

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab 1 mg arseentrioksiidi.

Üks 10 ml viaal sisaldab 10 mg arseentrioksiidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Steriilne selge värvitu vesilahus, pH 7,5...8,5.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arsenic trioxide Mylan on näidustatud remissiooni indutseerimiseks ja konsolideerimiseks täiskasvanud patsientidel, kellel on

- esmaselt diagnoositud madala kuni mõõduka riskiga äge promüelotsüütne leukeemia (vere valgeliblede arv $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) kombinatsioonis tretinoiiniga (*all-trans-retinoic acid*, ATRA);
- retsidiividega või halvasti ravile alluv äge promüelotsüütne leukeemia (eelnev ravi pidi sisaldama retinoidi ja kemoterapiat).

mida iseloomustab t(15;17) translokatsiooni ja/või promüelotsüütse leukeemia/retinoehappe retseptor alfa (PML/RAR-alfa) geeni esinemine.

Teiste ägeda müelogeense leukeemia alamtüüpide alluvust arseentrioksiidile ei ole uuritud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Arsenic trioxide Mylan'it tuleb manustada ägeda leukeemia ravile spetsialiseerunud arsti järelevalve all, manustamise ajal tuleb rakendada lõigus 4.4 loetletud spetsiifilise jälgimise võtteid.

Annustamine

Täiskasvanutel ja eakatel on soovitatav kasutada ühesuguseid annuseid.

Esmaselt diagnoositud madala kuni mõõduka riskiga äge promüelotsüütne leukeemia (APL)

Induktsioonravi skeem

Arsenic trioxide Mylan'it manustatakse intravenoosselt annuses 0,15 mg/kg/ööpäevas täieliku remissiooni saavutamiseni. Kui 60. päevaks ei ole täielikku remissiooni saavutatud, tuleb ravimi manustamine lõpetada.

Konsolideeriva ravi skeem

Arsenic trioxide Mylan'it manustatakse intravenoosselt annuses 0,15 mg/kg/ööpäevas, viiel nädalapäeval. Ravi tuleb jätkata 4 nädalat, millele järgneb 4-nädalane paus, kokku 4 tsükli.

Retsidiividega või halvasti ravile alluv äge promüelotsüütne leukeemia (APL)

Induktsioonravi skeem

Arsenic trioxide Mylan'it manustatakse intravenoosselt igapäevases fikseeritud annuses 0,15 mg/kg/ööpäevas täieliku remissiooni saavutamiseni (rakulises luuüdis < 5% blaste, puuduvad märgid leukeemilistest rakkudest). Kui 50. päevaks ei ole täielikku remissiooni saavutatud, tuleb ravimi manustamine lõpetada.

Konsolideeriva ravi skeem

Konsolideeriva raviga tuleb alustada 3...4 nädalat pärast induktsioonravi lõppu. Arsenic trioxide Mylan'it manustatakse intravenoosselt annuses 0,15 mg/kg/ööpäevas, järgides skeemi, kus ravimit manustatakse viiel nädalapäeval ja sellele järgneb kahepäevane paus; kokku manustatakse viie nädala jooksul 25 annust.

Annuse edasilükkamine, modifitseerimine ja manustamise uuesti alustamine

Ravi Arsenic trioxide Mylan'iga tuleb ajutiselt katkestada mis tahes ajahetkel enne ravi planeeritud lõppu, kui on tekkinud *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (Riikliku Pahaloomuliste Kasvajate Instituudi ühised toksilisuse kriteeriumid) 3. astme või suurem toksilisus, millel on arvatav seos Arsenic trioxide Mylan'iga raviga. Patsientidel, kellel esinevad reaktsioonid, millel on arvatav seos Arsenic trioxide Mylan'iga, võib ravi jätkata alles pärast toksiliste toimete lahenemist või pärast ravikatkestuse tinginud kõrvalekalde normaliseerumist algseisundisse. Nendel juhtudel tuleb ravi jätkata 50%-ga eelnevast ööpäevasest annusest. Kui toksiline toime ei ole kordunud 7 ööpäeva jooksul pärast ravi alustamist, võib ööpäevase annuse suurendada uuesti 100%-lise originaalannuseni. Patsientidel, kellel tekivad uuesti toksilised toimed, tuleb ravi jäädavalt lõpetada. Teave EKG, elektrolüütide kõrvalekallete ja hepatotoksilisuse kohta vt lõik 4.4.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Kuna kõigi raskusastmete maksakahjustusega patsiendirühmade kohta andmed puuduvad ja Arsenic trioxide Mylan'i kasutamisel võivad tekkida hepatotoksilised toimed, tuleb Arsenic trioxide Mylan'i kasutamisel maksakahjustusega patsientidel olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Neerukahjustus

Kuna kõigi raskusastmete neerukahjustusega patsiendirühmade kohta andmed puuduvad, tuleb Arsenic trioxide Mylan'i kasutamisel neerukahjustusega patsientidel olla ettevaatlik.

Lapsed

Arsenic trioxide Mylan'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 17 aastat ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed laste kohta vanuses 5...16 aastat on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda. Laste kohta vanuses alla 5 aasta andmed puuduvad.

Manustamisviis

Arsenic trioxide Mylan'it manustatakse intravenoosselt 1...2 tunni jooksul. Vasomotoorsete reaktsioonide esinemisel võib infusiooni kestust pikendada kuni 4 tunnini. Tsentraalne veenikateeter ei ole vajalik. Ravi algul tuleb patsiendid hospitaliseerida haigussümptomite tõttu ning küllaldase jälgimise tagamiseks.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Eriti ohustatud on kliiniliselt ebastabiilsed APL patsiendid, kelle puhul on vajalik sagedam elektrolüütide ja vere suhkrusisalduse kontroll ning sagedamad hematoloogiliste, maksa- ja neerufunktsiooni ning hüübimisnäitajate analüüsid.

Leukotsüütide aktivatsioonisündroom (APL diferentseerumissündroom)

27%-l arseentriksiidiga ravitud retsidiividega või halvasti ravile alluva APL patsientidest on esinenud sümptomeid, mis sarnanevad retinoehappe-ägeda promüelotsüütse leukeemia (RA-APL) ehk APL diferentseerumissündroomiga, millele on iseloomulikud palavik, hingeldus, kehakaalu suurenemine, kopsuinfiltraadid ja pleura või perikardi efusioonid koos leukotsütoosiga või ilma. Sündroom võib lõppeda surmaga. Esmaselt diagnoositud APL-iga patsientidel, keda raviti arseentriksiidi ja tretinoiini (ATRA), täheldati APL-i diferentseerumissündroomi 19% patsientidest, sh 5 raskekujulist juhtu. Kui tekivad esimesed nähud, mis võivad viidata sündroomile (ebaselge põhjusega palavik, hingeldus ja/või kehakaalu suurenemine, ebanormaalsed kuulatlusleiud rindkeres või radiograafilised kõrvalekalded), tuleb sõltumata leukotsüütide arvust arseentriksiidiga ravi ajutiselt katkestada ja otsekohe alustada steroidide suurte annuste manustamist (deksametasoon 10 mg intravenoosselt kaks korda ööpäevas) ning jätkata seda vähemalt 3 päeva või vajadusel kauem, kuni nähtude ja sümptomite taandumiseni. Kliiniliselt õigustatud/põhjendatud juhtudel on soovitatav ka samaaegne ravi diureetikumidega. Enamikul patsientidest pole APL diferentseerumissündroomi ravi ajaks vaja arseentriksiidiga ravi lõplikult peatada. Nähtude ja sümptomite taandumisel võib arseentriksiidiga ravi uuesti alustada, manustades esimesel 7 päeval 50% eelmisest annusest. Seejärel võib tingimusel, et eelnevad toksilisused ei ägene, jätkata arseentriksiidi manustamist täisannuses. Sümptomite taastekkel tuleb arseentriksiidi annust vähendada eelmise annuseni. APL-i diferentseerumissündroomi tekke ennetamiseks induktsioonravi ajal võib APL-iga patsientidele manustada arseentriksiidiga ravi 1. päevast kuni induktsioonravi lõpuni prednisooni (0,5 mg/ kg kehakaalu kohta ööpäevas kogu induktsioonravi kestel). Kemoterapiat on soovitatav steroidiga ravi ajal mitte lisada, kuna puudub kogemus steroidide ja kemoterapia samaaegse kasutamise kohta arseentriksiidist tingitud leukotsüütide aktivatsioonisündroomi ravi ajal. Turuletulekujärgne kogemus näitab, et sarnast sündroomi võib esineda ka teist tüüpi pahaloomuliste protsessidega patsientidel. Nende patsientide jälgimine ja ravikäsitus peavad vastama ülalkirjeldatud nõuetele.

Kõrvalekalded elektrokardiogrammil (EKG)

Arsentriksiid võib põhjustada QT-intervalli pikenemist ja täielikku atrioventrikulaarblokaadi. QT-intervalli pikenemine võib viia *torsade de pointes*-tüüpi ventrikulaarse arütmiani, mis võib lõppeda surmaga. QT-intervalli pikenemise ohtu võib suurendada varasem ravi antratsükliinidega. *Torsade de pointes* i risk sõltub QT-intervalli pikenemise ulatusest, samaaegsest QT-intervalli pikendavate ravimite (nagu Ia ja III klassi antiarütmikumid, nt kinidiin, amiodaroon, sotalool, dofetiliid), antipsühhootikumide (nt tioridasiin), antidepressantide (nt amitriptüliin), mõnede makroliidide (nt erütromütsiin), mõnede antihistamiinikumide (nt terfenadiin ja astemisool), mõnede kinoloon-antibiootikumide (nt sparfloksatsiin) ja muude teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimite (nt tsisapriid) manustamisest, varasemast *torsade de pointes* i esinemisest, olemasolevast QT-intervalli pikenemisest, südame paispuudulikkusest, kaaliumi väljaviivate diureetikumide või amfoteritsiin B manustamisest või teistest asjaoludest, mis võivad viia hüpokaleemia või hüpomagneemia tekkeni. Kliinilistes uuringutes esines 40%-l arseentriksiidiga ravitud, retsidiividega või halvasti ravile alluva haigusega patsientidest vähemalt üks korrigeeritud QT-intervalli (QTc-intervalli) pikenemine üle 500 ms. QTc pikenemist täheldati ajavahemikus 1. kuni 5. nädalani pärast arseentriksiidi infusiooni ja see taandus algtasemele 8. nädala lõpuks pärast arseentriksiidi infusiooni. Ühel patsiendil (kellele manustati üheaegselt mitut ravimit, sh amfoteritsiin B-d) ilmnes asümptomaatiline *torsade de pointes* retsidiivse APL-i induktsioonravi ajal arseentriksiidiga. Esmaselt diagnoositud APL-iga patsientidest 15,6% tekkis arseentriksiidi kombineerimisel ATRA-ga QTc pikenemine (vt lõik 4.8). Ühel esmaselt diagnoositud APL-iga

patsiendil tuli induktsioonravi lõpetada QTc-intervalli olulise pikenemise ja elektrolüütide tasakaalu häirete tõttu induktsioonravi kolmandal päeval.

Soovitused EKG ja elektrolüütide sisalduse jälgimiseks

Enne ravi alustamist arseentrioksiidiga tuleb teostada 12 kanaliga EKG uuring, määrata seerumis elektrolüütide (kaaliumi, kaltsiumi ja magneesiumi) ja kreatiniinisaldus, korrigeerida olemasolevad elektrolüütide tasakaalu häired ja võimalusel lõpetada teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimite manustamine. QTc pikenemist või *torsade de pointes*'i esinemist soodustavate riskiteguritega patsientidel tuleb pideva kardiomonitoringu (EKG) abil jälgida südamegevust. Kui QTc on üle 500 msek, tuleb rakendada korrigeerivaid meetmeid ja QTc väärtust korduvate EKG seeriatega uuesti hinnata ja võimalusel pidada nõu erialaastiga, enne kui tohib kaaluda arseentrioksiidi kasutamist. Ravi ajal arseentrioksiidiga tuleb kaaliumikontsentratsioonid hoida üle 4 mEq/l ja magneesiumikontsentratsioonid üle 1,8 mg/dl. Patsiente, kelle absoluutne QT-intervall ületab 500 msek, tuleb uuesti uurida, kaasnevate riskitegurite olemasolul kõrvaldada need otsekohe ning kaaluda kasu ja riske, mis kaasnevad arseentrioksiidiga ravi jätkamise või peatamisega. Minestuse ja kiire või ebaregulaarse südamegevuse esinemisel tuleb patsient hospitaliseerida ja teda pidevalt jälgida, määrata seerumis elektrolüütide sisaldus ja katkestada ajutiselt ravi arseentrioksiidiga kuni QTc-intervalli langemiseni alla 460 msek, elektrolüütide sisalduse normaliseerumiseni ja minestuse või ebaregulaarse südamegevuse möödumiseni. Pärast taastumist tuleb ravi jätkata 50% eelmisest ööpäevasest annusest. Kui 7 päeva möödumisel vähendatud annusega ravi alustamisest QTc uuesti ei pikene, võib teisel nädalal jätkata arseentrioksiidiga ravi annuses 0,11 mg kehakaalu kg kohta ööpäevas. Kui QTc-intervalli pikenemine ei kordu, võib suurendada ööpäevase annuse uuesti 100% algsele originaalannusele. Puuduvad andmed arseentrioksiidi mõju kohta QTc-intervallile infusiooni ajal. Elektrokardiogramme tuleb induktsioon- ja konsolideeriva ravi ajal teha kaks korda nädalas, kliiniliselt ebastabiilsete patsientide puhul sagedamini.

Hepatotoksilisus (3. aste või suurem)

Esmaselt diagnoositud madala kuni mõõduka riskiga APL-iga patsientidest kujunes 63,2%-l arseentrioksiidi induktsioon- või konsolideeriva ravi kombineerimisel ATRA-ga välja 3. või 4. astme maksatoksilisus (vt lõik 4.8). Samas taandus toksiline toime arseentrioksiidi, ATRA või mõlema ajutisel katkestamisel. Arseentrioksiidiga ravi tuleb lõpetada mis tahes ajahetkel enne ravi planeeritud lõppu, kui täheldatakse Riikliku Vähiinstituudi üldiste toksilisuse kriteeriumite järgi 3. astme või suuremat hepatotoksilisust. Niipea kui bilirubiin ja/või SGOT ja/või aluseline fosfataas langevad alla neljakordse normi ülempiiri, tuleb uuesti alustada arseentrioksiidiga ravi, manustades esimesel 7 päeval 50% eelmisest annusest. Seejärel võib tingimusel, et eelnevad toksilisuse nähud ei ägene, jätkata arseentrioksiidi manustamist täisannuses. Hepatotoksilisuse taastekkel tuleb arseentrioksiidiga ravi lõplikult peatada.

Annuste edasilükkamine ja muutmine

Ravi arseentrioksiidiga tuleb ajutiselt katkestada mis tahes ajahetkel enne ravi planeeritud lõppu, kui on tekkinud *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (Riikliku Pahaloomuliste Kasvajate Instituudi ühised toksilisuse kriteeriumid) 3. astme või suurem toksilisus, millel on arvatav seos arseentrioksiidiga raviga (vt lõik 4.2).

Laboratoorsed analüüsid

Patsiendi elektrolüütide sisaldust ja vere suhkrusisaldust ning hematoloogilisi, maksa- ja neerufunktsiooni ning hüübimisnäitajaid tuleb induktsioonifaasis määrata vähemalt kaks korda nädalas, kliiniliselt ebastabiilsetel patsientidel sagedamini ning konsolideerivas faasis vähemalt üks kord nädalas.

Neerukahjustus

Kuna kõigi raskusastmete neerukahjustusega patsiendirühmade kohta andmed puuduvad, tuleb arseentrioksiidi kasutamisel neerukahjustusega patsientidel olla ettevaatlik. Raske neerukahjustusega patsientidega ei ole piisavalt kogemusi, et teha kindlaks, kas need patsiendid vajavad annuse kohandamist.

Arseentrioksiidi kasutamist dialüüsi saavatel patsientidel ei ole uuritud.

Maksakahjustus

Kuna kõigi raskusastmete maksakahjustusega patsiendirühmade kohta andmed puuduvad ja arseentrioksiidi kasutamisel võivad tekkida hepatotoksilised toimed, tuleb arseentrioksiidi kasutamisel maksakahjustusega patsientidel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4 hepatotoksilisuse kohta ja lõik 4.8). Raske maksakahjustusega patsientidega ei ole piisavalt kogemusi, et teha kindlaks, kas need patsiendid vajavad annuse kohandamist.

Eakad

Arseentrioksiidi kasutamise kohta eakate vanuserühmas on vähe kliinilisi andmeid. Selliste patsientide puhul on nõutav ettevaatus.

Hüperleukotsütoos

Arseentrioksiidiga raviga on seostatud hüperleukotsütoosi ($\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) arenemist mõnedel retsidiividega või halvasti ravile alluva APL-iga patsientidel. Ei leitud seost ravieelse vere valgeliblede (WBC) hulga ja hüperleukotsütoosi tekkimise vahel, samuti ei leitud korrelatsiooni WBC (ravieelse) algväärtuse ja tippväärtuste vahel. Hüperleukotsütoosi ei ole kunagi ravitud täiendava kemoteraapiaga ning see on taandunud ravi jätkamisel arseentrioksiidiga. WBC väärtused ei olnud konsolideeriva ravi ajal nii suured kui induktsioonravi ajal, jäädes $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$, välja arvatud ühel patsiendil, kelle WBC hulk konsolideeriva ravi ajal oli $22 \times 10^3/\mu\text{l}$. Leukotsütoosi esines 20 retsidiividega või halvasti ravile alluva APL-iga patsiendil (50%), samas oli kõigil neil patsientidel WBC hulk luuüdi remissiooni ajaks langemas või normaliseerunud ning puudus vajadus kasutada tsütotoksilist kemoteraapiat või leukoforeesi. Esmaselt diagnoositud madala kuni mõõduka riskiga APL-iga patsientidest tekkis induktsioonravi ajal leukotsütoos 35 patsiendil 74-st (47%) (vt lõik 4.8). Siiski allusid kõik haigusjuhud edukalt hüdroksüüureaga ravile.

Esmaselt diagnoositud ja retsidiividega või halvasti ravile alluva APL-iga patsientidele, kellel kujuneb pärast ravi alustamist välja püsiv leukotsütoos, tuleb manustada hüdroksüüreat. Hüdroksüüurea manustamist tuleb jätkata annuses, mis aitab hoida vere valgeliblede arvu $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$, ning seejärel järk-järgult vähendada.

Tabel 1. Soovitused hüdroksüüureaga ravi alustamiseks

Vere valgelibled	Hüdroksüüurea
10...50 $\times 10^3/\mu\text{l}$	500 mg neli korda ööpäevas
> 50 $\times 10^3/\mu\text{l}$	1000 mg neli korda ööpäevas

Teiste primaarsete pahaloomuliste kasvajate teke

Arsenic trioxide Mylan'i toimeaine arseentrioksiid on inimesele kartsinogeenne. Patsiente tuleb jälgida teiste primaarsete pahaloomuliste kasvajate tekke osas.

Entsefalopaatia

Arseentrioksiidiga ravi korral on teatatud entsefalopaatia juhtudest. B₁-vitamiini puuduse all kannatavatel patsientidel on arseentrioksiidiga ravi järgselt teatatud Wernicke entsefalopaatia. Patsiente, keda ohustab B₁-vitamiini puudus, tuleb pärast arseentrioksiidiga ravi alustamist hoolikalt jälgida entsefalopaatia nähtude ja sümptomite osas. Mõnedel juhtudel taandusid haigusnähud B₁-vitamiini manustamisel.

Teadolevat toimet omav abiaine

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Arseentrioksiidi ja teiste ravimpreparaatide vahelisi farmakokineetilisi koostoimeid ei ole ametlikult uuritud.

Ravimipreparaadid, mis teadaolevalt põhjustavad QT/QTc-intervalli pikenemist, hüpokaleemiat või hüpomagneseemiat

Ravi ajal arseentrioksiidiga võib eeldada QT/QTc-intervalli pikenemist ja on teatatud *torsade de pointes*'ist ning täielikust atrioventrikulaarsest blokaadist. Patsientidel, kes saavad või on saanud teadaolevalt hüpokaleemiat või hüpomagneseemiat põhjustavaid ravimeid nagu diureetikumid või amfoteritsiin B, võib olla suurem risk *torsade de pointes*'i tekkeks. Arsenic trioxide Mylan'i manustamisel koos teiste ravimitega, mis teadaolevalt põhjustavad QT/QTc-intervalli pikenemist (nagu makroliid-antibiootikumid, antipsühhootikum tioridasiin) ja ravimitega, mis teadaolevalt põhjustavad hüpokaleemiat või hüpomagneseemiat, on soovitatav ettevaatus. Lisateave QT-intervalli pikendavate ravimite kohta on lõigus 4.4.

Ravimipreparaadid, mis teadaolevalt põhjustavad hepatotoksilisi toimeid

Arseentrioksiidiga ravi ajal võivad tekkida hepatotoksilised toimed, mistõttu tuleb olla ettevaatlik Arsenic trioxide Mylan'i samaaegsel manustamisel teiste, teadaolevalt hepatotoksilisi toimeid esile kutsuvate ravimitega (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Teised leukeemiavastased ravimipreparaadid

Arsenic trioxide Mylan'i mõju teiste leukeemiavastaste ravimite efektiivsusele ei ole teada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Arseeniühendite võimaliku genotoksilisuse tõttu (vt lõik 5.3) peavad fertiilses eas naised ravi ajal Arsenic trioxide Mylan'iga ja 6 kuud pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Mehed peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ning neile tuleb soovitada vältida lapse eostamist ravi ajal Arsenic trioxide Mylan'iga ja 3 kuud pärast ravi lõpetamist.

Rasedus

Arseentrioksiid on loomkatsetes osutunud embrüotoksiliseks ja teratogeenseks (vt lõik 5.3). Arsenic trioxide Mylan'i kasutamist rasedatel ei ole uuritud.

Kui seda ravimit kasutatakse raseduse ajal või patsient rasestub selle ravimi kasutamise ajal, tuleb patsienti teavitada selle ravimi võimalikust kahjustavast mõjust lootele.

Imetamine

Arseen eritub rinnapiima. Arsenic trioxide Mylan'i võimalike tõsiste kõrvaltoimete ohu tõttu rinnaga toidetavatel lastel tuleb imetamine lõpetada enne ravimi manustamist ja imetamisest tuleb hoiduda kogu ravi jooksul ja kaks nädalat pärast viimase annuse manustamist.

Fertiilsus

Arsenic trioxide Mylan'iga ei ole kliinilisi ja mittekliinilisi fertiilsusuuringuid läbi viidud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Arsenic trioxide Mylan ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

CTC kolmanda ja neljanda astme kriteeriumitele vastavaid kõrvaltoimeid esines kliinilistes uuringutes 37%-l retsidiividega või halvasti ravile alluva APL-iga patsientidest. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid hüperglükeemia, hüpokaleemia, neutropeenia ja alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine. Leukotsütoosi esines 50%-l retsidiividega või halvasti ravile alluva APL diagnoosiga patsientidest, nagu selgus hematoloogilistest uuringutest.

Tõsiseid kõrvaltoimeid esines retsidiividega või halvasti ravile alluva APL-iga populatsioonis sageli (1...10%-l) ja need ei olnud ettearvatud. Need arseentrioksiidile omistatavad tõsised kõrvaltoimed on APL diferentseerumissündroom (3), leukotsütoos (3), pikenenud QT-intervall (4, 1 koos *torsade de pointes*'iga), kodade virvendus/laperdusarütmia (1), hüperglükeemia (2) ja erinevad tõsised kõrvaltoimed, millega kaasnesid hemorraagia, infektsioonid, valu, kõhulahtisus või iiveldus.

Ravist tingitud kõrvaltoimete puhul esines tendents väheneda aja jooksul, mis võib retsidiividega või halvasti ravile alluva APL-iga patsientidel olla seotud ravitavast põhihaigusest paranemisega. Konsolideerivat ja säilitusravi talusid patsiendid kergemate toksilisusnähtudega kui induktsioonravi. See on tõenäoliselt tingitud asjaolust, et kõrvaltoimete esinemist mõjutavad muuhulgas ka ravi algusele iseloomulik kontrollimatu haigusprotsess ning arvukad samaaegselt sümptomite ja suremuse kontrollimiseks kasutatavad ravimpreparaadid.

III faasi mitmekeskuselises mittehalvemusuuringus, kus võrreldi tretinoiini (ATRA) koos kemoterapiaga ja ATRA-t koos arseentrioksiidiga esmaselt diagnoositud, väikse kuni mõõduka riskiga APL-iga patsientidel (uuring APL0406, vt ka lõik 5.1), täheldati arseentrioksiidiga ravi saanud patsientidel raskeid kõrvaltoimeid, sh maksatoksilisust, trombotsütopeeniat, neutropeeniat ja QTc pikenemist.

Kõrvaltoimete tabel

Esmaselt diagnoositud patsientidega tehtud uuringus APL0406 ja kliinilistes uuringutes ja/või turuletulekujärgselt on teatatud retsidiividega või halvasti ravile alluva APL-iga patsientidel järgmistest kõrvaltoimetest, mis on alljärgnevalt loetletud tabelis 2 MedDRA eelisterminiteni vastavalt organsüsteemi klassidele ja esinemissageduste alusel, mida täheldati arseentrioksiidi kliinilistes uuringutes 52-l ravile raskesti alluva/ retsidiiveeruva APL-iga patsiendil.

Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: (väga sage $\geq 1/10$), (sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), (aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2

	Kõik raskusastmed	Raskusastmed ≥ 3
Infektsioonid ja infestatsioonid		
Vöötohatis	Sage	Teadmata
Sepsis	Teadmata	Teadmata
Kopsupõletik	Teadmata	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Febriilne neutropeenia	Sage	Sage
Leukotsütoos	Sage	Sage
Neutropeenia	Sage	Sage
Pantsütopeenia	Sage	Sage
Trombotsütopeenia	Sage	Sage
Aneemia	Sage	Teadmata
Leukopeenia	Teadmata	Teadmata
Lümfopeenia	Teadmata	Teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired		
Hüperglükeemia	Väga sage	Väga sage
Hüpokaleemia	Väga sage	Väga sage
Hüpomagneseemia	Väga sage	Sage
Hüpernatreemia	Sage	Sage
Ketoatsidoos	Sage	Sage
Hüpermagneseemia	Sage	Teadmata
Dehüdratsioon	Teadmata	Teadmata
Vedelikuretentsioon	Teadmata	Teadmata

	Kõik raskusastmed	Raskusastmed ≥ 3
Psühhiaatrilised häired		
Segasus seisund	Teadmata	Teadmata
Närvisüsteemi häired		
Paresteesia	Väga sage	Sage
Pearinglus	Väga sage	Teadmata
Peavalu	Väga sage	Teadmata
Krambid	Sage	Teadmata
Entsefalopaatia, Wernicke entsefalopaatia	Teadmata	Teadmata
Silma kahjustused		
Hägune nägemine	Sage	Teadmata
Südame häired		
Tahhükardia	Väga sage	Sage
Perikardiefusioon	Sage	Sage
Ventrikulaarsed ekstrasüstolid	Sage	Teadmata
Südamepuudulikkus	Teadmata	Teadmata
Ventrikulaarne tahhükardia	Teadmata	Teadmata
Vaskulaarsed häired		
Vaskuliit	Sage	Sage
Hüpotensioon	Sage	Teadmata
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
Diferentseerumissündroom	Väga sage	Väga sage
Düspnoe	Väga sage	Sage
Hüüpoksia	Sage	Sage
Pleuraefusioon	Sage	Sage
Pleuriitiline valu	Sage	Sage
Kopsualveoolide hemorraagia	Sage	Sage
Pneumoniit	Teadmata	Teadmata
Seedetrakti häired		
Kõhulahtisus	Väga sage	Sage
Oksendamine	Väga sage	Teadmata
Iiveldus	Väga sage	Teadmata
Kõhuvalu	Sage	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Kihelus	Väga sage	Teadmata
Lööve	Väga sage	Teadmata
Erüteem	Sage	Sage
Näo turse	Sage	Teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
Müalgia	Väga sage	Sage
Artralgia	Sage	Sage
Luuvalu	Sage	Sage
Neerude ja kuseteede häired		
Neerupuudulikkus	Sage	Teadmata
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Pürektsia	Väga sage	Sage
Valu	Väga sage	Sage
Väsimus	Väga sage	Teadmata
Tursed	Väga sage	Teadmata
Rindkerevalu	Sage	Sage
Külmavärinad	Sage	Teadmata

	Kõik raskusastmed	Raskusastmed ≥ 3
Uuringud		
Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Väga sage	Sage
Aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Väga sage	Sage
QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil	Väga sage	Sage
Hüperbilirubineemia	Sage	Sage
Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Sage	Teadmata
Kehakaalu suurenemine	Sage	Teadmata
Gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine*	Teadmata*	Teadmata*

* CALGB uuringus C9710 kirjeldati kahte ≥ 3 raskusastmega GGT aktiivsuse suurenemise juhtu 200 patsiendi hulgas, kellel kasutati arseentrioksiidi konsolidatsioonitsükli (tsükkel 1 ja tsükkel 2), võrreldes mitte ühegi juhuga kontrollrühmas.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Diferentseerumissündroom

Ravi ajal arseentrioksiidiga esines 14 patsiendil 52-st APL uuringutes retsidiividega haigusega osalenuist üks või mitu sümptomit, mis viitasid APL diferentseerumissündroomile, millele on iseloomulikud palavik, hingeldus, kehakaalu suurenemine, kopsuinfiltraadid ja pleura või perikardi efusioonid koos leukotsütoosiga või ilma (vt lõik 4.4). Kaheksime seitsmel patsiendil ilmnes induktsioonravi ajal leukotsütoos (WBC $10 \times 10^3/\mu\text{l}$), neljal neist oli vastav väärtus üle $100\,000/\mu\text{l}$. Ravielne vere valgeliblede (WBC) hulk ei korreleerunud uuringus hüperleukotsütoosi väljakujunemisega ning konsolideeriva ravi ajal oli WBC väärtus väiksem kui induktsioonravi ajal. Neis uuringutes leukotsütoosi raviks kemoterapeutilisi ravimeid ei kasutatud. Valgete vereliblede hulka vähendavad ravimpreparaadid tugevdavad sageli leukotsütoosiga seotud intoksikatsiooninähte ning ükski tavapärane lähenemine ei ole efektiivseks osutunud. Üks palliatiivse ravi programmis osalenud patsient suri pärast WBC hulga vähendamisele suunatud kemoterapeutilist ravi leukotsütoosist tingitud ajuinfarkti tagajärjel. Soovitav on patsienti jälgida ning sekkuda ainult valitud juhtudel.

Retsidiividega haiguse olulistest uuringutes oli suurem disemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooniga (DIC) seotud hemorraagiasse väga sage ($> 10\%$), mis on kooskõlas kirjanduses kirjeldatud varajase suremusega.

Esmaselt diagnoositud madala kuni mõõduka riskiga APL-iga patsientidel täheldati diferentseerumissündroomi 19% patsientidest, sh 5 raskekujulist juhtu.

Turuletulekujärgselt on teatatud diferentseerumissündroomist (nt retinoehappesündroomist) arseentrioksiidi kasutamisel ka teiste pahaloolumuliste kasvaja raviks peale APL-i.

QT-intervalli pikenemine

Arseentrioksiid võib põhjustada QT-intervalli pikenemist (vt lõik 4.4). QT-intervalli pikenemine võib viia *torsade de pointes*-tüüpi ventrikulaarse arütmiani, mis võib lõppeda surmaga. Risk *torsade de pointes*'i esinemiseks sõltub QT-intervalli pikenemise ulatusest, samaaegsest QT-intervalli pikendavate ravimite manustamisest, varasemast *torsade de pointes*'i esinemisest, olemasolevast QT-intervalli pikenemisest, südame paispuudulikkusest, kaaliumi väljaviivate diureetikumide või amfoteritsiin B manustamisest või muudest asjaoludest, mis võivad viia hüpokaleemia või hüpomagneemia tekkeni. Ühel patsiendil (kellele manustati üheaegselt mitut ravimit, sh amfoteritsiin B-d) ilmnes asümptomaatiline *torsade de pointes* retsidiivse APL-i induktsioonravi ajal arseentrioksiidiga. Patsient viidi konsolideerivale ravile, kus tal enam QT-intervalli pikenemist ei ilmnenud.

Esmaselt diagnoositud madala kuni mõõduka riskiga APL-iga patsientidel täheldati QTc pikennemist 15,6% patsientidest. Ühel patsiendil tuli induksioonravi lõpetada QTc-intervalli olulise piknemise ja elektrolüütide tasakaalu häirete tõttu ravi kolmandal päeval.

Perifeerne neuropaatia

Keskkonnas esineva arseeni sage ja tuntud toime on perifeerne neuropaatia, millele on iseloomulikud paresteesia/düsesteesia. Selle kõrvaltoime tõttu katkestasid ravi enneaegselt ainult 2 retsidiividega või halvasti ravile alluva APL-iga patsienti ja üks viidi üle järgnevale täiendavale arseentrioksiidi kuurile. 44%-l retsidiividega või halvasti ravile alluva APL-iga patsientidest esines sümptomeid, millel võis olla seos neuropaatiaga; enamik neist olid kerged kuni mõõdukad ja arseentrioksiidiga ravi katkestamise järel pöörduvad.

Hepatotoksilisus (3. kuni 4. aste)

Esmaselt diagnoositud madala kuni mõõduka riskiga APL patsientidest 63,2% kujunes arseentrioksiidi induksioon- või konsolideeriva ravi kombineerimisel ATRA-ga välja 3. või 4. astme maksatoksilisus. Samas taandus toksiline toime arseentrioksiidi, ATRA või mõlema ajutisel katkestamisel (vt lõik 4.4).

Hematoloogiline ja seedetrakti toksilisus

Esmaselt diagnoositud madala kuni mõõduka riskiga APL-iga patsientidel esines seedetrakti toksilisust, 3. kuni 4. astme neutropeeniat ja 3. või 4. astme trombotsütopeeniat, kuid arseentrioksiidi kombinatsioonis ATRA-ga saanud patsientidel oli nende esinemissagedus 2,2 korda harvem kui ATRA ja kemoterapia kombinatsioonravi saanud patsientidel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tõsisele ägedale arseenimürgistusele viitavate sümptomite (nt krampid, lihasnõrkus ja segasus) ilmnemisel tuleb ravi Arsenic trioxide Mylan'iga otsekohe katkestada ja kaaluda ravi kelaate moodustava penitsillamiiniga ööpäevases annuses ≤ 1 g. Penitsillamiiniga ravi kestuse määramisel tuleb arvestada laboratoorselt kindlaks tehtud arseeni kontsentratsioonidega uriinis. Patsientidele, kellele suukaudne ravim on vastunäidustatud, soovitatakse manustada intramuskulaarselt dimerkaprooli annuses 3 mg/kg iga 4 tunni järel kuni eluohtlike intoksikatsiooninähtude taandumiseni. Seejärel võib patsiendile manustada penitsillamiini ööpäevases annuses ≤ 1 grammi. Hüübimishäirete esinemisel on soovitatav manustada suukaudselt kelaate moodustavat ainet suksimeeri ehk dimerkaptosuktsiinhapet (DCI) annuses 10 mg/kg või 350 mg/m² iga 8 tunni järel esimese 5 ööpäeva jooksul ja edasi iga 12 tunni järel järgneva 2 nädala jooksul. Arseni üleannustamise raske akuutse vormi korral tuleb kaaluda dialüüsravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised kasvajavastased ained, ATC-kood: L01XX27

Toimemehhanism

Arsenic trioxide Mylan'i toimemehhanism ei ole täiesti selge. Arseentrioksiid põhjustab *in vitro* NB4 inimese promüelotsüütsetes leukeemiarakkudes morfoloogilisi muutusi ja apoptoosile iseloomulikku desoksüribonukleiinhappe (DNA) fragmentatsiooni. Lisaks põhjustab arseentrioksiid promüelotsüütse leukeemia/retinoehappe retseptor alfa (PML/RAR α) liitvalgu kahjustusi või lagunemist.

Esmaselt diagnoositud madala riskiga APL-iga patsiendid

Arseentrioksiidi uuriti kontrolliga randomiseeritud III faasi kliinilises mittehalvemuse uuringus osalenud 77-l esmaselt diagnoositud madala kuni mõõduka riskiga APL-iga patsiendil. Uuringus võrreldi arseentrioksiidi ja tretinoiini (ATRA) kombinatsioonravi ning ATRA ja kemoterapia kombinatsiooni (nt idarubitsiin ja mitoksantroon) efektiivsust ja ohutust (uuring APL0406). Kaasati ka esmaselt diagnoositud APL-iga patsiendid, kelle haigust kinnitas t(15;17) või RT-PCR abil tuvastatud PML/RAR α või promüelotsüütse leukeemia mikrotähniline nukleaarne jaotumismuster leukeemiarakkudes. Translokatsiooni variatsioonidega, nt t(11;17) (PLZF/RAR α), patsientide kohta andmed puuduvad. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel esinesid tõsised rütmihäired, kõrvalekalded EKG näitajates (kaasasündinud pika QT-sündroom, anamneesis või hetkel olemasolev tõsine ventrikulaarne või aatriaalne tahhüarütmia, kliiniliselt oluline bradükardia puhkeolekus [< 50 lööki minutis], QTc > 450 msek sõeluuringu EKG näitajates, Hisi kimbu parema sääre blokaad vasaku eesmise hemiblokaadiga, bifastsikulaarne blokaad) või neuropaatia. ATRA/arseentrioksiidi ravirühma patsiendid said suukaudset ATRA-t annuses 45 mg/m² ööpäevas ja i.v. arseentrioksiidi annuses 0,15 mg/kg ööpäevas kuni täieliku remissioonini. Konsolideeriva ravi ajal manustati ATRA-t samas annuses 2 nädala jooksul, millele järgnes 2 ravivaba nädalat, kokku 7 ravikuuri; arseentrioksiidi manustati samas annuses 5 päeval nädalas 4 nädala jooksul, millele järgnes 4 ravivaba nädalat, kokku 4 ravikuuri. ATRA/kemoterapia ravirühma patsiendid said 2., 4., 6. ja 8. päeval i.v. idarubitsiini annuses 12 mg/m² ja suukaudset ATRA-t annuses 45 mg/m² ööpäevas kuni täieliku remissioonini. Konsolideeriva ravi ajal said patsiendid 1. kuni 4. päeval idarubitsiini annuses 5 mg/m² ja ATRA-t annuses 45 mg/m² üks kord ööpäevas 15 päeva jooksul; seejärel 1. kuni 5. päeval i.v. mitoksantrooni annuses 10 mg/m² ning jälle ATRA-t annuses 45 mg/m² üks kord ööpäevas 15 päeva jooksul ja lõpuks viimase ühekordse idarubitsiini annuse 12 mg/m² ja ATRA-t annuses 45 mg/m² üks kord ööpäevas 15 päeva jooksul. Iga järgmist konsolideeriva ravi kuuri alustati pärast hematoloogilist taastumist eelmisest kuurist, mida määratleti järgmiselt: neutrofiilide absoluutarv $> 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv $> 100 \times 10^9/l$. ATRA ja kemoterapia kombinatsiooni ravirühma patsiendid said lisaks kuni 2 aastat säilitusravi, mis koosnes suukaudsest 6-merkaptopuriinist annuses 50 mg/m² ööpäevas, intramuskulaarsest metotreksaadist annuses 15 mg/m² nädalas ja ATRA-st annuses 45 mg/m² ööpäevas, mida manustati 15 päeva jooksul iga kolme kuu tagant.

Peamised efektiivsuse tulemused on kokku võetud allolevas tabelis 3.

Tabel 3

Tulemusnäitaja	ATRA ja arseentrioksiid (n = 77) [%]	ATRA ja kemoterapia (n = 79) [%]	Usaldus-vahemik (CI)	P-väärtus
2-aastane kõrvaltoimevaba elulemus (EFS)	97	86	erinevuse 95% CI, 2...22 protsendi võrra	p < 0,001 mittehalvemus p = 0,02 ATRA ja arseentrioksiidi paremus
Hematoloogiline täielik remissioon (HCR)	100	95		p = 0,12
2-aastane üldine elulemus (OS)	99	91		p = 0,02

Tulemusnäitaja	ATRA ja arseentrioksiid (n = 77) [%]	ATRA ja kemoterapia (n = 79) [%]	Usaldus-vahemik (CI)	P-väärtus
2-aastane haigusevaba elulemus (DFS)	97	90		p = 0,11
2-aastane retsidiivide kumulatiivne esinemissagedus (CIR)	1	6		p = 0,24

APL = äge promüelotsüütne leukeemia; ATRA = tretinoiin

Retsidiividega või halvasti ravile alluv APL

Arseentrioksiidi uuriti kahes avatud üheharulises mittevõrdlevas uuringus 52-l eelnevalt antratsükliinide- ja retinoidega raviskeemi läbinud APL patsiendil. Üks neist uuringutest oli ühe uurija poolt läbi viidud kliiniline uuring (n=12), teine oli mitmekeskuseline, 9 asutust hõlmanud uuring (n=40). Esimeses uuringus anti patsientidele arseentrioksiidi keskmises annuses 0,16 mg/kg/ööpäevas (annusevahemik 0,06...0,20 mg/kg/ööpäevas); mitmekeskuselises uuringus anti patsientidele fikseeritud annus 0,15 mg/kg/ööpäevas. Arseentrioksiidi intravenoosseid infusioone 1...2 tunni jooksul jätkati senikaua, kuni luuüdi oli leukeemilistest rakkudest vaba, maksimaalselt 60 päeva jooksul. Täielikus remissioonis patsiendid viidi üle konsolideerivale ravile 25 täiendava arseentrioksiidi annusega järgneva 5 nädala jooksul. Konsolideeriv ravi algas ühekeskuselises uuringus 6 nädalat (vahemik 3...8 nädalat) ja mitmekeskuselises uuringus 4 nädalat (vahemik 3...6 nädalat) pärast induktsioonravi. Täielikuks remissiooniks (CR) loeti nähtavate leukeemiliste rakkude puudumine luuüdis ning trombotsüütide ja valgete vereliblede hulga normaliseerumine perifeerse vere analüüsis. Ühekeskuselises uuringus tekkisid patsientidel retsidiivid pärast 1...6 varasemat ravikuuri, kahel patsiendil ilmnesis retsidiivid pärast tüvirakkude siirdamist. Mitmekeskuselises uuringus tekkisid patsientidel retsidiivid pärast 1...4 varasemat ravikuuri, viiel ilmnesis retsidiivid pärast tüvirakkude siirdamist. Ühekeskuselises uuringus oli patsientide keskmine vanus 33 aastat (vanusevahemik 9...75 aastat). Mitmekeskuselises uuringus oli patsientide keskmine vanus 40 aastat (vanusevahemik 5...73 aastat).

Uuringutulemused on kokku võetud allolevas tabelis 4.

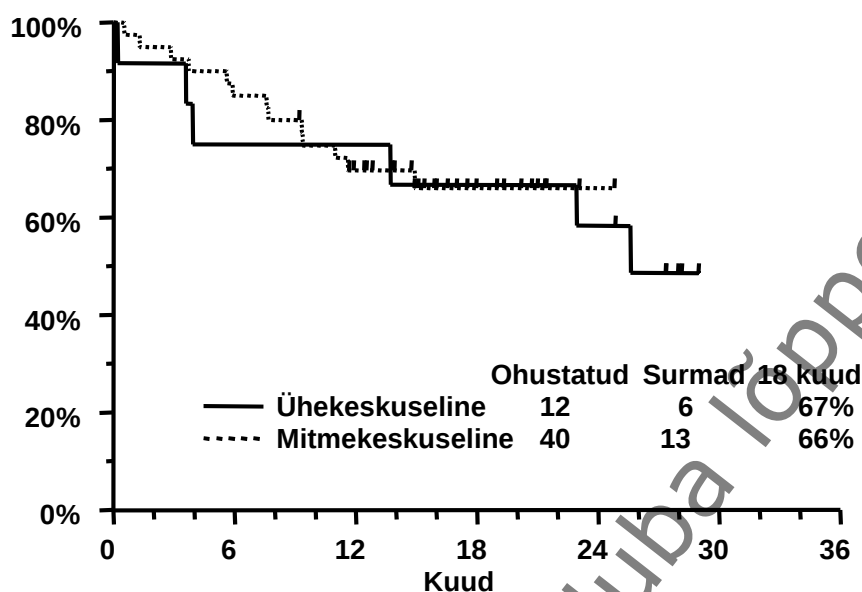
Tabel 4

	Ühekeskuseline uuring N = 12	Mitmekeskuseline uuring N = 40
Arseentrioksiidi annus, mg/kg/ööpäevas (mediaan, vahemik)	0,16 (0,06...0,20)	0,15
Täielik remissioon	11 (92%)	34 (85%)
Aeg luuüdi remissioonini (mediaan)	32 päeva	35 päeva
Aeg täieliku remissioonini (mediaan)	54 päeva	59 päeva
18 kuu elulemus	67%	66%

Ühekeskuselises uuringus osales 2 last (< 18-aastased), mõlemal saavutati täielik remissioon. Mitmekeskuselises uuringus osales 5 last (< 18-aastased), kolmel neist saavutati täielik remissioon. Ühtki alla 5-aastast last uuringutes ei ravitud.

Konsolideeriva ravi järel said ühekeskuselises uuringus 7 ja mitmekeskuselises uuringus 18 patsienti edasist säilitusravi arseentrioksiidiga. Arseentrioksiidiga ravi lõpetamisel siirati tüvirakke kolmele patsiendile ühekeskuselisest ja 15 patsiendile mitmekeskuselisest uuringust. Kaplan-Meieri keskmine

täieliku remissiooni kestus ühekeskuselises uuringus on 14 kuud, mitmekeskuselises uuringus ei ole CR veel saavutatud. Viimase järeluuringu kohaselt olid ühekeskuselise uuringu 12 patsiendist veel elus 6, keskmine järeluuringu aeg oli 28 kuud (vahemik 25...29 kuud). Mitmekeskuselise uuringu 40 patsiendist oli elus 27, keskmine järeluuringu aeg oli 16 kuud (vahemik 9...25 kuud). Allpool on esitatud Kaplan-Meieri hinnangud kummagi uuringu elulemusele 18 kuu jooksul.



Tsütogeneetiline kinnitusmaterjal ülemineku kohta normaalsele genotübile ja pöördtranskriptaasi-polümeraasi ahelreaktsioonil (RT-PCR) põhinev analüüs PML/RAR α ülemineku kohta normaalseks on toodud allolevas tabelis 5.

Tsütogeneetika pärast ravi arseentrioksiidiga

Tabel 5

	Ühekeskuseline pilootuur, täielikus remissioonis N = 11	Mitmekeskuseline uuring, täielikus remissioonis N = 34
Konventsionaalne tsütogeneetika [t(15;17)]		
Puudub	8 (73%)	31 (91%)
Olemas	1 (9%)	0%
Ei ole määratav	2 (18%)	3 (9%)
PML/ RAR α RT-PCR		
Negatiivne	8 (73%)	27 (79%)
Positiivne	3 (27%)	4 (12%)
Ei ole määratav	0	3 (9%)

Ravivastust täheldati kõigis uuritud vanuserühmades vanuses 6...75 aastat. Ravivastuse esinemissagedus oli mõlema soo puhul sarnane. Arseentrioksiidi mõju kohta t(11;17) ja t(5;17) kromosoomitranslokatsioonidega APL variandile puudub kogemus.

Lapsed

Kogemus lastel on piiratud. Seitsmest alla 18-aastasest patsiendist (vanuses 5...16 aastat), keda raviti arseentrioksiidiga soovitatavas annuses 0,15 mg/kg/ööpäevas, saavutati täielik ravivastus viiel lapsel (vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Anorgaaniline lüofiliseeritud arseentrioksiid moodustab lahusesse lisamisel kohe hüdrolüüsisaadusena arseenishappe (As^{III}). As^{III} on arseentrioksiidi farmakoloogilise toimega vorm.

Jaotumine

As^{III} jaotusmaht (V_d) on suur ($> 400 \text{ l}$), mis näitab olulist jaotumist kudedesse ja väga vähest seondumist valkudega. V_d sõltub ka kehakaalust, suurenedes kehakaalu kasvades. Koguarseen akumulieerub peamiselt maksa, neerudesse ja südamesse ning vähemal määral kopsudesse, juustesse ja küüntesse.

Biotransformatsioon

Arsentrioksiidi metabolism seisneb arsentrioksiidi aktiivse vormi arseenishappe (As^{III}) oksüdatsioonis arseenhappeks (As^{V}), samuti oksüdatiivses metüülatsioonis metüültransferaaside poolt monometüülarsoonhappeks (MMA^{V}) ja dimetüülarsoonhappeks (DMA^{V}), eelkõige maksas. Viievalentsed metaboliidid MMA^{V} ja DMA^{V} ilmuvad plasmasse aeglaselt (ligikaudu 10...24 tundi pärast arsentrioksiidi esmakordset manustamist), kuid akumulieeruvad oma pikema poolväärtusaja tõttu korduvate annuste korral rohkem kui As^{III} . Nende metaboliitide akumulatsiooni ulatus sõltub annustamisskeemist. Pärast korduvaid annuseid oli ligikaudne akumulatsioon võrreldes ühekordse annuse manustamisega 1,4- kuni 8-kordne. As^{V} sisaldus plasmas on siiski suhteliselt madal.

Inimese maksa mikrosoomide ensümaatilistes uuringutes *in vitro* ei olnud arsentrioksiidil inhibeerivat toimet tsütokroom P450 tähtsamate ensüümide, nt 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11 substraatidele. Nende P450 ensüümide substraatideks olevatel ainetel eeldatavalt arsentrioksiidiga koostoimeid ei teki.

Eritumine

Ligikaudu 15% manustatud arsentrioksiidi annusest eritub uriiniga As^{III} -na muutumatu kujul. As^{III} metüülmetaboliidid (MMA^{V} , DMA^{V}) erituvad eelkõige uriiniga. As^{III} kontsentratsioon plasmas väheneb maksimaalselt plasmakontsentratsioonilt kahefaasiliselt eliminatsiooni keskmise lõpliku poolväärtusajaga 10 kuni 14 tundi. As^{III} kogukliirens ühekordse annuse vahemikus 7...32 mg (manustatuna 0,15 mg/kg) on 49 l/h ja neerukliirens on 9 l/h. Kliirens ei sõltu uuringus osaleja kehakaalust ega manustatavast annusest uuritud annusevahemikus. Metaboliitide MMA^{V} ja DMA^{V} eliminatsiooni keskmised hinnangulised lõplikud poolväärtusajad on vastavalt 32 ja 70 tundi.

Neerukahjustus

Kerge (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) või mõõduka (kreatiniini kliirens 30...49 ml/min) neerukahjustusega patsientidel As^{III} plasmakliirens ei muutunud. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) patsientidel oli As^{III} plasmakliirens 40% võrra väiksem võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (vt lõik 4.4).

Neerukahjustusega patsientidel oli süsteemne kokkupuude MMA^{V} ja DMA^{V} -ga pigem suurenenud; selle kliinilised tagajärjed ei ole teada, kuid toksilisuse suurenemist ei täheldatud.

Maksakahjustus

Hepatotsellulaarse kartsinoomiga, kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidelt kogutud farmakokineetilised andmed näitavad, et As^{III} või As^{V} ei akumulieeru pärast kaks korda nädalas toimuvaid infusioone. Maksafunktsiooni halvenedes ei täheldatud selget tendentsi As^{III} , As^{V} , MMA^{V} ja DMA^{V} -ga süsteemse kokkupuute suurenemiseks, kui hindamise aluseks oli annuse suhtes normaliseeritud (annuse mg kohta) AUC.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Ühekordse koguanuse korral annusevahemikus 7 kuni 32 mg (manustatuna 0,15 mg/kg) näib süsteemne ekspositsioon (AUC) olevat lineaarne. As^{III} maksimaalse plasmakontsentratsiooni vähenemine toimub kahefaasiliselt ning sellele on iseloomulik algne kiire jaotusfaas, millele järgneb aeglasem lõpliku eliminatsiooni faas. Pärast 0,15 mg/kg manustamist üks kord ööpäevas ($n = 6$) või

kaks korda nädalas (n = 3) raviskeemina täheldati As^{III} ligikaudu kahekordset akumuleerumist võrreldes ühekordse infusiooniga. See akumulatsioon oli veidi suurem, kui oli eeldatud ühekordse annusega saadud tulemuste põhjal.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Piiratud arv uuringuid katseloomadel, mis viidi läbi arseentrioksiidi paljunemisvõimet kahjustava mõju hindamiseks, viitab embrüotoksilisele ja teratogeensele toimele (neuraaltoru defektid, anoftalmia, mikroftalmia) 1...10-kordse soovitatava kliinilise annuse (mg/m²) manustamisel. Arseentrioksiidiga ei ole läbi viidud fertiilsuse uuringuid. Arseeniühendid põhjustavad imetajarakkudes *in vitro* ja *in vivo* kromosoomaberratsioone ja morfoloogilisi muutusi. Arseentrioksiidiga ei ole läbi viidud ametlikke kartsinogeensuse uuringuid, kuid arseentrioksiidi ja teisi anorgaanilisi arseeniühendeid peetakse inimesele kartsinogeenseteks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumhüdroksiid
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
4 aastat

Pärast esmast avamist
Ravimpreparaat tuleb kohe ära kasutada.

Pärast lahjendamist
Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 30 päeva jooksul temperatuuril 15°C kuni 25°C ja 30 päeva jooksul temperatuuril 2°C kuni 8°C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Bromobutüülist korgi ja alumiiniumist äratõmmatava kaanega I tüüpi läbipaistvast klaasist viaal, mis sisaldab 10 ml kontsentrati. Igas pakendis on 1 või 10 viaali.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Arsenic trioxide Mylan'i ettevalmistamine

Arsenic trioxide Mylan'i käsitlemisel tuleb rangelt järgida aseptilisi töövõtteid, sest ravim ei sisalda säilitusaineid.

Arsenic trioxide Mylan'it tuleb kohe pärast viaalist välja tõmbamist lahjendada 100...250 ml glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahuse või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

Arsenic trioxide Mylan'it ei tohi segada teiste ravimpreparaatidega ega manustada üheaegselt sama intravenoosse veenitee kaudu.

Lahjendatud lahus peab olema selge ja värvitu. Kõiki parenteraalseid lahuseid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida, et lahuses ei oleks võõrosakesi ega värvimuutusi. Ärge kasutage preparaati, kui selles on võõrosakesi.

Juhised korrektseks hävitamiseks

Arsenic trioxide Mylan on ainult ühekordseks kasutamiseks ja kogu viaali jäänud ravim tuleb hävitada nõuetekohaselt. Kasutamata jäänud lahust ei tohi säilitada hilisema manustamise jaoks.

Kasutamata ravimpreparaat, sellega kokku puutunud esemed või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1427/001
EU/1/20/1427/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 1 aprill 2020
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14. november 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

SVUS Pharma a.s.
Smetanovo Nábřeží 1238/20A
500 02 Hradec Králové
Tšehhi

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusuanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel,
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
arseni trioxidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 1 mg arseentrioksiidi.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumhüdroksiid, vesinikkloriidhape (pH kohandamiseks) ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

1 viaal
10 viaali

10 mg/10 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne pärast lahjendamist
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline aine: käsitseda ettevaatusega.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Lahjendatud ravimi kõlblikkusaeg: vt infoleht

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1427/001 1 viaal
EU/1/20/1427/002 10 viaali

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR 2D vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml steriilne kontsentraat
arseni trioxidum
i.v. pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕLUMÄÄRTE JÄRGI

10 mg/10 ml

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Arsenic trioxide Mylan 1 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat arseentrioksiid

Enne, kui teile antakse seda ravimit, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Arsenic trioxide Mylan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teile antakse Arsenic trioxide Mylan'it
3. Kuidas Arsenic trioxide Mylan'it kasutatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Arsenic trioxide Mylan'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Arsenic trioxide Mylan ja milleks seda kasutatakse

Arsenic trioxide Mylan'it kasutatakse esmaselt diagnoositud madala kuni mõõduka riskiga ägeda promüelotsüütse leukeemiaga (APL) täiskasvanud patsientidel ning täiskasvanud patsientidel, kelle haigus ei ole allunud muudele ravidele. APL on erilist tüüpi müeloidne leukeemia, haigus, mille puhul esinevad ebanormaalsed vere valgelibled ning tekivad ebanormaalsed veritsused ja verevalumid.

2. Mida on vaja teada enne, kui teile antakse Arsenic trioxide Mylan'it

Arsenic trioxide Mylan'it tohib anda ägeda leukeemia ravile spetsialiseerunud arsti järelevalve all.

Teile ei tohi anda Arsenic trioxide Mylan'it

kui olete arseentrioksiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne, kui teile antakse Arsenic trioxide Mylan'it, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega,

- kui teil on neerufunktsiooni kahjustus;
- kui teil on probleeme maksaga.

Teie arst rakendab alljärgnevaid ettevaatusabinõusid.

- Enne Arsenic trioxide Mylan'i esimese annuse manustamist tehakse vereanalüüsid kaaliumi, magneesiumi, kaltsiumi ja kreatiniini sisalduse määramiseks.
- Enne esimese annuse manustamist peab olema tehtud elektrokardiogramm (EKG).
- Ravi ajal Arsenic trioxide Mylan'iga tuleb korrata vereanalüüse (kaalium, magneesium, kaltsium ja maksafunktsioon).
- Lisaks sellele tehakse teile kaks korda nädalas elektrokardiogramm.
- Kui teil on risk teatud tüüpi südame rütmihäire (nt *torsade de pointes*'i või QTc-intervalli pikenemise) tekkeks, tuleb teie südametegevust jälgida pidevalt kardiomonitori abil.
- Teie arst võib ravi ajal ja pärast ravi teie tervist jälgida, kuna Arsenic trioxide Mylan'i toimeaine arseentrioksiid võib põhjustada muid vähktõbesid. Oma arstiga kohtumisel peate teavitama teda kõigist uutest ja erandlikest sümptomitest ning asjaoludest.
- Kui teil on oht B₁-vitamiini puuduse tekkeks, tuleb ravi ajal teie kognitiivseid ja liikumisfunktsioone jälgida.

Lapsed ja noorukid

Arsenic trioxide Mylan'i ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Arsenic trioxide Mylan

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Kindlasti teatage oma arstile,

- kui te võtate mis tahes tüüpi ravimeid, mis võivad muuta südame rütmi. Nende hulka kuuluvad:
 - teatud tüüpi antiarütmikumid (ravimid ebaregulaarsete südamelöökidete korrigeerimiseks, nt kinidiin, amiodaroon, sotalool, dofetiliid);
 - psühhoosi (reaalsustaju kadumine) raviks kasutatavad ravimid (nt tioridasiin);
 - depressiooni ravimid (nt amitriptüliin);
 - mõned bakteriaalsete infektsioonide raviks kasutatavad ravimid (nt erütromütsiin ja sparfloksatsiin);
 - mõned allergiate, nt heinapalaviku raviks kasutatavad ravimid, mida nimetatakse antihistamiinikumideks (nt terfenadiin ja astemisool);
 - mis tahes ravimid, mis vähendavad vere magneesiumi- või kaaliumisisaldust (nt amfoteritsiin B);
 - tsisapriid (teatavaid maoprobleeme leevendav ravim).
- Arsenic trioxide Mylan võib tugevdada nende ravimite mõju südamerütmile. Rääkige kindlasti arstile kõigist ravimitest, mida võtate.
- kui te võtate või olete hiljuti võtnud mis tahes ravimeid, mis võivad avaldada toimet teie maksale. Kui te ei ole milleski kindel, näidake pudelit või pakendit oma arstile.

Arsenic trioxide Mylan koos toidu ja joogiga

Arsenic trioxide Mylan'i kasutamise ajal puuduvad piirangud toidule ja joogile.

Rasedus

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedatel võib Arsenic trioxide Mylan kahjustada loodet.

Kui te olete võimeline rasestuma, peate te ravi ajal Arsenic trioxide Mylan'iga ja 6 kuud pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Kui te olete rase või rasestute Arsenic trioxide Mylan'iga ravi ajal, pidage nõu oma arstiga.

Ka mehed peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ning neile tuleb soovitada vältida lapse eostamist ravi ajal Arsenic trioxide Mylan'iga ja 3 kuud pärast ravilõpetamist.

Imetamine

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Arsenic trioxide Mylan'i koostisse kuuluv arseen eritub rinnapiima. Arsenic trioxide Mylan võib kahjustada rinnapiimatoidul imikuid, mistõttu Arsenic trioxide Mylan'i kasutamise ajal ja kaks nädalat pärast viimase annuse manustamist on keelatud last rinnapiimaga toita.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Arsenic trioxide Mylan eeldatavasti ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Kui teil tekib pärast Arsenic trioxide Mylan'i süstimist ebamugavustunne või halb enesetunne, siis oodake, kuni sümptomid on möödunud, enne kui alustate autojuhtimist või masinatega töötamist.

Arsenic trioxide Mylan sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Arsenic trioxide Mylan'it kasutatakse

Ravi kestus ja sagedus

Esmaselt diagnoositud ägeda promüelotsüütse leukeemiaga patsiendid

Arst manustab teile Arsenic trioxide Mylan'it infusioonina üks kord ööpäevas. Esimeses ravitsükklis saate ravimit iga päev kuni 60 päeva järjest või kuni arst veendub, et teie seisund on paranenud. Kui teie haigus allub Arsenic trioxide Mylan'iga ravile, jätkatakse veel nelja täiendava ravitsükliga. Üks tsükkel koosneb 20 annusest, mille käigus te saate igal nädalal infusioone 5 järjestikusel päeval (millele järgneb kahepäevane paus) 4 nädala jooksul, millele järgneb neljanädalane paus. Arst otsustab, kui kaua tuleb jätkata teie ravi Arsenic trioxide Mylan'iga.

Ägeda promüelotsüütse leukeemiaga patsiendid, kellel puudub ravivastus muudele ravidele

Arst manustab teile Arsenic trioxide Mylan'it infusioonina üks kord ööpäevas. Esimeses ravitsükklis saate ravimit iga päev kuni 50 päeva järjest või kuni arst veendub, et teie seisund on paranenud. Kui teie haigus allub Arsenic trioxide Mylan'iga ravile, jätkatakse järgmise ravitsükliga, mille käigus te saate 5 nädala jooksul igal nädalal infusioone 5 järjestikusel päeval (millele järgneb kahepäevane paus), kokku 25 annust. Arst otsustab, kui kaua tuleb jätkata teie ravi Arsenic trioxide Mylan'iga.

Manustamisviis ja -tee

Arsenic trioxide Mylan tuleb lahjendada glükoosi sisaldava lahusega või naatriumkloriidi sisaldava lahusega.

Arsenic trioxide Mylan'it manustab teile tavaliselt arst või meditsiiniõde. See manustatakse tilkinfusiooni kaudu veeni 1...2 tunni jooksul, kuid kõrvaltoimete, nt nahaõhetuse ja pearingluse tekkimisel võidakse infusiooniga pikendada.

Arsenic trioxide Mylan'it ei tohi segada teiste ravimitega ega infundeerida nendega sama infusioonisüsteemi kaudu.

Kui arst või meditsiiniõde manustab teile Arsenic trioxide Mylan'it rohkem, kui ette nähtud

Teil võivad tekkida krampid, lihasnõrkus ja segasusseisund. Kui see juhtub, tuleb ravi Arsenic trioxide Mylan'iga otsekohe katkestada ja arst alustab arseeni üleannustamise vastast ravi.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige oma arstile või meditsiiniõdele kohe, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest, sest need võivad viidata raskele seisundile - diferentseerumissündroomile, mis võib lõppeda surmaga:

- hingamisraskused;
- köha;
- rindkerevalu;
- palavik.

Rääkige oma arstile või meditsiiniõdele kohe, kui teil tekib üks või mitu järgmistest kõrvaltoimetest, sest need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud:

- hingamisraskused;
- palavik;
- järsk kaalutõus;
- vedelikupeetus;

- minestamine;
- südamekloppimine (kiire südametegevus, mida on rindkeres tunda).

Arsenic trioxide Mylan'iga ravi ajal võivad teil esineda mõned järgmistest sümptomitest:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- väsimus (kurnatus), valu, palavik, peavalu;
- iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus;
- pearinglus, lihasvalu, tundetud või torkimine;
- lööve või sügelus, vere suhkrusisalduse suurenemine, tursed (liigsest vedelikust tingitud paistetused);
- õhupuudus, kiire pulss, EKG kõrvalekalded;
- kaaliumi või magneesiumi sisalduse vähenemine veres, maksa- või neerufunktsiooni peegeldavate analüüsides patoloogilised tulemused, sh vere liigne bilirubiinisisaldus või gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine veres.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):

- vererakkude (vereliistakud, vere puna- ja/või valgeliblede) arvu vähenemine, vere valgeliblede arvu suurenemine;
- külmavärinad, kehakaalu suurenemine;
- vere valgeliblede arvu vähenemise ja infektsiooniga seotud palavik, võõtohatis;
- valu rindkeres, kopsuverejooks, hüpoksia (hapnikupuudus), vedeliku kogunemine südame või kopsude ümber, madal vererõhk, südame rütmihäired;
- tõmbused, liigese- või luuvalu, veresoonte põletik;
- naatriumi või magneesiumi sisalduse suurenemine, ketoehad veres ja uriinis (ketoatsidoos), neerufunktsiooni peegeldavate analüüsides patoloogilised tulemused, neerupuudulikkus;
- kõhuvalu;
- nahapunetus, näoturse, hägune nägemine.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- infektsioon kopsudes, infektsioon veres;
- kopsupõletik, mis põhjustab rindkerevalu ja õhupuudust, südamepuudulikkus;
- organismi vedelikupuudus (veetustumine), segasus;
- ajuhaigus (entsefalopaatia, Wernicke entsefalopaatia), mis avaldub erinevate ilmingutena, sh raskused käte ja jalgade kasutamisel, kõnehäired ja segasusseisund.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Arsenic trioxide Mylan'it säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja karbil.

Mitte lasta külmuda.

Kui preparaati ei kasutata kohe pärast lahjendamist, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest arst. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Seda ravimit ei tohi kasutada, kui märkate lahuses väikseid tahkeid osakesi või kui lahuse värvus on muutunud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Arsenic trioxide Mylan sisaldab

- Toimeaine on arseentrioksiid. Üks ml kontsentrati sisaldab 1 mg arseentrioksiidi. Üks 10 ml viaal sisaldab 10 mg arseentrioksiidi.
- Teised koostisosad on naatriumhüdroksiid, vesinikkloriidhape ja süstevesi. Vt loik 2 „Arsenic trioxide Mylan sisaldab naatriumi“.

Kuidas Arsenic trioxide Mylan välja näeb ja pakendi sisu

Arsenic trioxide Mylan on infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat). Seda turustatakse klaasviaalides kontsentreeritud selge värvitu vesilahusena. Iga karp sisaldab 1 või 10 ühekordselt kasutatavat klaasviaali.

Müügiloo hoidja

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Iirimaa

Tootja

SVUS Pharma a.s.
Smetanovo Nábřeží 1238/20A
500 02 Hradec Králové
Tšehhi

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: + 49- 800 0700 800

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft.
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB
Tel: +46 (0) 8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

ARSENIC TRIOXIDE MYLAN'I KÄSITSEMISEL TULEB RANGELT JÄRGIDA ASEPTILISI TÖÖVÕTTEID, SEST PREPARAAT EI SISALDA SÄILITUSAINET.

Arsenic trioxide Mylan'i lahjendamine

Arsenic trioxide Mylan tuleb enne manustamist lahjendada.

Personal peab olema saanud väljaõppe arseentrioksiidi käsitsemiseks ja lahjendamiseks ning peab kandma sobivat kaitseriietust.

Lahjendamine: Sisestage süstlanõel ettevaatlikult viaali ja tõmmake viaali sisu süstlasse. Arsenic trioxide Mylan tuleb kohe pärast viaalist välja tõmbamist lahjendada 100...250 ml glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahuse või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

Arsenic trioxide Mylan on ainult ühekordseks kasutamiseks. Iga viaali kasutamata jäänud osa tuleb hävitada nõuetele vastavalt. Kasutamata jäänud lahust ei tohi säilitada hilisema manustamise jaoks.

Arsenic trioxide Mylan'i kasutamine

Arsenic trioxide Mylan'it ei tohi segada teiste ravimpreparaatidega ega manustada üheaegselt sama intravenoosse veenitee kaudu.

Arsenic trioxide Mylan'it manustatakse intravenoosselt 1...2 tunni jooksul. Vasomotoorsete reaktsioonide esinemisel võib infusiooni kestust pikendada kuni 4 tunnini. Tsentraalne veenikateeter ei ole vajalik.

Lahjendatud lahus peab olema selge ja värvitu. Kõiki parenteraalseid lahuseid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida, et lahuses ei oleks võõrosakesi ega värvimuutusi. Ärge kasutage preparaati, kui selles on võõrosakesi.

Pärast lahjendamist intravenoossete lahustega on Arsenic trioxide Mylan'i kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 30 päeva jooksul temperatuuril 15°C kuni 25°C ja 30 päeva jooksul külmkapis (temperatuuril 2°C kuni 8°C). Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Juhised korrektseks hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat, sellega kokku puutunud esemed või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.