

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arsenic trioxide Accord 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia sisältää 1 mg arseenitrioksidia.

Yksi injektiopullo (10 ml) sisältää 10 mg arseenitrioksidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Steriili, kirkas, väritön vesiliuos, joka ei sisällä hiukkasia ja jonka pH-arvo on 7,7–8,3.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Arsenitrioksidi on tarkoitettu remission induktioon ja konsolidaatioon aikuispotilailla, joilla on

- hiljattain diagnosoitu matalan tai keskisuuren riskin akuutti promyelosyyttinen leukemia (APL) (valkosolujen lukumäärä  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) yhdessä ”all-trans” -retinoiinihapon (ATRA) kanssa
- uusiutunut/refraktaarinen akuutti promyelosyyttinen leukemia (APL) (edeltävän hoidon tulisi olla sisältänyt retinoidia ja solunsalpaajia),

jolle on tyypillistä t(15;17)-translokaatio ja/tai promyelosyyttileukemia/retinoiinihapporeseptori-alfa (PML/RAR-alfa) geeni.

Muiden akuuttien myelogeenisten leukemia-alatyypien vastetta arseenitrioksidille ei ole tutkittu.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Arsenitrioksidia saa antaa vain akuuttien leukemioiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa ja kohdassa 4.4. kuvattuja hoidon valvontaa koskevia erikoisohjeita on noudatettava.

#### Annostus

Samaa annostusta suositellaan aikuisille ja iäkkäille.

#### *Hiljattain diagnosoitu matalan tai keskisuuren riskin akuutti promyelosyyttinen leukemia (APL)*

##### *Induktiohoito-ohjelma*

Arsenitrioksidia pitää antaa laskimoon päivittäin 0,15 mg/kg/vrk suuruisina annoksina, kunnes saavutetaan täydellinen remissio. Jos täydellistä remissiota ei ole saavutettu 60 päivän kuluttua hoidon aloittamisesta, annostelu on lopetettava.

##### *Konsolidaatiohoito-ohjelma*

Arsenitrioksidia pitää antaa laskimoon 0,15 mg/kg/vrk suuruisina annoksina, 5 päivänä viikossa. Hoitoa tulee jatkaa 4 viikkoa, minkä jälkeen pidetään 4 viikon tauko, yhteensä 4 hoitojaksoa.

## Uusiutunut/refraktaarinen akuutti promyelosyyttinen leukemia (APL)

### *Induktiohoito-ohjelma*

Arseenitrioksidia pitää antaa laskimoon päivittäin 0,15 mg/kg/vrk suuruisina annoksina, kunnes saavutetaan täydellinen remissio (alle 5 % blasteja luuydinsolukossa ilman leukemiasoluja). Jos täydellistä remissiota ei ole saavutettu 50 päivän kuluttua hoidon aloittamisesta, annostelu on lopetettava.

### *Konsolidaatiohoito-ohjelma*

Konsolidaatiohoito pitää aloittaa 3–4 viikkoa sen jälkeen kun induktioterapia on lopetettu. Arseenitrioksidia annostellaan laskimoon 0,15 mg/kg/vrk yhteensä 25 annosta, siten, että hoitoa annetaan ensin 5 päivänä viikossa ja sitten pidetään 2 päivän tauko ja tämä toistetaan 5 viikon ajan.

### Hoidon siirtäminen myöhempään ajankohtaan, annoksen muutos ja hoidon aloittaminen uudelleen

Arseenitrioksidi on keskeytettävä tilapäisesti ennen hoito-ohjelman suunniteltua päättämistä aina, kun havaitaan 3. asteen tai sitä suurempi toksisuus (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria), jonka arvellaan liittyvän arseenitrioksidihoidon. Potilailla, joilla ilmenee sellaisia reaktioita, joiden arvellaan johtuvan arseenitrioksidista, hoitoa saa jatkaa vain toksisten oireiden poistuttua tai kun hoidon keskeyttämisen aiheuttanut muutos on palautunut lähtötasolle. Sellaisissa tapauksissa hoito on aloitettava uudelleen 50 % annoksella hoidon keskeyttämistä edeltävästä annoksesta. Jos toksiset oireet eivät palaa 7 vuorokauden aikana hoidon uudelleen aloittamisesta pienemmällä annoksella, vuorokausiannos voidaan nostaa takaisin alkuperäiseen (100 %) hoitoannokseen. Potilailla, joilla ilmenee toksisuutta uudestaan, hoito on kokonaan lopetettava.

EKG:n elektrolyyttitasapainon häiriöt ja maksatoksisuus ks. kohta 4.4.

### Erityisryhmät

#### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

Koska kaikista maksan vajaatoimintaa sairastavista potilasryhmistä ei ole saatavilla tietoja ja koska arseenitrioksidihoidon aikana voi esiintyä maksatoksisuutta, maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden arseenitrioksidihoidossa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

#### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

Koska kaikista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilasryhmistä ei ole saatavilla tietoja, munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden arseenitrioksidihoidossa on noudatettava varovaisuutta.

#### *Pediatriset potilaat*

Arseenitrioksidin turvallisuutta ja tehoa enintään 17 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. 5–16-vuotiaista lapsista tällä hetkellä saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta. Tietoja alle 5-vuotiaista lapsista ei ole saatavilla.

### Antotapa

Arseenitrioksidi on annettava laskimoon 1–2 tunnin aikana. Infuusiota voidaan jatkaa aina 4 tuntiin saakka, mikäli havaitaan vasomotorisia reaktioita. Keskuslaskimokatetria ei tarvita. Potilaat täytyy hoitaa sairaalan vuodeosastolla hoidon alkuvaiheessa sairauden aiheuttamien oireiden vuoksi ja jotta voidaan varmistaa riittävä valvonta.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen valmistuksesta ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kliinisesti epävakaut potilaat, joilla on akuutti promyelosyyttinen leukemia (APL), kuuluvat riskiryhmään. Näissä tapauksissa on seurattava tavallista tiheämmin elektrolyyttejä, verensokeria, verenkuvausta sekä maksan ja munuaisten toimintakokeita sekä hyytymistekijöitä.

##### Leukosyyttien aktivoitumisoireyhtymä (APL-erilaistumisoireyhtymä)

27 %:lla arseenitrioksidia saaneista APL-potilaista, joilla oli uusiutunut/refraktaarinen tauti, ilmenee oireita, jotka muistuttivat ns. retinoiinihappo-akuutti promyelosyyttileukemiaoireyhtymää tai APL-erilaistumisoireyhtymää (retinoic-acid-acute promyelocytic leukaemia (RA-APL) syndrome/APL Differentiation syndrome), johon tyypillisesti liittyy kuumetta, hengenahdistusta, painonnousua, keuhkoinfiltraatteja ja keuhko- tai sydänpussin effuusiota, joihin liittyy tai ei liity leukosytoosia. Tämä oireyhtymä voi johtaa kuolemaan. 19 %:lla potilaista, joilla oli hiljattain diagnosoitu APL, jota hoidettiin arseenitrioksidilla ja ATRA:lla, havaittiin RA-APL-oireyhtymää; 5 tapauksista oli vakavia. Kun ensimmäiset merkit mahdollisesta oireyhtymästä ilmenevät (selittämätön kuume, hengenahdistus ja/tai painonnousu, epänormaali keuhkojen auskultaatiolöydös ja röntgenologiset muutokset), arseenitrioksidihoidon on keskeytettävä tilapäisesti ja suuriannoksinen steroidihoidon (10 mg deksametasonia laskimoon kahdesti vuorokaudessa) täytyy aloittaa välittömästi leukosyyttiarvoista riippumatta. Hoitoa on jatkettava vähintään 3 vuorokauden ajan tai siihen saakka, kun oireyhtymän merkit ja oireet ovat hävinneet. Lisäksi suositellaan samanaikaista diureettihoidon, jos se on kliinisesti perusteltua/tarpeellista. Suurimman osan potilaista ei tarvitse lopettaa arseenitrioksidihoidon pysyvästi APL-erilaistumisoireyhtymän hoidon aikana. Heti, kun merkit ja oireet ovat hävinneet, arseenitrioksidihoidon voidaan jatkaa 50 %:n annoksella viimeisestä annoksesta ensimmäisten 7 vuorokauden ajan. Tämän jälkeen arseenitrioksidihoidon voidaan jatkaa täydellä annostuksella, mikäli aiemman toksisuuden pahenemista ei ilmene. Jos oireet ilmaantuvat uudelleen, arseenitrioksidiannostus on pienennettävä edellisen annostuksen suuruiseksi. APL-erilaistumisoireyhtymän kehittymisen estämiseksi APL-potilaille voidaan antaa induktiohoidon aikana prednisonia (0,5 mg/ kehon painokg /vrk induktiohoidon ajan) arseenitrioksidihoidon 1. päivästä alkaen induktiohoidon päättymiseen saakka. On suositeltavaa, ettei solunsalpaajahoidon lisäksi hoito-ohjelmaan steroidihoidon lisäksi, koska ei ole kokemusta samanaikaisesta steroidihoidosta ja solunsalpaajahoidosta hoidettaessa arseenitrioksidihoidon aiheuttamaa leukosyyttien aktivaatio-oireyhtymää. Markkinoille tulon jälkeiset kokemukset viittaavat siihen, että potilailla, joilla on muuntotyypisiä maligniteetteja, voi esiintyä samankaltainen oireyhtymä. Näitä potilaita on valvottava ja hoidettava edellä annettujen ohjeiden mukaisesti.

##### EKG-muutokset

Arsenitrioksidi voi pidentää QT-aikaa ja aiheuttaa täydellisen eteis-kammiokatkoksen. QT-ajan pidentäminen voi aiheuttaa kääntyvien kärkien tyypisen kammioarytmian, joka voi johtaa kuolemaan. Aiempi antrasykliinihoito saattaa lisätä QT-ajan pidentymisen riskiä. Kääntyvien kärkien kammioarytmian vaara on suhteessa QT-ajan pidentymisen määrään, QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden samanaikaiseen käyttöön (kuten luokan Ia ja III rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, amiodaroni, sotaloli, dofetilidi), psykenlääkkeet (esim. tiordatsiini), masennuslääkkeet (esim. amitriptyliini), jotkut makrolidit (esim. erytromysiini), jotkut antihistamiinit (esim. terfenadiini ja astemitsoli), jotkut kinoloniantibiotit (esim. sparfloksasiini) ja muut yksittäiset lääkevalmisteet, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa (esim. sisapridi)), kääntyvien kärkien kammioarytmian aikaisempaan esiintymiseen, olemassa olevaan QT-ajan pidentymiseen, sydämen vajaatoimintaan, amfoterisiini B:n tai kaliumin menetystä aiheuttavien diureettien käyttöön tai muihin tiloihin, jotka aiheuttavat hypokaleemiaa ja hypomagnesemiaa. Kliinisissä kokeissa uusiutuneessa/refraktaarisessa sairaudessa 40 %:lla arseenitrioksidivalmisteella hoidetuista potilaista esiintyi vähintään yksi yli 500 ms pituinen korjattu QT(QTc)-aika. Pidentynyt QTc havaittiin 1-5 viikon kuluessa arseenitrioksidin infuusiosta ja se palasi alkuarvoon 8 viikon kuluessa arseenitrioksidin infuusiosta. Yhdellä potilaalla (joka sai useita lääkevalmisteita samanaikaisesti, mm. amfoterisiini B:tä), jota hoidettiin arseenitrioksidilla APL-relapsin vuoksi, ilmenee oireeton kääntyvien kärkien kammioarytmia. Hiljattain diagnosoitu saaneista APL-potilaista 15,6 %:lla oli pidentynyt QTc-aika arseenitrioksidin ja ATRA:n yhdistelmällä (ks. kohta 4.8). Yhden hiljattain diagnosoitun potilaan induktiohoito lopetettiin voimakkaasti pidentyneen QTc-ajan ja elektrolyyttihäiriöiden vuoksi induktiohoidon 3. päivänä.

### Suosituksset EKG:n ja elektrolyyttitasapainon valvomiseksi

Ennen arseenitrioksidihoidon aloitusta pitää ottaa 12-kytkentäinen EKG ja määrittää seerumin elektrolyytit (kalium, kalsium ja magnesium) ja kreatiini. Elektrolyyttitasapaino on tarvittaessa korjattava, ja mahdollisuuksien mukaan lopetettava sellaisten lääkevalmisteiden käyttö, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa. Potilailla, joilla on QTc:n pidentymisen tai kääntyvien kärkien kammioarytmian riskitekijöitä, tulisi olla jatkuva EKG-seuranta. Jos QTc-aika on pitempi kuin 500 ms, korjaavat toimenpiteet on suoritettava ja QTc-aika määritettävä uudelleen EKG-sarjalla ja jos mahdollista, on konsultoitava erikoislääkärinä ennen arseenitrioksidihoidon harkintaa.

Arseenitrioksidihoidon aikana kaliumpitoisuus täytyy pitää yli 4 mEq/l:ssa ja magnesiumpitoisuus yli 1,8 mg/dl:ssa. Potilaat, joiden absoluuttinen QT-aika on yli 500 ms, täytyy arvioida uudelleen ja on ryhdyttävä välittömästi korjaamaan mahdollisia samanaikaisia riskitekijöitä ja samalla arvioitava arseenitrioksidihoidon jatkamisesta tai sen lopettamisesta aiheutuvaa riski-hyötysuhdetta. Jos ilmenee pyörtymistä tai nopea tai epäsäännöllinen syke, potilas on otettava sairaalaan ja häntä on valvottava jatkuvasti. Seerumin elektrolyyttitasapaino on määritettävä, ja arseenitrioksidihoido on keskeytettävä, kunnes QTc-aika laskee alle 460 ms, elektrolyyttitasapaino on korjaantunut ja pyörtäily sekä epäsäännöllinen syke lakkaavat. Toipumisen jälkeen hoitoa jatketaan 50 %:n annoksella hoidon keskeyttämistä edeltävästä annoksesta. Ellei QTc-ajan pitenemistä ilmene 7 vuorokauden sisällä siitä, kun hoito on aloitettu uudelleen pienennetyllä annoksella, arseenitrioksidihoido voidaan jatkaa annoksella 0,11 mg/kg/vrk toisen viikon ajan. Päivittäinen annos voidaan nostaa takaisin 100 %:iin ellei pitenemistä esiinny. Arseenitrioksidin vaikutuksesta QTc-aikaan infuusion aikana ei ole olemassa tietoja. EKG on otettava kahdesti viikossa ja useamminkin, jos potilaan tila on epävakaa sekä induktio- että konsolidaatiovaiheen aikana.

### Maksatoksisuus (3. asteen tai suurempi)

Hiljattain diagnosoiduista matalan tai keskisuuren riskin APL-potilaista 63,2 %:lle kehittyi 3. tai 4. asteen maksatoksisuutta induktio- tai konsolidaatiohoidon aikana, kun arseenitrioksidia annettiin yhdessä ATRA:n kanssa (ks. kohta 4.8). Toksisuudet kuitenkin hävisivät, kun joko arseenitrioksidihoido, ATRA-hoido tai molemmat lopetettiin tilapäisesti. Arseenitrioksidihoido on keskeytettävä ennen hoito-ohjelman suunniteltua päättymistä aina, kun havaitaan 3. asteen tai sitä suurempi toksisuus (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria). Heti kun bilirubiini ja/tai ASAT- ja/tai alkalinen fosfataasi laskevat alle 4-kertaisen pitoisuuden normaaliin ylempään pitoisuuteen verrattuna, arseenitrioksidihoido jatketaan ensimmäisten 7 vuorokauden ajan 50 %:n annoksella keskeyttämistä edeltävästä annoksesta. Tämän jälkeen arseenitrioksidivalmisteen antamista jatketaan täydellä annoksella, jos aiempaan toksisuuteen liittyviä oireita ei ilmene. Jos maksatoksisuutta ilmenee uudestaan, arseenitrioksidihoido on lopetettava pysyvästi.

### Hoidon siirtäminen myöhempään ajankohtaan ja annoksen modifiointi

Arseenitrioksidihoido on keskeytettävä tilapäisesti, ennen hoito-ohjelman suunniteltua päättämistä aina, kun havaitaan 3. asteen tai sitä suurempi toksisuus (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria), jonka arvellaan liittyvän arseenitrioksidihoido (ks. kohta 4.2).

### Laboratoriokokeet

Elektrolyyttitasapainoa, verensokeria, verenkuvaa, maksan ja munuaisten toimintakokeita sekä veren hyytymistä koskevia kokeita on seurattava vähintään kahdesti viikossa ja useamminkin, jos potilaan tila on epävakaa induktiovaiheen aikana ja vähintään viikoittain konsolidaatiovaiheen aikana.

### Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Koska kaikista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilasryhmistä ei ole saatavilla tietoja, munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden arseenitrioksidihoidossa on noudatettava varovaisuutta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole riittävästi kokemusta, jotta voitaisiin päätellä, onko heidän annostustaan syytä muuttaa. Arseenitrioksidivalmisteen käyttöä potilailla, jotka saavat dialyysihoitoa, ei ole tutkittu.

### Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Koska kaikista maksan vajaatoimintaa sairastavista potilasryhmistä ei ole saatavilla tietoja ja koska arseenitrioksidihoidon aikana voi esiintyä maksatoksisuutta, maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden arseenitrioksidihoidossa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4 maksatoksisuuteen

liittyen ja kohta 4.8). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole riittävästi kokemusta, jotta voitaisiin päätellä, onko heidän annostustaan syytä muuttaa.

#### Läkkäät

Arseniitrioksidin käytöstä läkkäillä ihmisillä on vain vähän tietoa. Varovaisuutta tarvitaan näillä potilailla.

#### Hyperleukosytoosi

Joillakin arseenitrioksidihoidon saaneilla potilailla, joilla on uusiutunut/refraktaarinen APL, on kehittynyt hyperleukosytoosi ( $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ). Valkosolujen määrän perustasolla ja hyperleukosytoosin kehittymisellä ei näyttänyt olevan yhteyttä; korrelaatiota ei havaittu myöskään valkosolujen lukumäärän perustason ja huipputasojen välillä. Hyperleukosytoosia ei koskaan hoidettu ylimääräisellä solunsalpaajahoidolla ja sen taso laski arseenitrioksidihoidon jatkettua. Valkosolujen määrä konsolidaatiovaiheen aikana ei ollut yhtä suuri kuin induktiohoidon aikana ja oli  $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$  lukuun ottamatta yhtä potilasta, jonka valkosolumäärä oli konsolidaatiovaiheen aikana  $22 \times 10^3/\mu\text{l}$ . Kahdellakymmenellä potilaalla, joilla on uusiutunut/refraktaarinen APL, (50 prosentilla) ilmeni leukosytoosia; kaikilla näillä potilailla valkosolujen määrä kuitenkin pieneni jatkuvasti tai oli normalisoitunut luuytimen remission aikana, minkä vuoksi solunsalpaajahoidon tai leukofereesia ei tarvittu. Hiljattain diagnosoiduista matalan tai keskiuuren riskin APL-potilaista 35:lle 74:stä (47 %) kehittyi leukosytoosi induktiohoidon aikana (ks. kohta 4.8). Kaikki tapaukset hoidettiin kuitenkin onnistuneesti hydroksiurealla.

Hiljattain diagnosoiduille ja uusiutunutta/refraktaarista tautia sairastaville APL-potilaille, joille kehittyi leukosytoosi hoidon aloittamisen jälkeen, on annettava hydroksiureaa. Hydroksiurean antamista on jatkettava samalla annoksella valkosolumäärän pitämiseksi jatkossa tasolla  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ .

Taulukko 1 Suositus hydroksiurean aloittamiseen

Valkosolujen määrä	Hydroksiurea
10–50 x 10 <sup>3</sup> /μl	500 mg neljästi vuorokaudessa
>50 x 10 <sup>3</sup> /μl	1 000 mg neljästi vuorokaudessa

#### Muiden primaaristen maligniteettien kehittyminen

Arsenic trioxide Accord -valmisteen vaikuttava aine, arseenitrioksidi, on ihmiselle karsinogeeninen. Tarkkaile potilaita muiden primaaristen maligniteettien kehittymisen varalta.

Arsenic trioxide Accord sisältää natriumia:

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Muodollisia tutkimuksia arseenitrioksidin ja muiden lääkevalmisteiden välisistä farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista ei ole tehty.

#### Lääkevalmisteet, joiden tiedetään aiheuttavan QT/QTc-ajan pitenemistä, hypokaleemiaa tai hypomagnesemiaa

QT/QTc-ajan pidennys on odotettavissa arseenitrioksidihoidon aikana. Kääntyvien kärkien kammioarytmioita ja täydellistä eteiskammiokatkosta on raportoitu. Potilailla, jotka saavat tai ovat saaneet hypokaleemiaa tai hypomagnesemiaa aiheuttavia lääkevalmisteita, kuten diureetteja tai amfoterisiini B:tä, saattaa olla suurentunut riski saada kääntyvien kärkien kammioarytmioita. On noudatettava varovaisuutta annettaessa arseenitrioksidia yhdessä muiden QT/QTc-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden kanssa, kuten makrolidiantibioottien, tioridatsiini-neuroleptin tai hypokaleemiaa tai hypomagnesemiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa. Lisätietoja QT-aikaa pidentävistä lääkeaineista on annettu kohdassa 4.4.

## Lääkevalmisteet, joiden tiedetään olevan maksatoksisia

Koska arseenitrioksidihoidon aikana voi esiintyä maksatoksisuutta, maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden arseenitrioksidihoidossa on noudatettava varovaisuutta annettaessa sitä yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat tunnetusti maksatoksisia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

## Muut antileukeemiset lääkevalmisteet

Arseenitrioksidin vaikutusta muiden antileukeemisten lääkevalmisteiden tehoon ei tunneta.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Ehkäisy miehille ja naisille

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, sekä miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä arseenitrioksidihoidon aikana.

### Raskaus

Arseenitrioksidin on eläinkokeissa osoitettu olevan embryotoksinen ja teratogeeninen (ks. kohta 5.3). Arseenitrioksidin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tutkimuksia. Jos tätä lääkevalmistetta käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi tämän lääkevalmisteen käytön aikana, potilaalle on ilmoitettava sikiöön kohdistuvasta riskistä.

### Imetys

Arsenikki erittyy ihmisen rintamaitoon. Koska arseenitrioksidi saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia rintaruokittuun imeväiseen, imetys on lopetettava ennen lääkevalmisteen antoa ja hoidon ajaksi.

### Hedelmällisyys

Arseenitrioksidilla ei ole tehty kliinisiä tai non-kliinisiä hedelmällisyystutkimuksia.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Arseenitrioksidilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Kliinissä kokeissa 37 prosentilla uusiutunutta/refraktaarista APL:aa sairastavista potilaista ilmeni hoitoon liittyviä CTC (Common Toxicity Criteria) –luokan 3 ja 4 haittavaikutuksia. Yleisimmin raportoituja vaikutuksia olivat hyperglykemia, hypokalemia, neutropenia ja suurentunut alaniiniaminotransferaasi (ALAT) pitoisuus. Leukosytoosia tavattiin 50 prosentilla uusiutuvaa/refraktaarista tautia sairastavista APL-potilaista hematologisiin löydöksiin perustuen.

Vakavat haittavaikutukset olivat yleisiä (1–10 %) ja odotettavissa uusiutunutta/refraktaarista tautia sairastavien ryhmässä. Arseenitrioksidille tunnusomaisia vakavia haittavaikutuksia olivat mm. APL-erilaistumisoireyhtymä (3), leukosytoosi (3), pidentynyt QT-aika (4, yhdellä potilaista kääntyvien kärkein kammioarytmia), eteis-värinä/lepatus (1), hyperglykemia (2) ja lukuisia muita vakavia haittavaikutuksia verenvuotoon, infektioiden, kipuun, ripuliin ja pahoinvointiin liittyen.

Yleisesti ottaen hoitoon liittyvillä haittavaikutuksilla oli taipumus vähentyä ajan myötä, uusiutunutta/refraktaarista tautia sairastavilla kenties taustalla olevan sairausprosessin laantumisen

johdosta. Potilailla oli taipumus sietää konsolidaatio- ja ylläpitohoitoa vähemmän haittavaikutuksien kuin induktiohoitoa. Tämä johtuu luultavasti haittavaikutusten ja hoidon alkuvaiheessa hallitsemattomasta sairaudesta aiheutuvien oireiden sekoituksesta, kun lukuisia eri lääkevalmisteita käytetään sairauden ja sen aiheuttamien oireiden hoitoon.

Faasin 3 non-inferiority-monikeskustutkimuksessa, jossa verrattiin ”all-trans” -retinoiinihappoa (ATRA) ja solunsalpaajahoitoa ATRA:an ja arseenitrioksidin hiljattain diagnosoiduilla matalan tai keskiuuren riskin APL-potilailla (tutkimus APL0406; ks. myös kohta 5.1), arseenitrioksidilla hoidetuilla potilailla havaittuja vakavia haittavaikutuksia olivat maksatoksisuus, trombosytopenia, neutropenia ja QTc-ajan piteneminen.

#### Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu APL0406-tutkimuksessa hiljattain diagnosoiduilla potilailla ja kliinisten tutkimusten ja/tai markkinoille tulon jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä uusiutunutta/refraktaarista tautia sairastavilla APL-potilailla. Arseenitrioksidilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 52 vaikeahoitoista/uusiutunutta akuuttia promyelosyyttileukemiaa sairastavaa potilasta, esiintyneiden haittavaikutusten esiintymistiheys kussakin elinjärjestelmässä on lueteltu alla olevassa taulukossa 2 MedDRA preferred term -luokituksen mukaan. Esiintymistiheydet on ilmoitettu seuraavalla tavalla: (hyvin yleiset  $\geq 1/10$ ); (yleiset  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); (melko harvinaiset  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä

Taulukko 2

	<b>Kaikki vaikeusasteet</b>	<b>Vaikeusaste <math>\geq 3</math></b>
<b>Infektiot</b>		
Herpes zoster	Yleinen	Tuntematon
Sepsis	Tuntematon	Tuntematon
Pneumonia	Tuntematon	Tuntematon
<b>Veri ja imukudos</b>		
Kuumeinen neutropenia	Yleinen	Yleinen
Leukosytoosi	Yleinen	Yleinen
Neutropenia	Yleinen	Yleinen
Pansytopenia	Yleinen	Yleinen
Trombosytopenia	Yleinen	Yleinen
Anemia	Yleinen	Tuntematon
Leukopenia	Tuntematon	Tuntematon
Lymfopenia	Tuntematon	Tuntematon
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		
Hyperglykemia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypokalemia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypomagnesemia	Hyvin yleinen	Yleinen
Hypernatremia	Yleinen	Yleinen
Ketoasidoosi	Yleinen	Yleinen
Hypermagnesemia	Yleinen	Tuntematon
Nestehukka	Tuntematon	Tuntematon
Nesteen kertyminen elimistöön	Tuntematon	Tuntematon
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		
Sekavuustila	Tuntematon	Tuntematon
<b>Hermosto</b>		
Parestesia	Hyvin yleinen	Yleinen
Heitehuimaus	Hyvin yleinen	Tuntematon



	<b>Kaikki vaikeusasteet</b>	<b>Vaikeusaste <math>\geq 3</math></b>
Päänsärky	Hyvin yleinen	Tuntematon
Kouristukset	Yleinen	Tuntematon
<b>Silmät</b>		
Näön sumeneminen	Yleinen	Tuntematon
<b>Sydän</b>		
Takykardia	Hyvin yleinen	Yleinen
Sydänpussin effuusio	Yleinen	Yleinen
Kammioeräiset lisälyönnit	Yleinen	Tuntematon
Sydämen vajaatoiminta	Tuntematon	Tuntematon
Kammioeräinen takykardia	Tuntematon	Tuntematon
<b>Verisuonisto</b>		
Vaskuliitti	Yleinen	Yleinen
Hypotensio	Yleinen	Tuntematon
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		
Erilaistumisoireyhtymä	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hengenahdistus	Hyvin yleinen	Yleinen
Hypoksia	Yleinen	Yleinen
Keuhkopussin effuusio	Yleinen	Yleinen
Pleuriittikipu	Yleinen	Yleinen
Alveolaarinen verenvuoto	Yleinen	Yleinen
Pneumoniitti	Tuntematon	Tuntematon
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		
Ripuli	Hyvin yleinen	Yleinen
Oksentelu	Hyvin yleinen	Tuntematon
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Tuntematon
Vatsakipu	Yleinen	Yleinen
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		
Kutina	Hyvin yleinen	Tuntematon
Ihottuma	Hyvin yleinen	Tuntematon
Punoitus	Yleinen	Yleinen
Kasvojen turvotus	Yleinen	Tuntematon
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		
Lihassärky	Hyvin yleinen	Yleinen
Nivelkipu	Yleinen	Yleinen
Luukipu	Yleinen	Yleinen
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		
Munuaisten vajaatoiminta	Yleinen	Tuntematon
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		
Kuumeilu	Hyvin yleinen	Yleinen
Kipu	Hyvin yleinen	Yleinen
Väsymys	Hyvin yleinen	Tuntematon
Turvotus	Hyvin yleinen	Tuntematon
Rintakipu	Yleinen	Yleinen
Vilunväreet	Yleinen	Tuntematon
<b>Tutkimukset</b>		
Alaniiniaminotransferaasi koholla	Hyvin yleinen	Yleinen
Aspartaattiaminotransferaasi koholla	Hyvin yleinen	Yleinen
Pidentynyt EKG:n QT-aika	Hyvin yleinen	Yleinen
Hyperbilirubinemia	Yleinen	Yleinen
Veren kreatiniinipitoisuus koholla	Yleinen	Tuntematon
Painon nousu	Yleinen	Tuntematon
Gammaglutamyyli transferaasi koholla*	Tuntematon*	Tuntematon*

*\*GALGB-tutkimuksessa C9710 raportoitiin 2. asteen  $\geq 3$  GGT-nousua 200 potilaan joukossa, jotka saivat arseenitrioksidikonsolidaatiohoitojaksoja (sykli 1 ja sykli 2), eikä yhtään verrokkihaarassa.*

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### Erilaistumisoireyhtymä

APL tutkimuksessa uusiutunutta tautia sairastavista neljällätoista 52 potilaasta oli arseenitrioksidihoidon aikana yksi tai useampia APL-erilaistumisoireyhtymän oireita. Tällaisia oireita ovat tyypillisesti kuume, hengenahdistus, painonlisäys, keuhkoinfiltraatit ja keuhko- tai sydänpussin effuusiot, joihin liittyy tai ei liity leukosytoosia (ks. kohta 4.4.). Induktion aikana 27 potilaalla oli leukosytoosi ( $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ); näistä neljällä valkosolujen määrä oli yli 100 000/ $\mu\text{l}$ . Tutkimuksen mukaan perustason valkosolumäärät eivät korreloineet leukosytoosin kehittymisen kanssa, ja valkosolumäärät konsolidaatioterapian aikana eivät olleet yhtä suuret kuin induktion aikana. Näissä tutkimuksissa leukosytoosia ei hoidettu solunsalpaajavalmisteilla. Valkosolumäärän pienentämiseen käytettävät lääkevalmisteet pahentavat usein leukosytoosiin liittyvää toksisuutta, eikä mikään standardimenetelmä ole osoittautunut tehokkaaksi. Eräs potilas, jota hoidettiin myötätunto-ohjelman (Compassionate Use Program) mukaisesti, kuoli aivoinfarktiin leukosytoosin vuoksi valkosolumäärää pienentävän kemoterapeuttisen lääkevalmisteen käytön jälkeen. Tarkkailu on suositeltavin ratkaisu, interventiota tulisi käyttää vain valikoiduissa tapauksissa.

Keskeisissä uusiutunutta tautia koskevissa tutkimuksissa kuolleisuus disseminoituun suonensisäiseen koagulaatioon (DIC) liittyvään verenvuotoon oli hyvin yleistä ( $> 10\%$ ), mikä on yhtäpitävä kirjallisuudessa raportoidun varhaiskuolleisuuden kanssa.

Hiljattain diagnosoiduista matalan tai keskisuuren riskin APL-potilaista 19 %:lla havaittiin erilaistumissyndroomaa, näistä 5 tapausta oli vakavia.

Myyntiluvan saamisen jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä on raportoitu erilaistumisoireyhtymää, kuten retinoiinihappo-oireyhtymää myös, kun arseenitrioksidia on käytetty muiden syöpäsairauksien kuin akuutin promyelosyyttileukemian (APL) hoitoon.

#### QT-ajan pidentyminen

Arseenitrioksidi voi aiheuttaa QT-ajan pidentymistä (ks. kohta 4.4). QT-ajan pidentyminen voi aiheuttaa kääntyvien kärkien tyypillisen kammioarytmian, joka voi johtaa kuolemaan. Kääntyvien kärkien kammioarytmian riski liittyy QT-ajan pidentymisen määrään, samanaikaiseen QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden käyttöön, aikaisemmin esiintyneisiin kääntyvien kärkien kammioarytmioihin, olemassaolevaan QT-ajan pidentymiseen, sydämen vajaatoimintaan, hypokalemiaa aiheuttavien diureettien käyttöön tai muihin tiloihin, jotka aiheuttavat hypokalemiaa tai hypomagnesemiaa. Yhdellä potilaalla, joka sai lukuisia samanaikaisia lääkevalmisteita amfoterisiini B mukaan lukien, ilmeni oireeton kääntyvien kärkien kammioarytmia, kun arseenitrioksidia käytettiin APL-relapsin induktiohoidon aikana. Potilaan hoitoa jatkettiin konsolidaatioon ilman, että jatkossa enää esiintyi QT-ajan pidentymistä.

Hiljattain diagnosoiduista matalan tai keskisuuren riskin APL-potilaista QTc-ajan pidentymistä havaittiin 15,6 %:lla. Yhden potilaan induktiohoito lopetettiin QTc-ajan voimakkaan pidentymisen ja elektrolyyttihäiriöiden vuoksi 3. päivänä.

#### Perifeerinen neuropatia

Perifeerinen neuropatia, jossa tyypillisesti esiintyy parestesiaa ja dysestesiaa, on yleinen ja hyvin tunnettu oire henkilöillä, jotka ovat altistuneet ympäristön arsenikille. Vain kaksi uusiutunutta/refraktaarista tautia sairastavaa potilasta lopetti hoidon varhaisvaiheessa tämän haittavaikutuksen vuoksi, ja heistä toinen sai uudestaan arseenitrioksidia myöhemmässä hoito-ohjelmassa. 44 %:lla uusiutunutta/refraktaarista tautia sairastavista potilaista ilmeni oireita, joita voitiin pitää neuropatiaan liittyvinä; suurin osa oireista oli lieviä tai kohtalaisia ja katosivat arseenitrioksidihoidon loputtua.

#### Maksatoksisuus (3.-4. asteen)

Hiljattain diagnosoiduista matalan tai keskisuuren riskin APL-potilaista 63,2 %:lle kehittyi 3. tai 4. asteen maksatoksisuutta induktio- tai konsolidaatiohoidon aikana, kun arseenitrioksidivalmistetta annettiin yhdessä ATRA:n kanssa. Toksisuuden aiheuttamat oireet kuitenkin poistuivat, kun joko arseenitrioksidihoido, ATRA-hoido tai molemmat keskeytettiin tilapäisesti (ks. kohta 4.4).

#### Hematologinen tai gastrointestinaalinen toksisuus

Hiljattain diagnosoituilla matalan tai keskisuuren riskin APL-potilailla havaittiin gastrointestinaalista toksisuutta, 3. tai 4. asteen neutropeniaa tai 3. tai 4. asteen trombosytopeniaa, mutta ne olivat kuitenkin 2,2 kertaa harvinaisempia potilailla, joita hoidettiin arseenitrioksidin ja ATRA:n yhdistelmällä verrattuna ATRA + solunsalpaajahoitoon (ks. taulukko 2).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Jos vakavaan, akuuttiin arsenikin aiheuttamaan myrkytykseen viittaavia oireita ilmenee (*esim.* kouristuksia, lihashyökkäyksiä ja sekavuutta), arseenitrioksidin käyttö on heti lopetettava ja harkittava kelaatiohoitoa, jossa annetaan päivittäinen annos penisillamiinia ( $\leq 1$  g/vrk). Penisillamiinihoidon kesto on arvioitava virtsakokeiden arseeniarvot huomioon ottaen. Jos potilas ei voi ottaa lääkevalmistetta suun kautta, voidaan harkita dimekaprolin antoa lihakseen (3 mg/kg) joka 4. tunti, kunnes välitön toksisuuteen liittyvä hengenvaara on ohi. Sen jälkeen penisillamiinia voidaan antaa päivittäinen annos  $\leq 1$  g/vrk. Jos potilaalla on koagulopatia, voidaan antaa suun kautta kelatoivaa lääkevalmistetta dimekapromeripihkahapposukkimeria (DCI) 10 mg/kg tai 350 mg/m<sup>2</sup> joka 8. tunti 5 vuorokauden ajan, ja sen jälkeen 12 tunnin välein 2 viikon ajan. Potilailla, joilla on vakava, akuutti arseeniyliannostus, on harkittava dialyysia.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut syöpälääkkeet, ATC-koodi: L01XX27

#### Vaikutusmekanismi

Vaikutustapaa ei täysin tiedetä. Arseenitrioksidi aiheuttaa apoptoosille ominaisia morfologisia muutoksia ja desoksiribonukleinihapon (DNA:n) pilkkoutumista ihmisen NB4 promyelosyyttileukemiasoluissa *in vitro*. Arseenitrioksidi aiheuttaa myös PML/RAR-alfa-fuusioproteiinin vaurioitumista tai hajoamista.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### Hiljattain diagnosoidut muut kuin korkean riskin APL-potilaat

Arseenitrioksidia on tutkittu 77:llä hiljattain diagnosoidulla potilaalla, joilla oli matalan tai keskisuuren riskin APL, kontrolloidussa, satunnaistetussa faasin 3 kliinisessä non-inferioritytutkimuksessa, jossa arseenitrioksidin tehoa ja turvallisuutta otettuna yhdessä ”all-trans” -retinoiinihapon (ATRA) kanssa verrattiin ATRA:an ja solunsalpaajahoitoon (*esim.* idarubisiini ja mitoksantrooni) (tutkimus APL0406). Mukaan otettiin potilaat, joilla oli hiljattain diagnosoitu APL, joka oli vahvistettu t(15;17):n tai PML-RAR-alfan läsnäololla RT-PCR:ssä tai PML-proteiinin pistemäisellä sijoittumisella leukeemisten solujen tumissa. Tietoja, jotka koskevat potilaita, joilla on muita translokaatioita kuten t(11;17) (PLZF/RAR-alfa), ei ole saatavilla. Potilaita, joilla oli merkittäviä rytmihäiriöitä, poikkeamia EKG:ssä (synnynnäinen pitkä QT-ajan oireyhtymä, nykyinen tai aiempi merkittävä ventrikulaarinen tai eteisperäinen takyarytmia, kliinisesti merkittävä bradykardia

(< 50 lyöntiä minuutissa), QTc > 450 ms EKG-seurannassa, oikean puolen haarakatkos sekä vasen etuhaarakatkos, bifaskikulaarikatkos) tai neuropatia, ei otettu mukaan tutkimukseen. ATRA + arseenitrioksidihoitoryhmän potilaat saivat 45 mg/m<sup>2</sup> ATRA:a vuorokaudessa suun kautta ja 0,15 mg/kg arseenitrioksidia vuorokaudessa laskimoon täydelliseen remissioon saakka. Konsolidaation aikana ATRA:a annettiin samalla annoksella kaksi viikkoa, minkä jälkeen oli kaksi viikkoa taukoa, yhteensä seitsemän hoitosarjaa. arseenitrioksidia annettiin samalla annoksella viidesti vuorokaudessa 4 viikon ajan, minkä jälkeen oli 4 viikkoa taukoa, yhteensä 4 hoitosarjaa. ATRA + solunsalpaajat -hoitoryhmän potilaat saivat 12 mg/m<sup>2</sup> idarubisiinia laskimoon päivinä 2, 4, 6 ja 8 ja 45 mg/m<sup>2</sup> ATRA:a suun kautta vuorokaudessa täydelliseen remissioon saakka. Konsolidaation aikana potilaat saivat idarubisiinia 5 mg/m<sup>2</sup> päivinä 1–4 ja ATRA:a 45 mg/m<sup>2</sup> vuorokaudessa 15 vuorokauden ajan, sitten 10 mg/m<sup>2</sup> mitoksantronia laskimoon päivinä 1–5 ja jälleen 45 mg/m<sup>2</sup> ATRA:a vuorokaudessa 15 vuorokauden ajan, ja viimeiseksi yhden annoksen 12 mg/m<sup>2</sup> idarubisiinia ja 45 mg/m<sup>2</sup> ATRA:a vuorokaudessa 15 vuorokauden ajan. Jokainen konsolidaatio-hoitosarja aloitettiin, kun oli saavutettu hematologinen toipuminen edellisestä hoitosarjasta, mikä määriteltiin absoluuttisena neutrofiilimääränä > 1.5×10<sup>9</sup>/l ja verihiutaleiden määränä > 100×10<sup>9</sup>/l. Lisäksi ATRA + solunsalpaajat -hoitoryhmän potilaat saivat enintään kahden vuoden ajan ylläpitohoitoa, joka oli 50 mg/m<sup>2</sup> 6-merkaptopuriinia suun kautta vuorokaudessa, 15 mg/m<sup>2</sup> metotreksaattia lihakseen viikossa ja 45 mg/m<sup>2</sup> ATRA:a vuorokaudessa 15 vuorokauden ajan 3 kuukauden välein.

Tärkeimmät tehoa kuvaavat tulokset on yhdistetty alla olevaan taulukkoon 3.

Taulukko 3

<b>Päätetapahtuma</b>	<b>ATRA + arseenitrioksi di (n = 77) [%]</b>	<b>ATRA + solunsalpaajat (n = 79) [%]</b>	<b>Luottamusväli (CI)</b>	<b>P-arvo</b>
2 vuotta tapahtumavapaata elinaikaa (EFS)	97	86	95 % luottamusväli erolle, 2-22 prosenttiyksikk öä	p<0.001 (non-inferiority)  p = 0,02 ATRA+arseenitrioksi dihoidon paremmuus
Täydellinen hematologinen remissio (HCR)	100	95		p = 0,12
2 vuotta kokonaiselossaolo- aikaa (OS)	99	91		p = 0,02
2 vuotta tautivapaata elossaoloaikaa (DFS)	97	90		p = 0,11
2 vuotta kumulatiivinen relapsin insidenssi (CIR)	1	6		p = 0,24

APL = akuutti promyelosyyttinen leukemia; ATRA = ”all-trans” -retinoiinihappo

#### Uusiutunut/refraktaarinen APL

Arseenitrioksidia on tutkittu 52 APL-potilaalla, joita oli aiemmin hoidettu antrasykliini-retinoidi-hoito-ohjelmalla kahdessa avoimessa, yksihaaraisessa, ei-vertailevassa tutkimuksessa. Toinen oli yhden tutkijan tekemä kliininen tutkimus (n=12) ja toinen yhdeksän laitoksen tekemä monikeskustutkimus (n=40). Ensimmäisen tutkimuksen potilailla arseenitrioksidiannoston mediaani oli 0,16 mg/kg/vrk (0,06–0,20 mg/kg/vrk) ja monikeskustutkimuksen potilaat saivat kiinteän annoksen, 0,15 mg/kg/vrk. Arseenitrioksidia annettiin laskimoon 1–2 tunnin aikana, kunnes luuytimessä ei enää ollut leukemiasoluja, pisimmillään 60 päivän ajan. Potilaat, joilla havaittiin

täydellinen remissio, saivat lisäksi konsolidaatiohoitona 25 annosta arseenitrioksidia 5 viikon aikana. Konsolidaatiohoito aloitettiin 6 viikkoa (vaihteluväli 3–8 viikkoa) induktion jälkeen yhden laitoksen tutkimuksessa ja 4 viikkoa (vaihteluväli 3–6 viikkoa) induktion jälkeen monikeskustutkimuksessa. Täydellinen remissio (Complete Remission, CR) määriteltiin tilaksi, jossa leukemiasoluja ei havaittu luuytimessä ja perifeerisen veren trombosyytti- ja valkosolumäärät korjaantuivat.

Yhden keskuksen tutkimuksessa potilailla oli ilmennyt relapsi 1–6 aiemman hoito-ohjelman jälkeen ja kahdella potilaalla oli ilmennyt relapsi kantasolujen siirron jälkeen. Monikeskustutkimuksessa potilailla oli ilmennyt relapsi 1-4 aiemman hoitojakson jälkeen ja 5 potilaalla kantasolujen siirron jälkeen. Yhden keskuksen tutkimuksessa ikämediaani oli 33 vuotta (9–75 v) ja monikeskustutkimuksessa 40 vuotta (5–73 v).

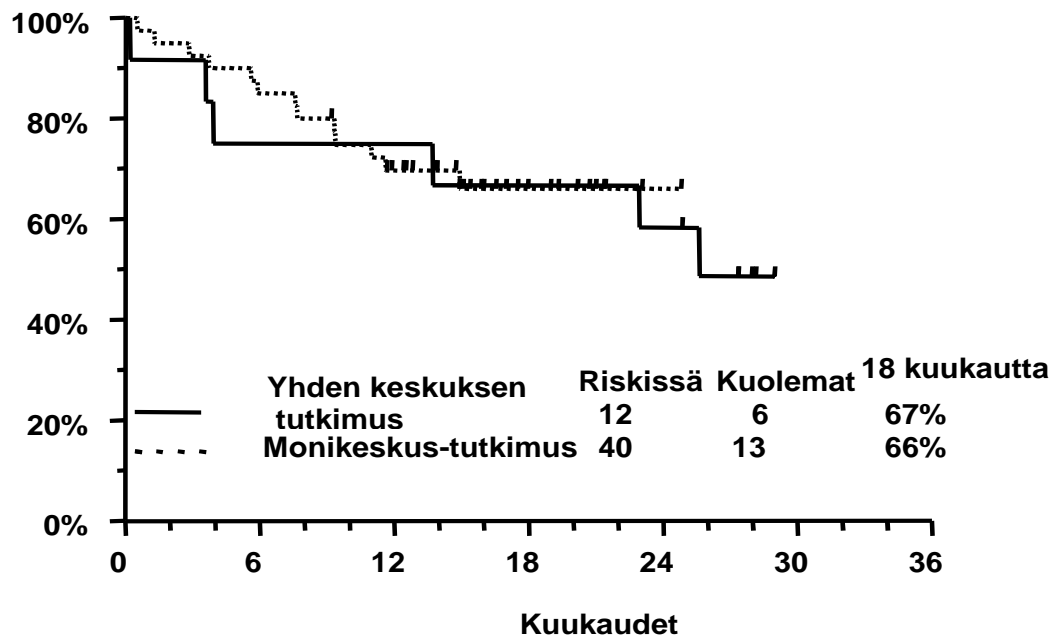
Tulokset on yhdistetty alla olevaan taulukkoon 4.

Taulukko 4

	<b>Yhden keskuksen tutkimus N=12</b>	<b>Monikeskustutkimus N=40</b>
Arseenitrioksidiansos, mg/kg/vrk (mediaani, vaihteluväli)	0,16 (0,06–0,20)	0,15
Täydellinen remissio	11 (92 %)	34 (85 %)
<b>Aika luuydinremissioon (mediaani)</b>	32 vrk	35 vrk
<b>Aika täydelliseen remissioon (mediaani)</b>	54 vrk	59 vrk
18-kuukauden eloonjäänti	67 %	66 %

Yhden laitoksen tutkimuksessa oli mukana 2 lapsipotilasta (ikä < 18 v), jotka molemmat päätyivät täydelliseen remissioon. Monikeskustutkimuksessa oli mukana 5 lapsipotilasta (ikä < 18 v), joista 3 päätyi täydelliseen remissioon. Yhtään alle 5-vuotiasta lasta ei hoidettu.

Konsolidaation jälkeisessä seurantahoidossa 7 potilasta yhden laitoksen tutkimuksessa ja 18 potilasta monikeskustutkimuksessa sai ylläpitävää arseenitrioksidihoidoa. Kolme potilasta yhden laitoksen tutkimuksessa ja 15 potilasta monikeskustutkimuksessa saivat kantasolujen siirron Arseenitrioksidoidon lopetuksen jälkeen. Kaplan-Meier-mediaani täydellisen remission kestolle on 14 kuukautta yhden keskuksen tutkimuksessa, monikeskustutkimuksessa arvoa ei ole vielä saavutettu. Viimeisimmässä seurannassa 6 potilasta 12:sta yhden laitoksen tutkimuksessa oli elossa, kun seuranta-ajan mediaani oli 28 kk ja vaihteluväli 25–29 kk. Monikeskustutkimuksessa 27 potilasta 40:stä oli elossa seuranta-aikana, kun seuranta-ajan mediaani oli 16 kk ja vaihteluväli 9–25 kk. Kummankin tutkimuksen Kaplan-Meier-eloonjäämisestimaatit 18 kuukauden kohdalla on esitetty alla.



Sytogeneettinen varmistus normaaliin genotyyppiin siirtymisestä ja PML/RAR-alfan normaaliksi konvertoitumisen toteaminen käännteistransskriptaasi-polymeraasiketjureaktiota (RT-PCR) hyväksi käyttäen on esitetty alla olevassa taulukossa 5.

#### Arseenitriksidihoidon jälkeinen sytogenetiikka

Taulukko 5

	Yhden keskuksen pilottitutkimus Täydellisten remissioiden määrä = 11	Monikeskustutkimus Täydellisten remissioiden määrä = 34
Tavanomainen sytogenetiikka [t(15;17)]		
<b>Puuttuu</b>	8 (73 %)	31 (91 %)
<b>Havaittavissa</b>	1 (9 %)	0 %
<b>Ei arvioitavissa</b>	2 (18 %)	3 (9 %)
PML- RAR $\alpha$ :n havaitsemiseksi tehty RT-PCR		
<b>Negatiivinen</b>	8 (73 %)	27 (79 %)
<b>Positiivinen</b>	3 (27 %)	4 (12 %)
<b>Ei arvioitavissa</b>	0	3 (9 %)

Vasteet havaittiin kaikissa tutkituissa ikäryhmissä 6 ja 75 vuoden välillä. Vasteiden määrä oli samanlainen molemmilla sukupuolilla. Arseenitriksidin vaikutuksesta t(11;17)- ja t(5;17)-kromosomitranslokaation sisältävään APL-varianttiin ei ole kokemusta.

#### Pediatriset potilaat

Kokemus lapsilla on vähäistä. Seitsemästä alle 18-vuotiaasta (iältään 5–16-vuotiaasta) arseenitriksidihoitoa suositeltuna annoksina 0,15 mg/kg/vrk saaneesta potilaasta viisi sai täydellisen vasteen (ks. kohta 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Kun arseenitrioksidin epäorgaaninen, kylmäkuivattu muoto lisätään liuokseen, se muodostaa heti hydrolyysituotteen, arseenihapokkeen ( $\text{As}^{\text{III}}$ ).  $\text{As}^{\text{III}}$  on arseenitrioksidin farmakologisesti aktiivinen muoto.

### Jakautuminen

$\text{As}^{\text{III}}$ :n jakautumistilavuus ( $V_d$ ) on suuri ( $> 400 \text{ l}$ ), mikä viittaa merkittävään jakautumiseen kudoksiin sekä vähäiseen sitoutumiseen proteiineihin. Jakautumistilavuus on myös riippuvainen painosta, jolloin jakautumistilavuus suurenee samalla kun paino lisääntyy. Kokonaisarseenimäärä kumuloituu pääasiassa maksaan, munuaisiin ja sydämeen sekä vähäisemmässä määrin keuhkoihin, hiuksiin ja kynsiin.

### Biotransformaatio

Arseenitrioksidin metabolia käsittää arseenitrioksidin vaikuttavan muodon, arseenihapokkeen ( $\text{As}^{\text{III}}$ ), hapettumisen arseenihapoksi ( $\text{As}^{\text{V}}$ ), sekä metyyliitransferaasien katalysoiman oksidatiivisen metylaation monometyyliarsonihapoksi ( $\text{MMA}^{\text{V}}$ ) ja dimetyyliarsonihapoksi ( $\text{DMA}^{\text{V}}$ ) pääasiassa maksassa. Viisivalenssiset metaboliitit  $\text{MMA}^{\text{V}}$  ja  $\text{DMA}^{\text{V}}$  ilmaantuvat plasmaan hitaasti (noin 10–24 tunnissa arseenitrioksidin ensimmäisen antokerran jälkeen), mutta pidemmän puoliintumisaikansa vuoksi ne kumuloituvat toistuvassa annossa enemmän kuin  $\text{As}^{\text{III}}$ . Näiden metaboliittien kumuloitumisen laajuus on riippuvainen annostuksesta. Kumuloituminen vaihteli toistuvan annon jälkeen noin 1,4-kertaisesta 8-kertaiseen kerta-annokseen verrattuna.  $\text{As}^{\text{V}}$ :a on plasmassa vain suhteellisen pieninä pitoisuuksina.

Entsyymitutkimukset *in vitro* ihmisen maksan mikrosomeilla osoittivat, että arseenitrioksidilla ei ole estävää vaikutusta keskeisten sytokromi P450 –entsyymien substraatteihin, kuten 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Aineilla, jotka ovat näiden P450-entsyymien substraatteja, ei odoteta esiintyvän yhteisvaikutuksia arseenitrioksidin kanssa.

### Eliminaatio

Noin 15 % annetusta arseenitrioksidiannostuksesta erittyy muuttumattomana  $\text{As}^{\text{III}}$ :na virtsaan.  $\text{As}^{\text{III}}$ :n metyloituneet metaboliitit ( $\text{MMA}^{\text{V}}$ ,  $\text{DMA}^{\text{V}}$ ) erittyvät pääasiallisesti virtsaan. Plasman  $\text{As}^{\text{III}}$ -pitoisuus pienenee plasman huippupitoisuudesta kaksivaiheisesti, jolloin keskimääräinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on 10–14 tuntia.  $\text{As}^{\text{III}}$ :n kokonaispuhdistuma, kun lääkettä annettiin kerta-annoksina annosvälillä 7–32 mg (annoksella 0,15 mg/kg) on 49 l/h ja munuaispuhdistuma 9 l/h. Puhdistuma ei ole riippuvainen potilaan painosta eikä annoksesta tutkitulla annosvälillä. Metaboliittien  $\text{MMA}^{\text{V}}$  ja  $\text{DMA}^{\text{V}}$  arvioitu keskimääräinen terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on 32 tuntia ( $\text{MMA}^{\text{V}}$ ) ja 70 tuntia ( $\text{DMA}^{\text{V}}$ ).

### Munuaisten vajaatoiminta

$\text{As}^{\text{III}}$ :n puhdistuma plasmasta ei muuttunut lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min), eikä keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinipuhdistuma 30–49 ml/min) potilailla.  $\text{As}^{\text{III}}$ :n puhdistuma plasmasta oli vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) 40 % pienempi verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden systeeminen altistus  $\text{MMA}^{\text{V}}$ :lle ja  $\text{DMA}^{\text{V}}$ :lle oli tavallisesti suurempi. Tämän kliinisiä seurauksia ei tiedetä, mutta toksisuuden lisääntymistä ei havaittu.

### Maksan vajaatoiminta

Kun heptosellulaarista syöpää sairastavilla potilailla oli lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa, heidän farmakokineettiset tietonsa viittasivat siihen, etteivät  $\text{As}^{\text{III}}$  tai  $\text{As}^{\text{V}}$  kumuloidu kaksi kertaa viikossa annettujen infuusioiden jälkeen. Systeemisessä altistuksessa  $\text{As}^{\text{III}}$ :lle,  $\text{As}^{\text{V}}$ :lle,  $\text{MMA}^{\text{V}}$ :lle tai  $\text{DMA}^{\text{V}}$ :lle ei havaittu selkeää suurenemista maksan toiminnan heikentyessä annosnormalisoidun (milligrammaa kohden) AUC:n perusteella arvioituna.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Kokonaiskerta-annosvälin 7–32 mg (annettu annoksena 0,15 mg/kg) systeeminen altistus (AUC) näyttää olevan lineaarinen. Plasman As<sup>III</sup>-huippupitoisuuden pieneneminen tapahtuu kaksivaiheisesti ja sille on tyypillistä alkuvaiheen nopea jakautumisvaihe, jota seuraa hitaampi terminaalisen eliminaation vaihe. Annostuksella 0,15 mg/kg päivittäin (n=6) tai kaksi kertaa viikossa (n=3) toteutetun hoito-ohjelman jälkeen, As<sup>III</sup>:n havaittiin kumuloituvan kaksinkertaisesti verrattuna yhteen kertainfuusioon. Tämä kumuloituminen oli hieman suurempaa kuin kerta-annoksiin perustuvien tulosten perusteella odotettiin.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Harvojen eläimillä suoritetujen arseenitrioksidin lisääntymisvaikutuksia koskevien tutkimusten perusteella on viitteitä siitä, että arseenitrioksidilla on embryotoksisia ja teratogeenisiä vaikutuksia (neuraaliputken defektejä, anoftalmiaa ja mikroftalmiaa), kun annos on 1–10-kertainen suositeltuun hoitoannokseen verrattuna (mg/m<sup>2</sup>). Arseenitrioksidilla ei ole suoritettu hedelmällisyyttä koskevia kokeita. Arsenikkiyhdisteet indusoivat kromosomimuutoksia ja imettäväisten solujen muutoksia *in vitro* ja *in vivo*. Muodollisia arseenitrioksidin karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia ei ole suoritettu. Arseenitrioksidia ja muita epäorgaanisia arseeniyhdisteitä pidetään kuitenkin ihmisille syöpävaaraa aiheuttavina.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumhydroksidi  
Kloorivetyhappo, väkevä (pH:n säätöön)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

#### Avaamaton injektio pullo

2 vuotta.

#### Avaamisen jälkeen

Avattu valmiste on käytettävä välittömästi.

#### Laimentamisen jälkeen

Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 168 tuntia 25 °C:ssa ja 48 tuntia 2 °C–8 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta katsoen valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saa ylittää 24 tuntia 2 °C–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmistusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Laimennetun tai avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.



## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tyyppin I läpinäkyvä, kirkas lasinen injektiopullo, joka on suljettu silikoniöljyä sisältämättömällä, elastomeerityyppisellä, bromobutyylillä valmistetulla harmaalla kumitulpalla ja alumiinisinetillä, jossa on muovinen repäisykorkki. Injektiopullo sisältää 10 ml konsentraattia.

Yksi pakkaus sisältää 1, 5 tai 10 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

### Arsenic trioxide Accord -valmisteen valmistus

Arsenic trioxide Accord -valmistetta käyttökuntoon saatettaessa on aina noudatettava ehdotonta aseptiikkaa, sillä se ei sisällä säilytysainetta.

Arsenic trioxide Accord pitää laimentaa 100–250 ml:lla 5-prosenttista (50 mg/ml) glukoosi-injektioliuosta tai 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioliuosta heti injektiopullostsa vetämisen jälkeen.

Käytä muovipusseja, jotka eivät sisällä PVC:tä. Valmiste on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön. Käyttämättömiä osuuksia ei saa säästää myöhempää käyttöä varten.

Arsenic trioxide Accord -valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa eikä antaa samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa saman infuusioletkun kautta.

Arsenic trioxide Accord on annettava laskimoon 1–2 tunnin aikana. Infuusiota voidaan jatkaa aina 4 tuntiin saakka, mikäli havaitaan vasomotorisia reaktioita. Keskuslaskimokatetria ei tarvita.

Laimennetun liuoksen täytyy olla kirkas ja väritön. Kaikki parenteraalisesti annettavat liuokset on tarkastettava visuaalisesti hiukkasten ja värjäytymien varalta ennen annostelua. Älä käytä valmistetta, jos liuoksessa ilmenee vieraita hiukkasia.

### Hävitystapa

Käyttämätön lääkevalmiste, sekä kaikki tuotteen kanssa kosketukseen joutunut materiaali tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a planta,  
08039 Barcelona,  
Espanja

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1398/001 (1 injektiopullon pakkaus)  
EU/1/19/1398/002 (5 injektiopullon pakkaus)  
EU/1/19/1398/003 (10 injektiopullon pakkaus)

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. marraskuuta 2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)  
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Lutomierska 50  
95-200 Pabianice  
PUOLA

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Alankomaat

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KARTONKI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Arsenic trioxide Accord 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
arseenitrioksidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi millilitra sisältää 1 mg:n arseenitrioksidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Natriumhydroksidi  
Kloorivetyhappo, väkevä (pH:n säätöön)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
Yksi 10 ml:n injektio pullo (10 mg/10 ml)  
Viisi 10 ml:n injektio pulloa (10 mg/10 ml)  
Kymmenen 10 ml:n injektio pulloa (10 mg/10 ml)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Laskimoon. Laimennettava ennen käyttöä.  
Ainoastaan kertakäyttöön.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Sytostaatti: käsittele varoen.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET****10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a planta,  
08039 Barcelona,  
Espanja

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/19/1398/001 (1 injektiopullon pakkaus)  
EU/1/19/1398/002 (5 injektiopullon pakkaus)  
EU/1/19/1398/003 (10 injektiopullon pakkaus)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Arsenic trioxide Accord 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
arseenitrioksidi  
i.v. laimentamisen jälkeen

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

10 mg/10 ml

**6. MUUTA**

Sytostaatti

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Arsenic trioxide Accord 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten** arseenitrioksidi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Arsenic trioxide Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Arsenic trioxide Accord -valmistetta
3. Miten Arsenic trioxide Accord -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Arsenic trioxide Accord -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Arsenic trioxide Accord on ja mihin sitä käytetään**

Arsenic trioxide Accord sisältää arseenitrioksidia, joka on syöpälääke. Sitä käytetään aikuisille potilaille, joilla on hiljattain diagnosoitu matalan tai keskisuuren riskin akuutti promyelosyyttinen leukemia (APL) ja aikuisille potilaille, joilla ei ole ilmennyt vastetta muille hoidoille. APL on harvinainen myelosyyttisen leukemian muoto, jossa esiintyy poikkeavia valkosoluja ja poikkeavaa verenvuotoa ja mustelmia.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Arsenic trioxide Accord -valmistetta**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Arsenic trioxide Accord on annettava akuuttien leukemioiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

#### **Älä käytä Arsenic trioxide Accord -valmistetta**

Jos olet allerginen arseenitrioksidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

#### **Varoitukset ja varotoimet**

Sinun täytyy keskustella lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Arsenic trioxide Accord -valmistetta, jos

- sinulla on munuaisten vajaatoiminta
- sinulla on jokin maksasairaus.

Lääkäri noudattaa seuraavia varotoimia:

- Sinulta otetaan verikoe ennen ensimmäistä Arsenic trioxide Accord -annosta veresi kalium-, magnesium-, kalsium- ja kreatiniinipitoisuuden tarkistamiseksi.
- Ennen ensimmäistä annosta on otettava myös sydänekäyrä (elektrokardiogrammi, EKG).
- Verikokeet (kalium, kalsium, magnesium ja maksan toiminta) on toistettava Arsenic trioxide Accord -hoidon aikana.

- Lisäksi sinulta otetaan (elektrokardiogrammi EKG) kaksi kertaa viikossa.
- Jos sinulla on riskitekijöitä tietyn tyyppiselle epänormaalille sydämen rytmille (esim. kääntyvien kärkien kammiotakykardia tai pidentynyt QTc), sydäntäsi valvotaan jatkuvasti.
- Lääkäri saattaa seurata terveydentilaasi hoidon aikana ja sen jälkeen, koska Arsenic trioxide Accord -valmisteen vaikuttava aine, arseenitrioksidi, saattaa aiheuttaa muita syöpiä. Sinun pitää ilmoittaa kaikista uusista ja epätavallisista oireista ja ilmiöistä lääkärille joka tapaamisen yhteydessä.

### **Lapset ja nuoret**

Arsenic trioxide Accord -valmistetta ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Arsenic trioxide Accord**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Kerro lääkärille erityisesti,

- jos käytät jotakin sellaista lääkettä, josta voi aiheutua sydämen rytmien muutoksia. Tällaisia lääkkeitä ovat:
  - tietyntyyppiset rytmihäiriölääkkeet (lääkkeet, joita käytetään epäsäännöllisen sydämen rytmien korjaamiseen, esim. kinidiini, amiodaroni, sotaloli, dofetilidi)
  - lääkkeitä, joita käytetään hoitamaan psykoosia (todellisuudentajun katoamista, esim. tioridatsiini)
  - masennuslääkkeet (esim. amitriptyliini)
  - tietyntyyppiset bakteeri-infektioiden hoitoon käytetyt lääkkeet (esim. erytromysiini ja sparfloksasiini)
  - jotkut allergioiden, kuten heinänuhan, hoitoon käytetyt lääkkeet, joita kutsutaan antihistamiineiksi (esim. terfenadiini ja astemitsoli)
  - lääkkeitä, jotka alentavat veren magnesium- tai kaliumtasoa (esim. amfoterisiini B)
  - sisapridi (lääke, jota käytetään tiettyihin vatsavaivoihin).

Arsenic trioxide Accord voi pahentaa näiden lääkkeiden vaikutusta sykkeeseen. Muista kertoa lääkärille kaikista käyttämäsi lääkkeitä.

- jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, jotka voivat vaikuttaa maksaasi. Jos et ole varma, näytä pulloa tai pakkausta lääkärille.

### **Arsenic trioxide Accord ruuan ja juoman kanssa**

Ruuan ja juoman käytölle ei ole rajoituksia Arsenic trioxide Accord -valmisteen käytön aikana.

### **Raskaus**

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Arsenic trioxide Accord saattaa vahingoittaa sikiötä, jos sitä käytetään raskauden aikana.

Jos olet sen ikäinen, että voit saada lapsia (tulla raskaaksi), sinun on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisyä Arsenic trioxide Accord -hoidon aikana.

Jos olet raskaana tai tulet raskaaksi Arsenic trioxide Accord -valmisteen käytön aikana, sinun on kysyttävä neuvoa lääkäriltä.

Myös miesten on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisyä Arsenic trioxide Accord -hoidon aikana.

### **Imetys**

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Arsenic trioxide Accordi -valmisteen sisältämä arsenikki erittyy äidinmaitoon.

Koska Arsenic trioxide Accord voi olla haitallinen imeväisille, lasta ei saa imettää Arsenic trioxide Accord -hoidon aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Arsenic trioxide Accord -valmisteella ei odoteta olevan vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökyykyyn. Mikäli olo tuntuu hankalalta tai olet huonovointinen Arsenic trioxide Accord -ruiskeen jälkeen, sinun on odotettava, kunnes oireet häviävät ennen kuin ajat autoa tai käytät koneita.

### **Arsenic trioxide Accord sisältää natriumia**

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Arsenic trioxide Accord -valmistetta käytetään**

### **Hoidon kesto ja antotiheys**

#### Potilaat, joilla on hiljattain diagnosoitu akuutti promyelosyyttinen leukemia

Lääkäri antaa Arsenic trioxide Accord -valmistetta kerran päivässä tiputuksena. Ensimmäisellä hoitokaudella hoitoa voidaan antaa päivittäin, enintään 60 päivän ajan, tai kunnes lääkäri toteaa, että sairaus alkaa parantua. Jos sairautesi vastaa Arsenic trioxide Accord -hoitoon, sinulle annetaan neljä lisähoitokautta. Jokaiseen jaksoon sisältyy 20 annosta joka arkipäivä (jota seuraa 2 päivän tauko) 4 viikon ajan, jota seuraa 4 viikon tauko. Lääkäri päättää tarkemmin, kuinka pitkään Arsenic trioxide Accord -hoitoa on jatkettava.

#### Akuuttia promyelosyyttistä leukemiaa sairastavat potilaat, joiden sairaus ei ole vastannut muihin hoitomuotoihin

Lääkäri antaa Arsenic trioxide Accord -valmistetta kerran vuorokaudessa tiputuksena. Ensimmäisellä hoitokaudella hoitoa voidaan antaa päivittäin, enintään 50 päivän ajan tai kunnes lääkäri toteaa, että sairaus alkaa parantua. Jos sairautesi vastaa Arsenic trioxide Accord -hoitoon, sinulle annetaan toisella hoitokaudella 25 annosta joka arkipäivä (tämän jälkeen 2 päivän tauko) 5 viikon ajan. Lääkäri päättää tarkemmin, kuinka pitkään Arsenic trioxide Accord -hoitoa on jatkettava.

### **Antotapa ja antoreitti**

Arsenic trioxide Accord on laimennettava glukoosiliuoksella tai natriumkloridiliuoksella.

Normaalisti lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Arsenic trioxide Accord -valmisteen. Se annetaan suoneen tiputuksena (infuusiona) 1–2 tunnin aikana. Tiputus saattaa kestää kauemmin, jos ilmenee haittavaikutuksia, kuten punoitusta tai huimausta.

Arsenic trioxide Accord -valmistetta ei saa sekoittaa tai tiputtaa suoneen saman letkun kautta muiden lääkkeiden kanssa.

### **Jos lääkäri antaa sinulle enemmän Arsenic trioxide Accord -valmistetta kuin pitäisi**

Sinulla voi ilmetä kouristuksia, lihasheikkoutta ja sekavuutta. Jos tällaista ilmenee, Arsenic trioxide Accord -hoito on lopetettava välittömästi, jolloin lääkäri aloittaa arsenikin yliannostuksen hoidon.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Ilmoita heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista, sillä ne saattavat olla vaikean, ”erilaistumisoireyhtymäksi” kutsutun tilan oireita. Tämä tila saattaa johtaa kuolemaan:**

- hengitysvaikeudet
- yskä
- rintakipu
- kuume.

**Ilmoita heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos havaitset yhden tai useamman seuraavista haittavaikutuksista, sillä ne saattavat olla allergisen reaktion oireita:**

- hengitysvaikeudet
- kuume
- äkillinen painon nousu
- nesteen kertyminen elimistöön
- pyörtyminen
- sydämentykytys (voimakkaat rinnassa tuntuvat sydämenlyönnit).

Arsenic trioxide Accord -valmisteen käytön aikana saattaa ilmetä joitakin seuraavista reaktioista:

*Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä):*

- väsymys (voipuneisuus), kipu, kuume, päänsärky
- pahoinvointi, oksentelu, ripuli
- huimaus, lihaskipu, puutuminen tai kihelmöinti
- ihottuma tai kutina, suurentunut verensokeripitoisuus, turvotus (nesteen kertyminen)
- hengenahdistus, nopea sydämensyke, poikkeava sydämen EKG-käyrä
- pienentynyt veren kalium- tai magnesiumipitoisuus, poikkeavat maksan tai munuaisten toimintakokeiden tulokset, mukaan lukien liiallinen bilirubiinipitoisuus tai gamma-glutamyyli-transferraasipitoisuus veressä.

*Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä):*

- verisolujen määrän väheneminen (verihäviöiden, veren puna- ja/tai valkosolujen), suurentunut veren valkosolumäärä
- vilunväristykset, painon nousu
- kuume infektion ja veren valkosolumäärän vähyyden seurauksena, vyöruusu
- rintakipu, keuhkoverenvuoto, hypoksia (pieni happipitoisuus), nesteen kertyminen sydämen tai keuhkojen ympärille, matala verenpaine, sydämen rytmin poikkeavuudet
- kouristuskohotukset, nivel- tai luukipu, verisuonitulehdus
- suurentunut veren natrium- tai magnesiumipitoisuus, ketoaineet veressä ja virtsassa (ketoasidoosi), poikkeavuudet munuaisten toimintakokeissa, munuaisten vajaatoiminta
- vatsakipu
- ihon punoitus, kasvojen turpoaminen, näön sumeneminen.

*Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):*

- keuhkoinfektio, veren infektio
- keuhkotulehdus, josta aiheutuu rintakipua ja hengenahdistusta, sydämen vajaatoiminta
- kuivuminen, sekavuus.

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

**5. Arsenic trioxide Accord -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja pahvipakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Avaamisen jälkeen: Avattu valmiste on käytettävä välittömästi.

Kestoaika laimentamisen jälkeen: Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 168 tuntia 25 °C:ssa ja 2 °C–8 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta katsoen valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saa ylittää 24 tuntia 2 °C–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmistusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos havaitset siinä vieraita hiukkasia tai liuos on värjäytynyt.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Arsenic trioxide Accord sisältää**

- Vaikuttava aine on arseenitrioksidi 1 mg/ml. Yksi millilitra konsentraattia sisältää 1 mg arseenitrioksidia. Yksi injektiopullo sisältää 10 mg arseenitrioksidia.
- Muut aineet ovat natriumhydroksidi, väkevä kloorivetyhappo (pH:n säätöön) ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. kohta 2, ”Arsenic trioxide Accord sisältää natriumia”.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

Arsenic trioxide Accord on infuusiokonsentraatti, liuosta varten. Arsenic trioxide Accord toimitetaan lasisissa injektiopulloissa konsentroituna, steriilinä, kirkkaana, värittömänä vesiliuksena. Jokaisessa pakkauksessa on 1, 5 tai 10 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a planta,  
08039 Barcelona,  
Espanja

### **Valmistaja**

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomińska 50,  
95-200 Pabianice,  
Puola

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Alankomaat

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

-----

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

ARSENIC TRIOXIDE ACCORD -VALMISTETTA KÄSITELTÄESSÄ ON AINA NOUDATETTAVA EHDOTONTA ASEPTIIKKAA, SILLÄ SE EI SISÄLLÄ SÄILYTYSAINETTA.

#### **Arsenic trioxide Accord -valmisteen laimentaminen**

Arsenic trioxide Accord on laimennettava ennen antoa. Käytä muovipusseja, jotka eivät sisällä PVC:tä.

Henkilökunnan jäsenet on koulutettava käsittelemään ja laimentamaan arseenitrioksidia ja heidän on käytettävä asianmukaisia suojavaatteita.

Laimentaminen: Työnnä varovasti ruiskun neula injektiopullon kumitulpan läpi ja vedä kaikki sisältö pois. Tämän jälkeen Arsenic trioxide Accord on laimennettava heti 100–250 ml:lla 5-prosenttista (50 mg/ml) glukoosi-injektiooliuosta tai 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektiooliuosta.

Jokaisen injektiopullon käyttämätön osuus on hävitettävä asianmukaisesti. Käyttämättömiä osuuksia ei saa säästää myöhempää käyttöä varten.

#### **Arsenic trioxide Accord -valmisteen käyttö**

Kertakäyttöön. Arsenic trioxide Accord -valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa tai antaa laskimoon samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa saman infuusioletkun kautta.

Arsenic trioxide Accord on annettava laskimoon 1–2 tunnin aikana. Infuusion kestoa voidaan jatkaa aina neljään tuntiin saakka, jos ilmenee vasomotorisia reaktioita. Keskuslaskimokatetria ei tarvita.

Laimennetun liuoksen on oltava kirkas ja väritön. Kaikki parenteraalisesti annettavat liuokset on tarkastettava visuaalisesti hiukkasten ja värjäytymien varalta ennen annostelua. Älä käytä valmistetta, jos liuoksessa ilmenee vieraita hiukkasia.

Kun Arsenic trioxide Accord on laimennettu laskimoon annettaviin liuoksiin, se on kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 168 tunnin ajan 25 °C:n lämpötilassa ja 2–8 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta katsoen valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmistusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

#### **Hävitystapa**

Käyttämätön valmiste, kaikki tuotteen kanssa kosketukseen joutunut materiaali ja jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.