induzione per LPA recidivata con triossido di arsenico. La paziente ha proseguito con la terapia di consolidamento senza ulteriori episodi di prolungamento dell'intervallo QT.

Nei pazienti di nuova diagnosi con LPA a rischio basso/intermedio, il prolungamento dell'intervallo QTc è stato osservato nel 15,6% dei pazienti. In un paziente, il trattamento d'induzione è stato interrotto a causa di un severo prolungamento dell'intervallo QTc e di anomalie elettrolitiche al 3° giorno.

Neuropatia periferica

La neuropatia periferica, caratterizzata da parestesie/disestesie, è un effetto comune e ben attestato dell'arsenico ambientale. Solo 2 pazienti con LPA recidivata/refrattaria hanno interrotto il trattamento prima del previsto a causa di questa reazione avversa e uno di essi ha continuato con ulteriore triossido di arsenico in un protocollo successivo. Il 44% dei pazienti con LPA recidivata/refrattaria ha accusato sintomi associabili alla neuropatia. La maggior parte di questi sintomi era di entità da lieve a moderata e reversibile alla cessazione del trattamento con triossido di arsenico.

Epatotossicità (grado 3 o 4)

Il 63,2% dei pazienti di nuova diagnosi con LPA a rischio basso/intermedio ha sviluppato effetti epatotossici di grado 3 o 4 durante il trattamento d'induzione o di consolidamento con triossido di arsenico in associazione ad ATRA. Tuttavia, gli effetti tossici si sono risolti con la sospensione temporanea di triossido di arsenico, ATRA o entrambi (vedere paragrafo 4.4).

Tossicità ematologica e gastrointestinale

Nei pazienti di nuova diagnosi con LPA a rischio basso/intermedio si sono verificate tossicità gastrointestinale, neutropenia di grado 3-4 e trombocitopenia di grado 3 o 4, tuttavia con una

frequenza 2,2 volte inferiore nei pazienti trattati con triossido di arsenico in associazione ad ATRA rispetto ai pazienti trattati con ATRA + chemioterapia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Se compaiono sintomi che suggeriscono una grave tossicità acuta da arsenico (es. convulsioni, debolezza muscolare e stato confusionale), Triossido di arsenico medac deve essere immediatamente sospeso e si può prendere in considerazione la terapia chelante con penicillamina a dosi giornaliere $\leqslant$ 1 g/*die*. La durata del trattamento con penicillamina deve essere valutata in base ai valori di laboratorio per arsenico urinario. Per quei pazienti non in grado di assumere medicinali per via orale, è consigliabile dimercaprolo somministrato alla dose di 3 mg/kg per via intramuscolare ogni 4 ore fino al regresso della tossicità ad esito potenzialmente fatale. Successivamente, si può somministrare penicillamina a dosi giornaliere $\leqslant$ 1 g/*die*. In presenza di coagulopatia, si consiglia la somministrazione dell'agente chelante succimero (acido dimercaptosuccinico) 10 mg/kg oppure 350 mg/m^2 ogni 8 ore per 5 giorni, e poi ogni 12 ore per 2 settimane. Nel caso di pazienti con sovradosaggio di arsenico severo e acuto, deve essere presa in considerazione la dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XX27

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione di Triossido di arsenico medac non è completamente noto. Triossido di arsenico provoca cambiamenti morfologici e la frammentazione dell'acido desossiribonucleico (DNA) caratteristica dell'apoptosi nelle cellule NB4 della leucemia promielocitica umana *in vitro*. Triossido di arsenico causa inoltre danno o degradazione a carico della proteina di fusione PML/RARα.

Efficacia e sicurezza clinica

Pazienti con LPA non ad alto rischio di nuova diagnosi

Triossido di arsenico è stato studiato in 77 pazienti di nuova diagnosi affetti da LPA a rischio basso/intermedio in uno studio clinico di fase 3 controllato, randomizzato, di non inferiorità, che ha messo a confronto l'efficacia e la sicurezza di triossido di arsenico in associazione ad ATRA con quelle di ATRA+chemioterapia (es. idarubicina e mitoxantrone) (studio APL0406). Lo studio ha incluso pazienti con LPA di nuova diagnosi confermata dalla presenza di t(15; 17) o PML/RARα alla RT-PCR o di distribuzione nucleare di PML microgranulare nelle cellule leucemiche. Non ci sono dati disponibili relativi a pazienti con traslocazioni varianti come t(11; 17) (PLZF/RARα). Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con aritmie significative, anomalie all'ECG (sindrome del QT lungo congenito, anamnesi o presenza di tachiaritmia ventricolare o atriale significativa, bradicardia a riposo clinicamente significativa (<50 battiti al minuto), QTc >450 ms all'ECG di screening, blocco di branca destra più emiblocco anteriore sinistro, blocco bifascicolare) o neuropatia. I pazienti del gruppo di trattamento con ATRA+triossido di arsenico hanno ricevuto ATRA per via orale a dosi giornaliere di 45 mg/m^2 e triossido di arsenico e.v. a dosi giornaliere di 0,15 mg/kg fino alla CR. Durante la terapia di consolidamento, ATRA è stato somministrato alla stessa dose per periodi di 2 settimane di

trattamento seguite da 2 settimane di sospensione, per un totale di 7 cicli, e triossido di arsenico è stato somministrato alla stessa dose per 5 giorni a settimana, per 4 settimane di trattamento seguite da 4 settimane di sospensione, per un totale di 4 cicli. I pazienti nel gruppo di trattamento con ATRA+chemioterapia hanno ricevuto idarubicina e.v. a dosi di 12 mg/m^2 i giorni 2, 4, 6 e 8 e ATRA per via orale a dosi giornaliere di 45 mg/m^2 fino alla CR. Durante il trattamento di consolidamento, i pazienti hanno ricevuto idarubicina a dosi di 5 mg/m^2 nei giorni da 1 a 4 e ATRA a dosi giornaliere di 45 mg/m^2 per 15 giorni, quindi mitoxantrone e.v. a dosi di 10 mg/m^2 nei giorni da 1 a 5 e di nuovo ATRA a dosi giornaliere di 45 mg/m^2 per 15 giorni, e infine una singola dose di idarubicina di 12 mg/m^2 e ATRA a dosi giornaliere di 45 mg/m^2 per 15 giorni. Ogni ciclo del trattamento di consolidamento è stato avviato al recupero ematologico dal ciclo precedente, definito come conta assoluta dei neutrofili >1,5 x 10^9/L e piastrine >100 x 10^9/L. I pazienti del gruppo di trattamento con ATRA + chemioterapia hanno ricevuto anche un trattamento di mantenimento a base di 6-mercaptopurina per via orale a dosi giornaliere di 50 mg/m^2, metotressato per via intramuscolare a dosi settimanali di 15 mg/m^2 e ATRA a dosi giornaliere di 45 mg/m^2 per 15 giorni ogni 3 mesi, per un massimo di 2 anni.

I principali risultati di efficacia sono sintetizzati nella tabella 3 di seguito.

Tabella 3

Endpoint	**ATRA + triossido di arsenico (n = 77) [%]**	**ATRA + chemioterapia (n = 79) [%]**	**Intervallo di confidenza (IC)**	**p-value**
Sopravvivenza libera da eventi (*event-free survival*, EFS) a 2 anni	97	86	IC al 95% per la differenza, 2-22 punti percentuali	p <0,001 per la non-inferiorità p = 0,02 per la superiorità di ATRA+triossido di arsenico
Remissione ematologica completa (*haematologic complete remission*, HCR)	100	95		p = 0,12
Sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) a 2 anni	99	91		p = 0,02
Sopravvivenza libera da malattia (*disease-free survival*, DFS) a 2 anni	97	90		p = 0,11
Incidenza cumulativa di recidiva (*cumulative incidence of relapse*, CIR) a 2 anni	1	6		p = 0,24

LPA = leucemia promielocitica acuta; ATRA = acido all-*trans* retinoico

LPA recidivata/refrattaria

Triossido di arsenico è stato studiato in 52 pazienti affetti da LPA, precedentemente trattati con un regime a base di antraciclina e retinoidi, in due studi in aperto, a braccio singolo e non comparativi. Uno era uno studio clinico che ha coinvolto un unico centro (n = 12) e l'altro era uno studio multicentrico che coinvolgeva 9 istituti (n = 40). I pazienti partecipanti al primo studio hanno ricevuto una dose mediana di 0,16 mg/kg/*die* di triossido di arsenico (dosi comprese fra 0,06 e 0,20 mg/kg/*die*), mentre i pazienti partecipanti allo studio multicentrico hanno ricevuto una dose fissa di 0,15 mg/kg/*die*. Triossido di arsenico è stato somministrato per via endovenosa nell'arco di 1-2 ore finché il midollo osseo risultava essere privo di cellule leucemiche, fino ad un massimo di 60 giorni. I pazienti con CR hanno ricevuto una terapia di consolidamento con triossido di arsenico per altre 25 dosi in un periodo di 5 settimane. La terapia di consolidamento è cominciata 6 settimane (range 3-8) dopo il trattamento d'induzione nello studio monocentrico e 4 settimane (range 3-6) dopo il trattamento d'induzione nello studio multicentrico. La CR è stata definita come assenza di cellule leucemiche visibili all'interno del midollo osseo e recupero periferico di piastrine e leucociti.

I pazienti partecipanti allo studio monocentrico avevano avuto una recidiva a seguito di 1-6 regimi precedenti, e 2 pazienti avevano avuto una recidiva a seguito del trapianto di cellule staminali. I pazienti partecipanti allo studio multicentrico avevano avuto una recidiva a seguito di 1-4 regimi precedenti e 5 pazienti avevano avuto una recidiva a seguito del trapianto di cellule staminali. L'età mediana dei partecipanti allo studio monocentrico era di 33 anni (età compresa fra 9 e 75 anni). L'età mediana dei partecipanti allo studio multicentrico era di 40 anni (età compresa fra 5 e 73 anni).

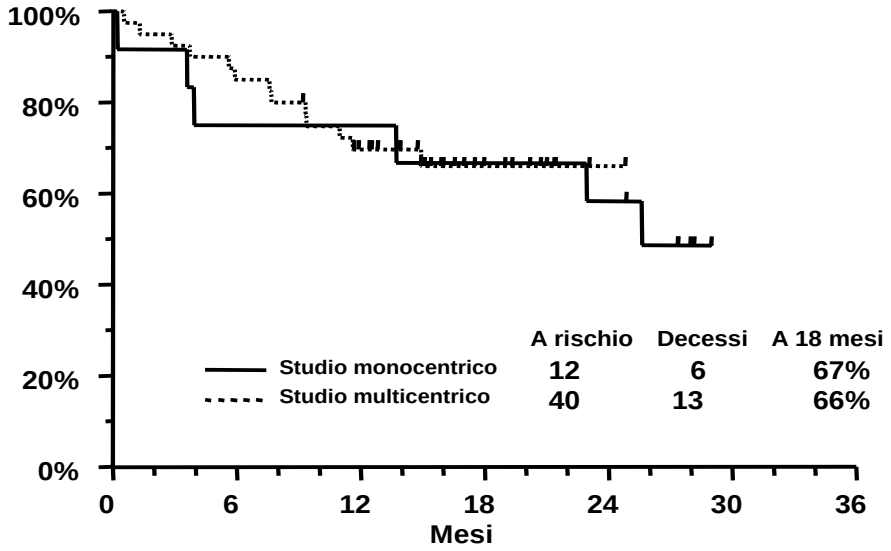
I risultati sono sintetizzati nella tabella 4 di seguito.

Tabella 4

	Studio monocentrico N=12	**Studio multicentrico N=40**
Dose di triossido di arsenico, mg/kg/*die* (mediana, range)	0,16 (0,06-0,20)	0,15
Remissione completa	11 (92%)	34 (85%)
Tempo alla remissione del midollo osseo (mediana)	32 giorni	35 giorni
Tempo alla remissione completa (mediana)	54 giorni	59 giorni
Sopravvivenza a 18 mesi	67%	66%

Lo studio monocentrico comprendeva 2 pazienti pediatrici (<18 anni di età), entrambi i quali hanno raggiunto una remissione completa. Lo studio multicentrico comprendeva 5 pazienti pediatrici (<18 anni di età), 3 dei quali hanno raggiunto una remissione completa. Non sono stati trattati bambini sotto i 5 anni d'età.

Nel trattamento di follow-up successivo alla terapia di consolidamento, 7 pazienti partecipanti allo studio monocentrico e 18 pazienti partecipanti allo studio multicentrico hanno ricevuto ulteriore terapia di mantenimento con triossido di arsenico. Tre pazienti partecipanti allo studio monocentrico e 15 pazienti partecipanti allo studio multicentrico hanno ricevuto il trapianto di cellule staminali dopo aver completato la terapia con triossido di arsenico. La durata mediana della remissione completa sulla base della misurazione col metodo di Kaplan-Meier per lo studio monocentrico è di 14 mesi, e non è stata raggiunta per lo studio multicentrico. Al momento dell'ultimo follow-up, 6 dei 12 pazienti partecipanti allo studio monocentrico erano vivi con un follow-up mediano di 28 mesi (range da 25 a 29). Nello studio multicentrico, 27 dei 40 pazienti partecipanti erano vivi con follow-up mediano di 16 mesi (range da 9 a 25). Le stime di Kaplan-Meier della sopravvivenza a 18 mesi per ciascuno studio sono mostrate di seguito.



La conferma citogenetica della conversione in un normale genotipo e il rilevamento mediante trascrittasi inversa-reazione a catena della polimerasi (RT-PCR) della conversione del PML/RAR-alfa in normale sono mostrati nella tabella 5 sottostante.

Citogenetica a seguito della terapia con triossido di arsenico

Tabella 5

	Studio pilota monocentrico N con CR= 11	**Studio multicentrico N con CR = 34**
Citogenetica Tradizionale [t(15;17)]		
Assente	8 (73%)	31 (91%)
Presente	1 (9%)	0%
Non misurabile	2 (18%)	3 (9%)
RT-PCR per PML/RAR-alfa		
Negativa	8 (73%)	27 (79%)
Positiva	3 (27%)	4 (12%)
Non misurabile	0	3 (9%)

Sono state osservate risposte in tutti i gruppi d'età esaminati, da 6 a 75 anni. Il tasso di risposta era simile per i due sessi. Non si ha esperienza dell'effetto di triossido di arsenico sulla variante APL contenente le traslocazioni cromosomiche t(11;17) e t(5;17).

Popolazione pediatrica

L'esperienza nei bambini è limitata. Dei 7 pazienti di età <18 anni (range 5–16 anni) trattati con triossido di arsenico alla dose raccomandata di 0,15 mg/kg/*die*, 5 hanno ottenuto una risposta completa (vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La forma inorganica, liofilizzata di triossido di arsenico, quando posta in soluzione, immediatamente dà origine al prodotto di idrolisi acido arsenioso (As^{III}). L'As^{III} è la specie farmacologicamente attiva di triossido di arsenico.

Distribuzione

Il volume di distribuzione (V_d) dell'As^{III} è grande (>400 L), indicando una distribuzione significativa nei tessuti, con trascurabile legame proteico. Il V_d dipende anche dal peso corporeo ed aumenta con l'aumento di questo. L'arsenico totale si accumula principalmente nel fegato, nei reni, nel cuore e, in misura minore, nei polmoni, nei capelli e nelle unghie.

Biotrasformazione

Il metabolismo di triossido di arsenico coinvolge l'ossidazione dell'acido arsenioso (As^{III}), la specie attiva del triossido di arsenico, ad acido arsenico (As^{V}), nonché la metilazione ossidativa ad acido monometilarsonico (MMA^{V}) e acido dimetilarsinico (DMA^{V}) ad opera di metiltransferasi, soprattutto nel fegato. I metaboliti pentavalenti MMA^{V} e DMA^{V} compaiono lentamente nel plasma (circa 10-24 ore dopo la prima somministrazione di triossido di arsenico) ma, a causa della loro più lunga emivita, in seguito a somministrazioni multiple, si accumulano maggiormente rispetto all'As^{III}. Il tasso di accumulo di questi metaboliti è dipendente dal regime posologico. In confronto alla somministrazione unica, dopo somministrazioni multiple questo accumulo varia da 1,4 a 8 volte. L'As^{V} è presente nel plasma solo a livelli relativamente bassi.

Studi enzimatici condotti *in vitro* con microsomi epatici umani hanno dimostrato che triossido di arsenico non ha attività inibitrice sui substrati dei principali enzimi del citocromo P450, quali 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Non ci si aspetta quindi che le sostanze che sono substrati per questi enzimi P450 interagiscano con Triossido di arsenico medac.

Eliminazione

Circa il 15% della dose di triossido di arsenico somministrata viene escreta nelle urine come As^{III} immodificato. I metaboliti metilati dell'As^{III} (MMA^{V}, DMA^{V}) sono escreti principalmente nelle urine. La concentrazione plasmatica di As^{III} si abbassa da quella di picco in maniera bifasica, con una emivita di eliminazione terminale media di 10-14 ore. La clearance totale dell'As^{III} nel range posologico di 7-32 mg a dose singola (somministrati in una dose di 0,15 mg/Kg) è di 49 L/h, e la clearance renale di 9 L/h. La clearance non dipende dal peso corporeo del soggetto o della dose somministrata nel range posologico studiato. Le emivite di eliminazione terminali dei metaboliti MMA^{V} e DMA^{V} stimate sono, rispettivamente, di 32 ore e 70 ore.

Compromissione renale

La clearance plasmatica dell'As^{III} non è risultata alterata in pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina 50-80 mL/min) o moderata (clearance della creatinina: 30-49 mL/min). La clearance plasmatica dell'As^{III} nei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina <30 mL/min) era del 40% inferiore a quella dei pazienti con normale funzione renale (vedere paragrafo 4.4).

L'esposizione sistemica a MMA^{V} e DMA^{V} tendeva ad essere maggiore nei pazienti con compromissione renale; le conseguenze cliniche di ciò non sono note, ma non è stata osservata un'aumentata tossicità.

Compromissione epatica

I dati farmacocinetici relativi a pazienti con carcinoma epatocellulare con compromissione epatica da lieve a moderata indicano che l'As^{III} o l'As^{V} non si accumulano dopo infusioni bi-settimanali. Non si è osservata alcuna chiara tendenza all'aumento dell'esposizione sistemica ad As^{III}, As^{V}, MMA^{V} o DMA^{V} con livelli decrescenti di funzione epatica valutati per mezzo dell'area sotto la curva (AUC) normalizzata per la dose (in milligrammi).

Linearità/Non linearità

Nel range posologico totale a dose singola da 7 a 32 mg (somministrato alla dose di 0,15 mg/Kg), l'esposizione sistemica (AUC) appare lineare. Il declino della concentrazione plasmatica di picco dell' As^{III} ha luogo in maniera bifasica ed è caratterizzato da una fase rapida iniziale di distribuzione seguita da una fase più lenta di eliminazione terminale. Dopo somministrazione di una dose di 0,15 mg/Kg in un regime giornaliero (n = 6) o bisettimanale (n = 3), è stato osservato un accumulo di As^{III} di circa 2 volte rispetto ad una infusione unica. Tale accumulo era lievemente superiore a quello atteso sulla base dei risultati ottenuti con la dose singola.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I limitati studi sulla tossicità riproduttiva di triossido di arsenico negli animali indicano embriotossicità e teratogenicità (difetti del tubo neurale, anoftalmia e microftalmia) con la somministrazione di dosi superiori di 1-10 volte la dose clinica consigliata (mg/m^2). Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla fertilità di Triossido di arsenico medac. I composti dell'arsenico inducono aberrazioni cromosomiche e trasformazioni morfologiche delle cellule di mammifero *in vitro* e *in vivo*. Non sono stati condotti studi formali sul potenziale cancerogeno di triossido di arsenico. Tuttavia, triossido di arsenico ed altri composti inorganici dell'arsenico sono riconosciuti come cancerogeni per gli esseri umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossido di sodio
Acido cloridrico (per regolare il pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro

3 anni.

Dopo la prima apertura

Una volta aperto, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

Dopo la diluizione

La stabilità chimico-fisica durante l'uso è stata dimostrata per 48 ore a 30 ºC e per 72 ore a 2 ºC-8 ºC. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso, prima dell'utilizzo del prodotto, sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare 24 ore a una temperatura compresa tra 2 ºC e 8 ºC, salvo dove si sia effettuata la diluizione in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 mL di concentrato in un flaconcino di vetro trasparente di tipo I con un tappo in gomma clorobutilica, una ghiera in alluminio e un tappo a strappo in plastica. Ogni confezione contiene 10 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione di Triossido di arsenico medac
Per tutte le procedure di manipolazione di Triossido di arsenico medac deve essere rigorosamente osservata una tecnica asettica, in quanto nel prodotto non è presente nessun conservante.

Triossido di arsenico medac deve essere diluito con 100-250 mL di soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%) o soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%), immediatamente dopo averlo aspirato dal flaconcino.

Triossido di arsenico medac non deve essere miscelato con altri medicinali né somministrato simultaneamente nella stessa linea endovenosa.

La soluzione diluita deve essere limpida e incolore. Tutte le soluzioni parenterali devono essere ispezionate a vista, per escludere la presenza di materia particellare e scolorimento prima della somministrazione. Non usare la preparazione se contiene materia particellare estranea.

Procedura per il corretto smaltimento

Triossido di arsenico medac è solo monouso e le parti inutilizzate di ciascun flaconcino devono essere smaltite secondo modalità appropriate. Non conservare le parti non utilizzate per una somministrazione successiva.

Il medicinale non utilizzato, le parti che vengono a contatto con il prodotto ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1475/001, A.I.C.: 049056017

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 settembre 2020
Data del rinnovo più recente: 17 luglio 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

04/2026

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, https://www.ema.europa.eu.