

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arsenic trioxide medac 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 1 mg arseenitrioksidia.

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 10 mg arseenitrioksidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Steriili, kirkas, väritön vesiliuos, jossa ei ole hiukkasia. Liuoksen pH on 6,0–8,0.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Arsenic trioxide medac on tarkoitettu remission induktioon ja konsolidaatioon aikuispotilailla, joilla on

- hiljattain diagnosoitu matalan tai keskisuuren riskin akuutti promyelosyyttinen leukemia (APL) (valkosolujen lukumäärä $\leq 10 \times 10^9/l$) yhdessä ”all-trans” -retinoiinihapon (ATRA) kanssa
- uusiutunut/refraktaarinen APL (edeltävän hoidon tulisi olla sisältänyt retinoidia ja solunsalpaajia),

jolle on tyypillistä t(15;17)-translokaatio ja/tai

promyelosyyttileukemia/retinoiinihapporeseptori-alfa (PML/RAR- α) geeni.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Arsenic trioxide medac -valmistetta 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 APL

Induktiohoito-ohjelma

Arsenic trioxide medac -valmistetta pitää antaa laskimoon päivittäin 0,15 mg/kg/vrk suuruisina annoksina, kunnes saavutetaan täydellinen remissio (CR). Jos CR:ää ei ole saavutettu 60 päivän kuluttua hoidon aloittamisesta, annostelu on lopetettava,

Konsolidaatiohoito-ohjelma

Arsenic trioxide medac -valmistetta 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 APL

Induktihoito-ohjelma

Arsenic trioxide medac -valmistetta pitää antaa laskimoon päivittäin 0,15 mg/kg/vrk suuruisina annoksina, kunnes saavutetaan CR (alle 5 % blastoja luuydinsolukossa ilman leukemiasoluja). Jos CR:ää 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. Arsenic trioxide medac -valmistetta 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

Arsenic trioxide medac -hoito on keskeytettävä tilapäisesti ennen hoito-ohjelman suunniteltua päättämistä aina, kun havaitaan National Cancer Institutun yleisten toksisuus-kriteerien (common toxicity criteria, CTC) mukaan 3. asteen tai sitä suurempi toksisuus, jonka arvellaan liittyvän Arsenic trioxide medac -hoitoon. Potilailla, joilla ilmenee sellaisia reaktioita, joiden arvellaan johtuvan Arsenic trioxide medac -valmisteesta, 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.

Sydänsähkökäyrä (EKG), elektrolyyttitasapainon häiriöt ja maksatoksisuus ks. kohta 4.4.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Koska kaikista maksan vajaatoimintaa sairastavista potilasryhmistä ei ole saatavilla tietoja ja koska Arsenic trioxide medac -hoidon aikana voi esiintyä maksatoksisuutta, maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden Arsenic trioxide medac -hoidossa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Munuaisten vajaatoiminta

Koska kaikista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilasryhmistä ei ole saatavilla tietoja, munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden Arsenic trioxide medac -hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Pediatriset potilaat

Arsenic trioxide medac valmisteen 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

Arsenic trioxide medac 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.

Ennen lääkevalmisteen käsittelyä ja antoa tehtävät varotoimenpiteet

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille 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, verenkuvaa sekä maksan ja munuaisten toimintakokeita sekä hyytymistekijöitä.

Leukosyyttien aktivoitumisoireyhtymä (APL-erilaistumisoireyhtymä)

27 %:lla arseenitrioksidia saaneista APL-potilaista, joilla oli uusiutunut/refraktaarinen tauti, ilmeni 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 keuhkotai 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), Arsenic trioxide medac -hoito on keskeytettävä tilapäisesti ja suuriannoksinen steroidihoito (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 diureettihoidoa, jos se on kliinisesti perusteltua/tarpeellista. Suurimman osan potilaista ei tarvitse lopettaa Arsenic trioxide medac -hoitoa pysyvästi APL-erilaistumisoireyhtymän hoidon aikana. Heti, kun merkit ja oireet ovat hävinneet, Arsenic trioxide medac -hoitoa voidaan jatkaa 50 %:n annoksella viimeisestä annoksesta ensimmäisten 7 vuorokauden ajan. Tämän jälkeen Arsenic trioxide medac -hoitoa voidaan jatkaa täydellä annostuksella, mikäli aiemman toksisuuden pahenemista ei ilmene. Jos oireet ilmaantuvat uudelleen, Arsenic trioxide medac -annostus on pienennettävä edellisen annostuksen suuruiseksi. APL-erilaistumisoireyhtymän kehittymisen estämiseksi APL-potilaille voidaan antaa induktiohoidon aikana prednisonia (0,5 mg/ kehon painokg /vrk induktiohoidon ajan) Arsenic trioxide medac -hoidon 1. päivästä alkaen induktiohoidon päättymiseen saakka. On suositeltavaa, ettei solunsalpaajahoidoa lisätä hoito-ohjelmaan steroidihoidon lisäksi, koska ei ole kokemusta samanaikaisesta steroidihoidosta ja solunsalpaajahoidosta hoidettaessa Arsenic trioxide medac -hoidon aiheuttamaa leukosyyttien aktivaatio-oireyhtymää. Markkinoille tulon jälkeiset kokemukset viittaavat siihen, että potilailla, joilla on muuntyyppisiä 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 piteneminen voi aiheuttaa kääntyvien kärkien tyypin 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. tioridatsiini), masennuslääkkeet (esim. amitriptyliini), jotkut makrolidit (esim. erytromysiini), jotkut antihistamiinit (esim. terfenadiini ja astemitsoli), jotkut kinoloniantibiootit (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 hypokalemiata ja hypomagnesemiaa. Kliinisissä tutkimuksissa uusiutuneessa/refraktaarisessa sairaudessa 40 %:lla arsenitrioksidilla hoidetuista potilaista esiintyi vähintään yksi yli 500 ms pituinen korjattu QT(QTc)-aika. Pidentynyt QTc havaittiin 1-5 viikon kuluessa arsenitrioksidi-infusiosta ja se palasi alkuarvoon 8 viikon kuluessa arsenitrioksidi-infusiosta. Yhdellä potilaalla (joka sai useita lääkevalmisteita samanaikaisesti, mm. amfoterisiini B:tä), jota hoidettiin arsenitrioksidilla APL-relapsin vuoksi, ilmeni oireeton kääntyvien kärkien kammioarytmia. Hiljattain diagnoosin saaneista APL-potilaista 15,6 %:lla oli pidentynyt QTc-aika arsenitrioksidin ja ATRA:n yhdistelmällä (ks. kohta 4.8). Yhden hiljattain diagnosoidun potilaan induktiohoito lopetettiin voimakkaasti pidentyneen QTc-ajan ja elektrolyyttihäiriöiden vuoksi induktiohoidon 3. päivänä.

Suosituksukset EKG:n ja elektrolyyttitasapainon valvomiseksi

Ennen Arsenic trioxide medac -hoidon aloitusta pitää ottaa 12-kytkentäinen EKG ja määrittää seerumin elektrolyytit (kalium, kalsium ja magnesium) ja kreatiniini. 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 Arsenic trioxide medac -hoidon harkintaa. Arsenic trioxide medac -hoidon aikana kaliumpitoisuus täytyy pitää yli 4 mmol/l:ssa ja magnesiumpitoisuus yli 0,74 mmol/l:ssa. Potilaat joiden absoluuttinen QT-aika on yli 500 ms, täytyy arvioida uudelleen ja on ryhdyttävä välittömästi korjaamaan mahdollisia samanaikaisia riskitekijöitä ja samalla arvioitava Arsenic trioxide medac -hoidon 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 Arsenic trioxide medac -hoito 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, Arsenic trioxide medac -hoitoa voidaan jatkaa annoksella 0,11 mg/kg/vrk toisen viikon ajan. Päivittäinen annos voidaan nostaa takaisin 100 %:iin ellei pitenemistä esiinny. Arsenitrioksidin 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 arsenitrioksidia annettiin yhdessä ATRA:n kanssa (ks. kohta 4.8). Toksisuudet kuitenkin hävisivät, kun joko arsenitrioksidinhoito, ATRA-hoito tai molemmat lopetettiin tilapäisesti. Arsenic trioxide

medac -hoito on keskeytettävä ennen hoito-ohjelman suunniteltua päättymistä aina, kun havaitaan 3. asteen tai sitä suurempi toksisuus CTC:n mukaan. Heti kun bilirubiini ja/tai ASAT- ja/tai alkalinen fosfataasi laskevat alle 4-kertaisen pitoisuuden normaaliin ylempään pitoisuuteen verrattuna, Arsenic trioxide medac -hoitoa jatketaan ensimmäisten 7 vuorokauden ajan 50 %:n annoksella keskeyttämistä edeltävästä annoksesta. Tämän jälkeen Arsenic trioxide medac -valmisteen antamista jatketaan täydellä annoksella, jos aiempaan toksisuuteen liittyviä oireita ei ilmene. Jos maksatoksisuutta ilmenee uudestaan, Arsenic trioxide medac -hoito on lopetettava pysyvästi.

Hoidon siirtäminen myöhempään ajankohtaan ja annoksen modifiointi

Arsenic trioxide medac -hoito on keskeytettävä tilapäisesti, ennen hoito-ohjelman suunniteltua päättämistä aina, kun havaitaan 3. asteen tai sitä suurempi toksisuus (National Cancer Institute CTC), jonka arvellaan liittyvän Arsenic trioxide medac -hoitoon (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 konsolidaativaiheen aikana.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Koska kaikista maksan vajaatoimintaa sairastavista potilasryhmistä ei ole saatavilla tietoja ja koska arseenitrioksidihoidon aikana voi esiintyä maksatoksisuutta, maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden Arsenic trioxide medac -hoidossa 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.

lääkät

Arsenic trioxide medac -valmisteen käytöstä iäkkäillä ihmisillä on vain vähän tietoa. Varovaisuutta tarvitaan näillä potilailla.

Hyperleukosytoosi

Joillakin arseenitrioksidihoidoa saaneilla potilailla, joilla on uusiutunut/refraktaarinen APL, on kehittynyt hyperleukosytoosi ($\geq 10 \times 10^9/l$). Valkosolujen määrän perustasolla ja hyperleukosytoosin kehittymisellä ei näyttänyt olevan yhteyttä; korrelaatiota ei havaittu myöskään valkosolujen lukumäärän perustason ja huipputasen välillä. Hyperleukosytoosia ei koskaan hoidettu ylimääräisellä solunsalpaajahoidolla ja sen taso laski arseenitrioksidihoidoa jatkettaessa. Valkosolujen määrä konsolidaativaiheen aikana ei ollut yhtä suuri kuin induktiohoidon aikana ja oli $< 10 \times 10^9/l$ lukuun ottamatta yhtä potilasta, jonka valkosolumäärä oli konsolidaativaiheen aikana $22 \times 10^9/l$. 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 solunsalpaajahoidoa 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 $\leq 10 \times 10^9/l$.

Taulukko 1 Suositus hydroksiurean aloittamiseen

Valkosolujen määrä	Hydroksiurea
$10-50 \times 10^9/l$	500 mg neljästi vuorokaudessa
$>50 \times 10^9/l$	1 000 mg neljästi vuorokaudessa

Muiden primaaristen maligniteettien kehittyminen

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

Enkefalopatia

Arsenitrioksidihoidon yhteydessä raportoitiin enkefalopatiatapauksia. Arsenitrioksidihoidon jälkeistä Wernickin enkefalopatiaa raportoitiin potilailla, joilla on B1-vitamiinin puutos. Potilaita, joilla on B1-vitamiinin puutoksen riski, on arseenitrioksidihoidon aloittamisen jälkeen tarkkailtava tiiviisti enkefalopatian löydösten ja oireiden varalta. Jotkin tapaukset korjautuivat B1-vitamiinilisän antamisen myötä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

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 Arsenic trioxide medac -valmisteen ja muiden lääkevalmisteiden välisistä farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista ei ole tehty.

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

QT/QTc-ajan pidennys on odotettavissa arseenitrioksidihoidon aikana. Kääntyvien kärkien kammioarytmioita ja täydellistä eteiskammiokatkosta on raportoitu. Potilailla, jotka saavat tai ovat saaneet hypokalemiaa tai hypomagnesemiaa aiheuttavia lääkevalmisteita, kuten diureetteja tai amfoteriini B:tä, saattaa olla suurentunut riski saada kääntyvien kärkien kammioarytmioita. On noudatettava varovaisuutta annettaessa Arsenic trioxide medac -valmistetta yhdessä muiden QT/QTc-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden kanssa, kuten makrolidiantibioottien, tiordatsiini-neuroleptin tai hypokalemiaa 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 Arsenic trioxide medac -hoidossa on noudatettava varovaisuutta annettaessa sitä yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat tunnetusti maksatoksisia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Muut antileukeemiset lääkevalmisteet

Arsenic trioxide medac -valmisteen vaikutusta muiden antileukeemisten lääkevalmisteiden tehoon ei tunneta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehille ja naisille

Arseniyhdisteisiin liittyvän genotoksisuusrisikin vuoksi (ks. kohta 5.3) naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokkaita ehkäisy menetelmiä Arsenic trioxide medac -hoidon aikana ja vielä 6 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Miesten on käytettävä tehokkaita ehkäisy menetelmiä, ja heitä on kehoitettava olemaan siittämättä lasta, Arsenic trioxide medac-hoidon aikana ja vielä 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

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

Imetys

Arsenikki erittyy ihmisen rintamaitoon. Koska Arsenic trioxide medac saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia rintamaitoa saavaan lapseen, imetys on lopetettava ennen lääkevalmisteen antoa ja hoidon ajaksi sekä vielä kahdeksi viikoksi viimeisen annoksen ottamisesta.

Hedelmällisyys

Arsenic trioxide medac -valmisteella ei ole tehty kliinisiä tai non-kliinisiä hedelmällisyystutkimuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Arsenic trioxide medac -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä 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 kärkien kammioarytmia), eteis-värinä/lepatus (1), hyperglykemia (2) ja

lukuisia muita vakavia haittavaikutuksia verenvuotoon, infektoihin, 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 haittavaikutuksin 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 ATRA:a ja solunsalpaajahoitoa ATRA:an ja arseenitrioksiidiin hiljattain diagnosoiduilla matalan tai keskisuuren 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 $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä

Taulukko 2

	Kaikki vaikeusasteet	Vaikeusaste ≥ 3
Infektiot		
Herpes zoster	Yleinen	Tuntematon
Sepsis	Tuntematon	Tuntematon
Pneumonia	Tuntematon	Tuntematon
Veri ja imukudos		
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
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
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

	Kaikki vaikeusasteet	Vaikeusaste ≥ 3
Psyykkiset häiriöt		
Sekavuustila	Tuntematon	Tuntematon
Hermosto		
Parestesia	Hyvin yleinen	Yleinen
Heitehuimaus	Hyvin yleinen	Tuntematon
Päänsärky	Hyvin yleinen	Tuntematon
Kouristukset	Yleinen	Tuntematon
Enkefalopatia, Wernicken enkefalopatia	Tuntematon	Tuntematon
Silmät		
Näön sumeneminen	Yleinen	Tuntematon
Sydän		
Takykardia	Hyvin yleinen	Yleinen
Sydänpussin effuusio	Yleinen	Yleinen
Kammiooperäiset lisälyönnit	Yleinen	Tuntematon
Sydämen vajaatoiminta	Tuntematon	Tuntematon
Kammiooperäinen takykardia	Tuntematon	Tuntematon
Verisuonisto		
Vaskuliitti	Yleinen	Yleinen
Hypotensio	Yleinen	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
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
Ruoansulatuselimistö		
Ripuli	Hyvin yleinen	Yleinen
Oksentelu	Hyvin yleinen	Tuntematon
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Tuntematon
Vatsakipu	Yleinen	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudος		
Kutina	Hyvin yleinen	Tuntematon
Ihottuma	Hyvin yleinen	Tuntematon
Punoitus	Yleinen	Yleinen
Kasvojen turvotus	Yleinen	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos		
Lihassärky	Hyvin yleinen	Yleinen
Nivelkipu	Yleinen	Yleinen
Luukipu	Yleinen	Yleinen
Munuaiset ja virtsatiet		
Munuaisten vajaatoiminta	Yleinen	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
Kuumeilu	Hyvin yleinen	Yleinen
Kipu	Hyvin yleinen	Yleinen
Väsymys	Hyvin yleinen	Tuntematon
Turvotus	Hyvin yleinen	Tuntematon
Rintakipu	Yleinen	Yleinen
Vilunväreet	Yleinen	Tuntematon

	Kaikki vaikeusasteet	Vaikeusaste ≥ 3
Tutkimukset		
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
Gammaglutamyylitransferaasi koholla*	Tuntematon*	Tuntematon*

*GALGB-tutkimuksessa C9710 raportoitiin 2. asteen ≥ 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 ($\geq 10 \times 10^9/l$); näistä neljällä valkosolujen määrä oli yli 100 000/ μl . 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, olemassa olevaan 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. Neljälläkymmenelläneljällä prosentilla 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 arseenitrioksidia 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.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen 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, lihashäikkoutta ja sekavuutta), Arsenic trioxide medac -valmisteen käyttö on heti lopetettava ja harkittava kelaatiohoitoa, jossa annetaan päivittäinen annos penisillamiinia (≤ 1 g/vrk). Penisillamiinihoidon kesto on arvioitava virtsakokeiden arseeniarvot huomioon ottaen. Jos potilas ei voi ottaa lääkevalmistetta suun kautta, voidaan harkita dimerkaprolin antoa lihakseen (3 mg/kg) joka 4. tunti, kunnes välitön toksisuuteen liittyvä hengenvaara on ohi. Sen jälkeen penisillamiinia voidaan antaa päivittäinen annos ≤ 1 g/vrk. Jos potilaalla on koagulopatia, voidaan antaa suun kautta kelatoivaa lääkevalmistetta dimerkaptomeripihkahapposukkimeraa (DCI) 10 mg/kg tai 350 mg/m² 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- α -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-inferiority-tutkimuksessa, jossa arseenitrioksidin tehoa ja turvallisuutta otettuna yhdessä ATRA:n kanssa verrattiin ATRA:an ja solunsalpaajahoitoon (esim. idarubisiini ja mitoksantroni) (tutkimus APL0406). Mukaan otettiin potilaat, joilla oli hiljattain diagnosoitu APL, joka oli vahvistettu t(15;17):n tai PML/RAR α :n 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 α), ei ole saatavilla. Potilaita, joilla oli merkittäviä rytmihäiriöitä, poikkeamia EKG:ssä (syynnäinen pitkän 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 + arseenitrioksidi -hoitoryhmän potilaat saivat 45 mg/m² 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/m² idarubisiinia laskimoon päivinä 2, 4, 6 ja 8 ja 45 mg/m² ATRA:a suun kautta vuorokaudessa täydelliseen remissioon saakka. Konsolidaation aikana potilaat saivat idarubisiinia 5 mg/m² päivinä 1–4 ja ATRA:a 45 mg/m² vuorokaudessa 15 vuorokauden ajan, sitten 10 mg/m² mitoksantronia laskimoon päivinä 1–5 ja jälleen 45 mg/m² ATRA:a vuorokaudessa 15 vuorokauden ajan, ja viimeiseksi yhden annoksen 12 mg/m² idarubisiinia ja 45 mg/m² ATRA:a vuorokaudessa 15 vuorokauden ajan. Jokainen konsolidaatiohoitosarja aloitettiin, kun oli saavutettu hematologinen toipuminen edellisestä hoitosarjasta, mikä määriteltiin absoluuttisena neutrofiilimääränä > 1,5×10⁹/l ja verihiutaleiden määränä > 100×10⁹/l. Lisäksi ATRA + solunsalpaajat -hoitoryhmän potilaat saivat enintään kahden vuoden ajan ylläpitohoitoa, joka oli 50 mg/m² 6-merkaptopuriinia suun kautta vuorokaudessa, 15 mg/m² metotreksaattia lihakseen viikossa ja 45 mg/m² ATRA:a vuorokaudessa 15 vuorokauden ajan 3 kuukauden välein.

Tärkeimmät tehoa kuvaavat tulokset on yhdistetty alla olevaan taulukkoon 3.

Taulukko 3

Päätetapahtuma	ATRA + arseenitrioksidi (n = 77) [%]	ATRA + solunsalpaajat (n = 79) [%]	Luottamusväli (CI)	P-arvo
2 vuotta tapahtumavapaata elinaikaa (EFS)	97	86	95 % luottamusväli erolle, 2-22 prosenttiyksikköä	p<0.001 (non-inferiority) p = 0.02 ATRA+arseenitrioksidi -hoidon 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 Arseenitriksidiannosten 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. Arseenitriksidia annettiin laskimoon 1–2 tunnin aikana, kunnes luuytimessä ei enää ollut leukemiasoluja, pisimmillään 60 päivän ajan. Potilaat, joilla havaittiin CR, saivat lisäksi konsolidaatiohoitona 25 annosta arseenitriksidia 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. 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).

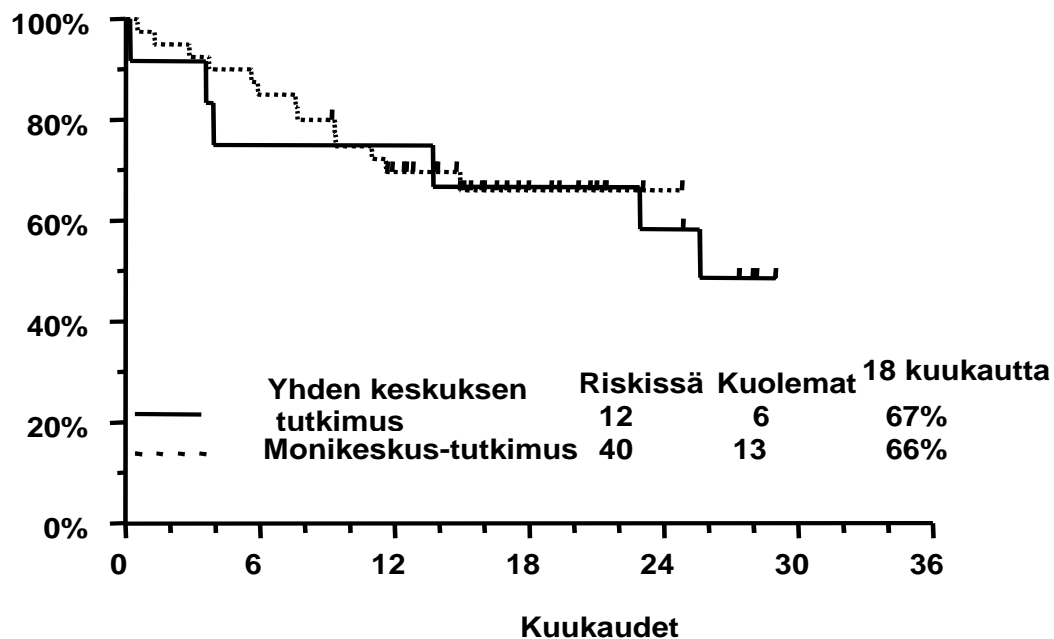
Tulokset on yhdistetty alla olevaan taulukkoon 4.

Taulukko 4

	Yhden keskuksen tutkimus N=12	Monikeskustutkimus N=40
Arseenitriksidiannos, mg/kg/vrk (mediaani, vaihteluväli)	0,16 (0,06–0,20)	0,15
Täydellinen remissio	11 (92 %)	34 (85 %)
Aika luuydinremissioon (mediaani)	32 vrk	35 vrk
Aika täydelliseen remissioon (mediaani)	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 arseenitrioksidihoidon 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 käänteisstransskriptaasi-polymeraasiketjureaktiota (RT-PCR) hyväksi käyttäen on esitetty alla olevassa taulukossa 5.

Arseenitrioksidihoidon jälkeinen sytogenetiikka

Taulukko 5

	Yhden keskuksen pilottitutkimus Täydellisten remissioiden määrä = 11	Monikeskustutkimus CR määrä = 34
Tavanomainen sytogenetiikka [t(15;17)]		
Puuttuu	8 (73 %)	31 (91 %)
Havaittavissa	1 (9 %)	0 %
Ei arvioitavissa	2 (18 %)	3 (9 %)

	Yhden keskuksen pilottitutkimus Täydellisten remissioiden määrä = 11	Monikeskustutkimus CR määrä = 34
PML- RAR α :n havaitsemiseksi tehty RT-PCR		
Negatiivinen	8 (73 %)	27 (79 %)
Positiivinen	3 (27 %)	4 (12 %)
Ei arvioitavissa	0	3 (9 %)

Vasteet havaittiin kaikissa tutkituissa ikäryhmissä 6 ja 75 vuoden välillä. Vasteiden määrä oli samanlainen molemmilla sukupuolilla. Arseenitrioksidin 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) arseenitrioksidihoidon 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 (As^{III}). As^{III} on arseenitrioksidin farmakologisesti aktiivinen muoto.

Jakautuminen

As^{III}:n jakautumistilavuus (V_d) on suuri (> 400 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 (As^{III}), hapettumisen arseenihapoksi (As^V), sekä metyyli transferaasien katalysoiman oksidatiivisen metylaation monometyyliarsonihapoksi (MMA^V) ja dimetyyliarsonihapoksi (DMA^V) pääasiassa maksassa. Viisivalenssiset metaboliitit MMA^V ja DMA^V ilmaantuvat plasmassa hitaasti (noin 10–24 tunnissa arseenitrioksidin ensimmäisen antokerran jälkeen), mutta pidemmän puoliintumisaikansa vuoksi ne kumuloituvat toistuvassa annossa enemmän kuin As^{III}. Näiden metaboliittien kumuloitumisen laajuus on riippuvainen annostuksesta. Kumuloituminen vaihteli toistuvan annon jälkeen noin 1,4-kertaisesta 8-kertaiseen kerta-annokseen verrattuna. As^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 Arsenic trioxide medac -valmisteen kanssa.

Eliminaatio

Noin 15 % annetusta arseenitrioksidiannoksesta erittyy muuttumattomana As^{III} :na virtsaan. As^{III} :n metyloituneet metaboliitit (MMA^V , DMA^V) erittyvät pääasiallisesti virtsaan. Plasman As^{III} -pitoisuus pienenee plasman huippupitoisuudesta kaksivaiheisesti, jolloin keskimääräinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on 10–14 tuntia. As^{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 MMA^V ja DMA^V arvioitu keskimääräinen terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on 32 tuntia (MMA^V) ja 70 tuntia (DMA^V).

Munuaisten vajaatoiminta

As^{III} :n puhdistuma plasmasta ei muuttunut lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinipuhdistuma 0,8-1,3ml/s/1,73 x m²), eikä keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinipuhdistuma 0,5-0,8 ml/s/1,73 x m²) potilailla. As^{III} :n puhdistuma plasmasta oli vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma alle 0,5 ml/s/1,73 x m²) 40 % pienempi verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden systeeminen altistus MMA^V :lle ja DMA^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 As^{III} tai As^V kumuloidu kaksi kertaa viikossa annettujen infuusioiden jälkeen. Systeemisessä altistuksessa As^{III} :lle, As^V :lle, MMA^V :lle tai DMA^V :lle ei havaittu selkeää suurenemista maksan toiminnan heikentyessä annosnormalisoidun (milligrammaa kohden) käyrän alle jäävän alueen (AUC) perusteella arvioituna.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Kokonaiskerta-annosvälin 7–32 mg (annettu annoksena 0,15 mg/kg) systeeminen altistus (AUC) näyttää olevan lineaarinen. Plasman As^{III} -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^{III} :n havaittiin kumuloiduvan kaksinkertaisesti verrattuna yhteen kertainfuusioon. Tämä kumuloiduminen 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/m²). Arsenic trioxide medac -valmisteella 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 aiheuttavana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta.

Ensimmäisen avaamiskerran jälkeen

Avattu valmiste on käytettävä välittömästi.

Laimennuksen jälkeen

Valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina käytön aikana 48 tuntia 30 °C:n lämpötilassa ja 72 tuntia 2 - 8 °C:n lämpötilassa. Valmiste on käytettävä välittömästi mikrobiologisista syistä. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne normaalisti saa olla yli 24 tuntia 2 - 8 °C:ssa, ellei laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10 ml konsentraattia tyypin I kirkkaassa injektiopullossa, joka on varustettu klorobutyylilikumitulpalla, alumiinisella kuorella ja irrotettavalla muovisuojuksella. Pakkaus sisältää 10 injektiopulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Arsenic trioxide medac -valmisteen valmistus

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

Arsenic trioxide medac pitää laimentaa 100-250 ml:lla 5-prosenttista (50 mg/ml) glukoosi-injektiooliuosta tai 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektiooliuosta heti injektiopullosta vetämisen jälkeen.

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

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

Arsenic trioxide medac on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön, ja injektiopulloon jäänyt lääkevalmiste on hävitettävä asianmukaisesti. Käyttämättömiä osuuksia ei saa säästää myöhempää käyttöä varten.

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1475/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17 syyskuuta 2020

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 ja osoite

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

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 Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää 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

PAHVIRASIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra sisältää 1 mg:n arseenitrioksidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumhydroksidi, kloorivetyhappo, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

10 x 10 ml:n injektio-pulloja (10 mg/10 ml)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon laimentamisen jälkeen. 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

Sytotoksinen: 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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1475/001

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 JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Arsenic trioxide medac 1 mg/ml steriili konsentraatti
arseenitrioksidi
i.v. laimentamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

Kertakäyttöön

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10 mg/10 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Arsenic trioxide medac 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten arsenitrioksidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Arsenic trioxide medac on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Arsenic trioxide medacia
3. Miten Arsenic trioxide medacia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Arsenic trioxide medacin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Arsenic trioxide medac on ja mihin sitä käytetään

Arsenic trioxide medacin vaikuttava aine on arsenitrioksidi, joka on syöpälääke. Arsenic trioxide medacin vaikutusmekanismia ei ymmärretä täysin.

Arsenic trioxide medacia 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 sinulle annetaan Arsenic trioxide medacia

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

Sinulle ei anneta Arsenic trioxide medacia

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

Varoitukset ja varotoimet

Sinun täytyy keskustella lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Arsenic trioxide medacia, jos

- sinulla on munuaisten vajaatoiminta
- sinulla on jokin maksasairaus.

Lääkäri noudattaa seuraavia varotoimia:

- Sinulta otetaan verikoe ennen ensimmäistä Arsenic trioxide medac -annosta veresi kalium-, magnesium-, kalsium- ja kreatiniinipitoisuuden tarkistamiseksi.
- Ennen ensimmäistä annosta on otettava myös sydänekäyrä (elektrokardiogrammi, EKG).
- Verikokeet (kalium, kalsium ja maksan toiminta) on toistettava Arsenic trioxide medac -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 medacin vaikuttava aine, arseenitrioksidi, saattaa aiheuttaa muita syöpiä. Sinun pitää ilmoittaa kaikista uusista ja epätavallisista oireista ja ilmiöistä lääkärille joka tapaamisen yhteydessä.
- Kognitiivisten ja liikkuvuuteen liittyvien toimintojesi seuranta, jos sinulla B1-vitamiinin puutoksen riski.

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Arsenic trioxide medac

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

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle erityisesti,

- jos käytät jotakin sellaista lääkettä, josta voi aiheutua sydämen rytmin muutoksia.
Tällaisia lääkkeitä ovat:
 - tietyn tyyppiset rytmihäiriölääkkeet (lääkkeet, joita käytetään epäsäännöllisen sydämen rytmin korjaamiseen, esim. kinidiini, amiodaroni, sotaloli, dofetilidi)
 - lääkkeitä, joita käytetään hoitamaan psykoosia (todellisuudentajun katoamista, esim. tioridatsiini)
 - masennuslääkkeet (esim. amitriptyliini)
 - tietyn tyyppiset 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 medac voi pahentaa näiden lääkkeiden vaikutusta sykkeeseen. Muista kertoa lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle kaikista käyttämistäsi lääkkeistä.
- jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, jotka voivat vaikuttaa maksaasi. Jos et ole varma, näytä pulloa tai pakkausta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Arsenic trioxide medac ruuan ja juoman kanssa

Ruuan ja juoman käytölle ei ole rajoituksia Arsenic trioxide medacin käytön aikana.

Raskaus

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Arsenic trioxide medac 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 medac -hoidon aikana ja vielä 6 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Jos olet raskaana tai tulet raskaaksi Arsenic trioxide medacin käytön aikana, sinun on kysyttävä neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Myös miesten on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisyä, ja heitä on kehoitettava olemaan siittämättä lasta, Arsenic trioxide medac -hoidon aikana ja vielä 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Imetys

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Arsenic trioxide medacin sisältämä arsenikki erittyä äidinmaitoon.

Koska Arsenic trioxide medac voi olla haitallinen rintamaitoa saaville lapsille, lasta ei saa imettää Arsenic trioxide medac -hoidon aikana eikä kahteen viikkoon viimeisen Arsenic trioxide medac-annoksen ottamisesta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Arsenic trioxide medac sisältää natriumia

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

3. Miten Arsenic trioxide medacia käytetään

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

Hoidon kesto ja antotiheys

Potilaat, joilla on hiljattain diagnosoitu akuutti promyelosyyttinen leukemia

Lääkäri antaa Arsenic trioxide medacia kerran päivässä tiputuksena. Ensimmäisellä hoitotajaksolla hoitoa voidaan antaa päivittäin, enintään 60 päivän ajan, tai kunnes lääkäri toteaa, että sairaus alkaa parantua. Jos sairautesi vastaa Arsenic trioxide medac -hoitoon, sinulle annetaan neljä lisähoitotajaksota, joista jokaiseen sisältyy 20 annosta, 5 päivänä viikossa (jota seuraa 2 päivän tauko) 4 viikon ajan, jota seuraa 4 viikon tauko. Lääkäri päättää tarkemmin, kuinka pitkään Arsenic trioxide medac -hoitoa on jatkettava.

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

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

Antotapa ja antoreitti

Arsenic trioxide medac on laimennettava glukoosiliuoksella tai natriumkloridiliuoksella.

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

Arsenic trioxide medacia ei saa sekoittaa tai tiputtaa suoneen saman letkun kautta muiden lääkkeiden kanssa.

Jos sinulle annetaan enemmän Arsenic trioxide medacia kuin pitäisi

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

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan 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 medacin 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, puutumisen 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 transferaasipitoisuus 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, herper zoster- infektio (mm. 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 esiintymistiheyden arviointiin)

- keuhkoinfektio, veren infektio
- keuhkotulehdus, josta aiheutuu rintakipua ja hengenahdistusta, sydämen vajaatoiminta
- kuivuminen, sekavuus
- aivosairaus (enkefalopatia, Wernicken enkefalopatia), johon liittyy erilaisia oireita, mukaan lukien käsien ja jalkojen käyttämisvaikeudet, puhehäiriöt ja 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 medacin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon myyntipäällysmarkkinöissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Avaamisen jälkeen valmiste on käytettävä välittömästi.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi laimennuksen jälkeen, valmiin liuoksen säilytysaika ja –olosuhteet ovat lääkärin vastuulla. Säilytysaika ei normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimennusta ole suoritettu steriileissä olosuhteissa.

Tätä lääkettä ei käytetä, jos siinä havaitaan vieraita hiukkasia tai liuos on värjäytynyt.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Arsenic trioxide medac sisältää

- Vaikuttava aine on arseenitrioksidi. Yksi millilitra konsentraattia sisältää 1 mg arseenitrioksidia. Yksi injektiopullo sisältää 10 mg arseenitrioksidia.
- Muut aineet ovat natriumhydroksidi, kloorivetyhappo ja injektioneiteisiin käytettävä vesi. Ks. kohta 2, ”Arsenic trioxide medac sisältää natriumia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Arsenic trioxide medac on infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti). Se toimitetaan lasisissa injektiopulloissa konsentraattiliuoksena, joka on steriili, kirkas ja väritön vesiliuos. Jokaisessa rasiassa on 10 kertakäyttöistä lasista injektiopulloa.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.
Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:
ARSENIC TRIOXIDE MEDACIA KÄSITELTÄESSÄ ON AINA NOUDATETTAVA EHDOTONTA ASEPTIIKKAA, SILLÄ SE EI SISÄLLÄ SÄILYTYSAINETTA.

Arsenic trioxide medacin laimentaminen

Arsenic trioxide medac on laimennettava ennen antoa.
Henkilökunnan jäsenet on koulutettava käsittelemään ja laimentamaan arseenitrioksidia ja heidän on käytettävä asianmukaisia suojavaatteita.

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

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

Arsenic trioxide medacin käyttö

Arsenic trioxide medacia ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa tai antaa laskimoon samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa saman infuusioletkun kautta.

Arsenic trioxide medac on annettava laskimoon 1-2 tunnin aikana. Infuusion kesto 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.

Valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 48 tunnin ajan 30 °C:n lämpötilassa ja 72 tuntia 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.