

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arsenic trioxide Mylan 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, jonka pH on 7,5–8,5.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

- hiljattain diagnosoitu matalan tai keskisuuren riskin akuutti promyelosyyttinen leukemia (APL) (valkosolujen lukumäärä $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) yhdessä ”all-trans”-retinoiinihapon (ATRA) kanssa
- uusiutunut/refraktaarinen akuutti promyelosyyttinen leukemia (APL) (edeltävän hoidon tulisi olla sisältänyt retinoidia ja solunsalpaajia), jolle on tyypillistä t(15;17)-translokaatio ja/tai promyelosyyttileukemia/retinoiinihapporeseptori-alfa (PML/RAR-alfa) geeni.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Arsenic trioxide Mylan -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 akuutti promyelosyyttinen leukemia (APL)

Induktiohoito-ohjelma

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

Konsolidaatiohoito-ohjelma

Arsenic trioxide Mylan -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 akuutti promyelosyyttinen leukemia (APL)

Induktiohoito-ohjelma

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

Konsolidaatiohoito-ohjelma

Konsolidaatiohoito pitää aloittaa 3–4 viikkoa sen jälkeen kun induktioterapia on lopetettu. Arsenic trioxide Mylan -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 Mylan -hoito on keskeytettävä tilapäisesti ennen hoito-ohjelman suunniteltua päättämistä aina, kun havaitaan 3. asteen tai sitä suurempi toksisuus (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*), jonka arvellaan liittyvän Arsenic trioxide Mylan -hoitoon. Potilailla, joilla ilmenee sellaisia reaktioita, joiden arvellaan johtuvan arseenitrioksidista, hoitoa saa jatkaa vain toksisten oireiden poistuttua tai kun hoidon keskeyttämisen aiheuttanut muutos on palautunut lähtötasolle. Sellaisissa tapauksissa hoito on aloitettava uudelleen 50% annoksella hoidon keskeyttämistä edeltävästä annoksesta. Jos toksiset oireet eivät palaa 7 vuorokauden aikana hoidon uudelleen aloittamisesta pienemmällä annoksella, vuorokausiannos voidaan nostaa takaisin alkuperäiseen (100 %) hoitoannokseen. Potilailla, joilla ilmenee toksisuutta uudestaan, hoito on kokonaan lopetettava.

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

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Koska kaikista maksan vajaatoimintaa sairastavista potilasryhmistä ei ole saatavilla tietoja ja koska Arsenic trioxide Mylan -hoidon aikana voi esiintyä maksatoksisuutta, maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden Arsenic trioxide Mylan -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 Mylan -hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Pediatriset potilaat

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

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen valmistuksesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kliinisesti epävakaa potilaat, joilla on akuutti promyelosyyttinen leukemia (APL), kuuluvat riskiryhmään. Näissä tapauksissa on seurattava tavallista tiheämmin elektrolyyttejä, verensokeria, veren kuvaa sekä maksan ja munuaisten toimintakokeita sekä hyyttymistekijöitä.

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 keuhko- tai sydänpussin effuusiota, joihin liittyy tai ei liity leukosytoosia. Tämä oireyhtymä voi johtaa kuolemaan. 19 %:lla potilaista, joilla oli hiljattain diagnosoitu APL, jota hoidettiin arseenitriksidilla ja ”all-trans”-retinoiinihapolla (ATRA), 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), arseenitriksidihoito 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 arseenitriksidihoitoa pysyvästi APL-erilaistumisoireyhtymän hoidon aikana. Heti, kun merkit ja oireet ovat hävinneet, arseenitriksidihoitoa voidaan jatkaa 50 %:n annoksella viimeisestä annoksesta ensimmäisten 7 vuorokauden ajan. Tämän jälkeen arseenitriksidihoitoa voidaan jatkaa täydellä annostuksella, mikäli aiemman toksisuuden pahenemista ei ilmene. Jos oireet ilmaantuvat uudelleen, arseenitriksidin 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) arseenitriksidihoidon 1. päivästä alkaen induktiohoidon päättymiseen saakka. On suositeltavaa, ettei solunsalpaajahoidoa lisätä hoito-ohjelmaan steroidihoidon lisäksi, koska ei ole kokemusta samanaikaisesta steroidihoidosta ja solunsalpaajahoidosta hoidettaessa arseenitriksidihoidon 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

Arsenitriksidi voi pidentää QT-aikaa ja aiheuttaa täydellisen eteis-kammiokatkoksen. QT-ajan pidentyminen 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 hypomagnesemiata. Kliinisissä kokeissa uusiutuneessa/refraktaarisessa sairaudessa 40 %:lla arseenitriksidi-valmisteella hoidetuista potilaista esiintyi vähintään yksi yli 500 ms pituinen korjattu QT(QTc)-aika. Pidentynyt QTc havaittiin 1–5 viikon kuluessa

arseenitrioksidi-infuusiosta ja se palasi alkuarvoon 8 viikon kuluessa arseenitrioksidi-infuusiosta. Yhdellä potilaalla (joka sai useita lääkevalmisteita samanaikaisesti, mm. amfoterisiini B:tä), jota hoidettiin arseenitrioksidilla APL-relapsin vuoksi, ilmeni oireeton kääntyvien kärkien kammioarytmia. Hiljattain diagnoosin saaneista APL-potilaista 15,6 %:lla oli pidentynyt QTc-aika arseenitrioksidin ja ATRA:n yhdistelmällä (ks. kohta 4.8). Yhden hiljattain diagnosoidun potilaan induktiohoito lopetettiin voimakkaasti pidentyneen QTc-ajan ja elektrolyyttihäiriöiden vuoksi induktiohoidon 3. päivänä.

Suosituksat EKG:n ja elektrolyyttitasapainon valvomiseksi

Ennen arseenitrioksidihoidon aloitusta pitää ottaa 12-kytkentäinen EKG ja määrittää seerumin elektrolyytit (kalium, kalsium ja magnesium) ja kreatiniini. Elektrolyyttitasapaino on tärkeitä 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 erikoislääkärää ennen arseenitrioksidihoidon harkintaa. Arseenitrioksidihoidon aikana kaliumpitoisuus täytyy pitää yli 4 mEq/l:ssa ja magnesiumpitoisuus yli 1,8 mg/dl:ssa. Potilaat joiden absoluuttinen QT-aika on yli 500 ms, täytyy arvioida uudelleen ja on ryhdyttävä välittömästi korjaamaan mahdollisia samanaikaisia riskitekijöitä ja samalla arvioitava arseenitrioksidihoidon jatkamisesta tai sen lopettamisesta aiheutuva riski-hyötysuhdetta. Jos ilmenee pyörtymistä tai nopea tai epäsäännöllinen syke, potilas on otettava sairaalaan ja häntä on valvottava jatkuvasti. Seerumin elektrolyyttitasapaino on määritettävä, ja arseenitrioksidihoido on keskeytettävä, kunnes QTc-aika laskee alle 460 ms, elektrolyyttitasapaino on korjaantunut ja pyörtäily sekä epäsäännöllinen syke lakkaavat. Toipumisen jälkeen hoitoa jatketaan 50 %:n annoksella hoidon keskeyttämistä edeltävästä annoksesta. Ellei QTc-ajan pitenemistä ilmene 7 vuorokauden sisällä siitä, kun hoito on aloitettu uudelleen pienennetyllä annoksella, arseenitrioksidihoidoa voidaan jatkaa annoksella 0,11 mg/kg/vrk toisen viikon ajan. Päivittäinen annos voidaan nostaa takaisin 100 %:iin ellei pitenemistä esiinny. Arseenitrioksidin vaikutuksesta QTc-aikaan infuusion aikana ei ole olemassa tietoja. EKG on otettava kahdesti viikossa ja useamminkin, jos potilaan tila on epävakaa sekä induktio- että konsolidaatiovaiheen aikana.

Maksatoksisuus (3. asteen tai suurempi)

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

Hoidon siirtäminen myöhempään ajankohtaan ja annoksen modifiointi

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

Laboratoriokokeet

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

Munuaisten vajaatoiminta

Koska kaikista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilasryhmistä ei ole saatavilla tietoja, munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden arseenitrioksidihoidossa on noudatettava varovaisuutta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole riittävästi kokemusta, jotta voitaisiin päätellä, onko heidän annostustaan syytä muuttaa. Arseenitrioksidin 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 arseenitrioksidihoidossa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4 maksatoksisuuteen liittyen ja kohta 4.8). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole riittävästi kokemusta, jotta voitaisiin päätellä, onko heidän annostustaan syytä muuttaa.

Iäkkäät

Arseenitrioksidin käytöstä iäkkäillä ihmisillä on vain vähän tietoa. Varovaisuutta tarvitaan näillä potilailla.

Hyperleukosytoosi

Joillakin arseenitrioksidihoidoa saaneilla potilailla, joilla on uusiutunut/refraktaarinen APL, on kehittynyt hyperleukosytoosi ($\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$). 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 konsolidaatiovaiheen aikana ei ollut yhtä suuri kuin induktiohoidon aikana ja oli $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ lukuun ottamatta yhtä potilasta, jonka valkosolumäärä oli konsolidaatiovaiheen aikana $22 \times 10^3/\mu\text{l}$. Kahdellakymmenellä potilaalla, joilla on uusiutunut/refraktaarinen APL, (50 prosentilla) ilmeni leukosytoosia; kaikilla näillä potilailla valkosolujen määrä kuitenkin pieneni jatkuvasti tai oli normalisoitunut luuytimen remission aikana, minkä vuoksi solunsalpaajahoidoa tai leukofereesia ei tarvittu. Hiljattain diagnosoiduista matalan tai keskisuuren riskin APL-potilaista 35:lle 74:stä (47 %) kehittyi leukosytoosi induktiohoidon aikana (ks. kohta 4.8). Kaikki tapaukset hoidettiin kuitenkin onnistuneesti hydroksiurealla.

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

Taulukko 1 Suositus hydroksiurean aloittamiseen

Valkosolujen määrä	Hydroksiurea
$10\text{--}50 \times 10^3/\mu\text{l}$	500 mg neljästi vuorokaudessa
$> 50 \times 10^3/\mu\text{l}$	1 000 mg neljästi vuorokaudessa

Muiden primaaristen maligniteettien kehittyminen

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

Enkefalopatia

Arseenitrioksidihoidon yhteydessä raportoitiin enkefalopatiatapauksia. Arseenitrioksidihoidon 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 injektioampulli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

QT/QTc-ajan pidennys on odotettavissa arseenitrioksidihoidon aikana. Kääntyvien kärkeen kammioarytmioita ja täydellistä eteiskammioakatkiasta on raportoitu. Potilailla, jotka saavat tai ovat saaneet hypokalemiaa tai hypomagnesemiaa aiheuttavia lääkevalmisteita, kuten diureetteja tai amfoterisiini B:tä, saattaa olla suurentunut riski saada kääntyvien kärkeen kammioarytmioita. On noudatettava varovaisuutta annettaessa Arsenic trioxide Mylan -valmistetta yhdessä muiden QT/QTc-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden kanssa, kuten makrolidiantibioottien, tioridatsiini-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 Mylan -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 Mylan -valmisteen vaikutusta muiden antileukeemisten lääkevalmisteiden tehoon ei tunneta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ekhäisy miehille ja naisille

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

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

Raskaus

Arseenitrioksidin on eläinkokeissa osoitettu olevan embryotoksinen ja teratogeeninen (ks. kohta 5.3). Arsenic trioxide Mylan -valmisteen käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tutkimuksia.

Jos tätä lääkevalmistetta käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi tämän lääkevalmisteen käytön aikana, potilaalle on ilmoitettava sikiöön kohdistuvasta riskistä.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Arsenic trioxide Mylan -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

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 kärkein 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 haittavaikutuksien kuin induktiohoitoa. Tämä johtuu luultavasti haittavaikutusten ja hoidon alkuvaiheessa hallitsemattomasta sairaudesta aiheutuvien oireiden sekoituksesta kun lukuisia eri lääkevalmisteita käytetään sairauden ja sen aiheuttamien oireiden hoitoon.

Faasin 3 non-inferiority-monikeskustutkimuksessa, jossa verrattiin ”all-trans” -retinoiinihappoa (ATRA) ja solunsalpaajahoitoa ATRA:an ja arseenitrioksidin hiljattain diagnosoiduilla matalan tai 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 promyelosyytileukemiaa 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 esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydenluokassa 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
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
Sydänpuussin 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		
Enilaistumisoireyhtymä	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

	Kaikki vaikeusasteet	Vaikeusaste ≥ 3
Ruoansulatuselimistö		
Ripuli	Hyvin yleinen	Yleinen
Oksentelu	Hyvin yleinen	Tuntematon
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Tuntematon
Vatsakipu	Yleinen	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudos		
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
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
Gammaglutamyyliaminyltransferaasi 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 ($\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$); 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 koskeissa tutkimuksissa kuolleisuus disseminoitui suonen sisäiseen 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 tyypin 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 useita lääkevalmisteita samanaikaisesti, mm. amfoterisiini B:tä), jota hoidettiin arseenitrioksidilla APL-relapsin vuoksi, ilmeni oireeton kääntyvien kärkien kammioarytmia. 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. Neljällä kymmenellä neljällä 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 diagnosoiduilla 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 + solunsalpaajahoidoon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Jos vakavaan, akuuttiin arsenikin aiheuttamaan myrkytykseen viittaavia oireita ilmenee (esim. kouristuksia, lihasheikkoutta ja sekavuutta), Arsenic trioxide Mylan -valmisteen käyttö on heti lopetettava ja harkittava kelaattihoitoa, 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 sukimer tai dimerikaptosukkiinihappo (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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Hiljattain diagnosoidut muut kuin korkean riskin APL-potilaat

Arseenitrioksidia on tutkittu 77:llä hiljattain diagnosoidulla potilaalla, joilla oli matalan tai keskisuuren riskin APL, kontrolloidussa, satunnaistetussa faasin 3 kliinisessä non-inferioritytutkimuksessa, jossa arseenitrioksidin tehoa ja turvallisuutta otettuna yhdessä "all-trans" -retinoiinihapon (ATRA) kanssa verrattiin ATRA:an ja solunsalpaajahoitoon (esim. idarubisiini ja mitoksantrooni) (tutkimus APL0406). Mukaan otettiin potilaat, joilla oli hiljattain diagnosoitu APL, joka oli vahvistettu t(15;17):n tai PML-RAR 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 (synnynnäinen pitkä QT-ajan oireyhtymä, nykyinen tai aiempi merkittävä ventrikulaarinen tai eteisperäinen takyarytmia, kliinisesti merkittävä bradykardia (< 50 lyöntiä minuutissa), QTc > 450 ms EKG-seurannassa, oikean puolen haarakatkos sekä vasen etuhaarakatkos, bifaskikulaarikatkos) tai neuropatia, ei otettu mukaan tutkimukseen. ATRA + 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 mitoksantonia 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 konsolidaatio-hoitosarja 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 kokonaiselossaoloaikaa (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, yksihaarisessa, ei-vertailevassa tutkimuksessa. Toinen oli yhden tutkijan tekemä kliininen tutkimus (n = 12) ja toinen yhdeksän laitoksen tekemä monikeskustutkimus (n = 40). Ensimmäisen tutkimuksen potilailla arseenitrioksidiannosten mediaani oli 0,16 mg/kg/vrk (0,06–0,20 mg/kg/vrk) ja monikeskustutkimuksen potilaat saivat kiinteän annoksen, 0,15 mg/kg/vrk. Arseenitrioksidia annettiin laskimoon 1–2 tunnin aikana, kunnes luuytimessä ei enää ollut leukemiasoluja, pisimmillään 60 päivän ajan. Potilaat, joilla havaittiin täydellinen remissio, saivat lisäksi konsolidaatiohoitona 25 annosta arseenitrioksidia 5 viikon aikana. Konsolidaatiohoito aloitettiin 6 viikkoa (vaihteluväli 3–8 viikkoa) induktion jälkeen yhden laitoksen tutkimuksessa ja 4 viikkoa (vaihteluväli 3–6 viikkoa) induktion jälkeen monikeskustutkimuksessa. Täydellinen remissio (*Complete Remission*, CR) määriteltiin tilaksi, jossa leukemiasoluja ei havaittu luuytimessä ja perifeerisen veren trombosyytti- ja valkosolumäärät korjaantuivat. Yhden keskuksen tutkimuksessa potilailla oli ilmennyt relapsi 1–6 aiemman hoito-ohjelman jälkeen ja kahdella potilaalla oli ilmennyt relapsi kantasolujen siirron jälkeen. Monikeskustutkimuksessa potilailla oli ilmennyt relapsi 1–4 aiemman hoitojakson jälkeen ja 5 potilaalla kantasolujen siirron jälkeen. Yhden keskuksen tutkimuksessa ikämediaani oli 33 vuotta (9–75 v). Monikeskustutkimuksessa ikämediaani oli 40 vuotta (5–73 v).

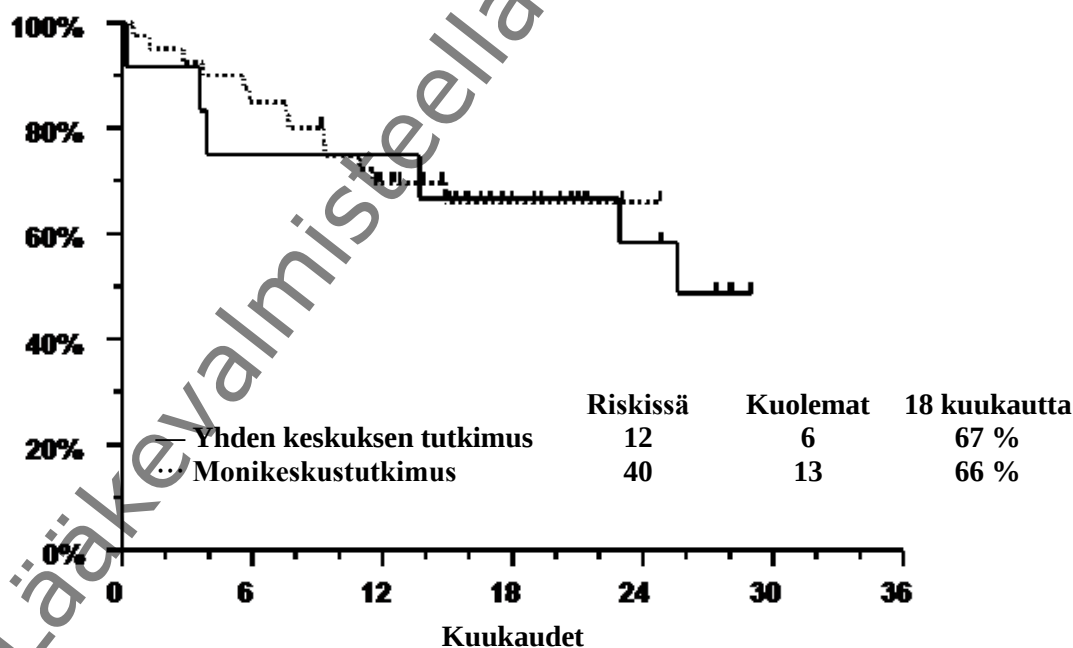
Tulokset on yhdistetty alla olevaan taulukkoon 4.

Taulukko 4

	Yhden keskuksen tutkimus N = 12	Monikeskustutkimus N = 40
Arseenitrioksidiannos, 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 arseenitrioksidihoitoa. 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-eloonjäämistimaatti 18 kuukauden kohdalla on esitetty alla.



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

Arseenitrioksidihoidon jälkeinen sytogenetiikka

Taulukko 5

	Yhden keskuksen pilottitutkimus Täydellisten remissioiden määrä = 11	Monikeskustutkimus Täydellisten remissioiden määrä = 34
Tavanomainen sytogenetiikka [t(15;17)] Puuttuu Havaittavissa Ei arvioitavissa	 8 (73 %) 1 (9 %) 2 (18 %)	 31 (91 %) 0 % 3 (9 %)
PML- RAR:n havaitsemiseksi tehty RT-PCR Negatiivinen Positiivinen Ei arvioitavissa	 8 (73 %) 3 (27 %) 0	 27 (79 %) 4 (12 %) 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) arseenitrioksidihoidoa suositeltuina 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 ($> 400 \text{ l}$), mikä viittaa merkittävään jakautumiseen kudoksiin sekä vähäiseen sitoutumiseen proteiineihin. Jakautumistilavuus on myös riippuvainen painosta, jolloin jakautumistilavuus suurenee samalla kun paino lisääntyy. Kokonaisarseenimäärä kumuloituu pääasiassa maksaan, munuaisiin ja sydämeen sekä vähäisemmässä määrin keuhkoihin, hiuksiin ja kynsiin.

Biotransformaatio

Arseenitrioksidin metabolia käsittää arseenitrioksidin vaikuttavan muodon, 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 plasmaan 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 Mylan -valmisteen kanssa.

Eliminaatio

Noin 15 % annetusta Arsenic trioxide Mylan -annoksesta erittyy muuttumattomana As^{III}:na virtsaan. As^{III} n metyloituneet metaboliitit (MMA^V, DMA^V) erittyvät pääasiallisesti virtsaan. 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 50–80 ml/min), eikä keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinipuhdistuma 30–49 ml/min) potilailla. As^{III}:n puhdistuma plasmasta oli vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) 40 % pienempi verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (ks. kohta 4.4).

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

Maksan vajaatoiminta

Kun hepatosellulaarista 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) AUC:n perusteella arvioituna.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Kokonaiskerta-annosvälin 7–32 mg (annettu annoksena 0,15 mg/kg) systeeminen altistus (AUC) näyttää olevan lineaarinen. Plasman As^{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 kumuloituvan kaksinkertaisesti verrattuna yhteen kertainfuusioon. Tämä kumuloituminen oli hieman suurempaa kuin kerta-annoksiin perustuvien tulosten perusteella odotettiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Harvojen eläimillä suoritettujen 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 Mylan -valmisteella ei ole suoritettu hedelmällisyyttä koskevia kokeita. Arsenikkyhdisteet indusoivat kromosomimuutoksia ja imettäväisten solujen muutoksia *in vitro* ja *in vivo*. Muodollisia arseenitrioksidin karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia ei ole suoritettu. Arseenitrioksidia ja muita epäorgaanisia arseeniyhdisteitä pidetään kuitenkin ihmisille syöpävaaraa aiheuttavina.

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi

Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

4 vuotta

Ensimmäisen avaamisen jälkeen

Valmiste on käytettävä välittömästi.

Laimennuksen jälkeen

Valmisteen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 30 päivää 15 – 25 °C:n lämpötilassa ja 30 päivää 2 °C – 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 °C – 8 °C:n lämpötilassa, ellei laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tyypin I kirkkaasta lasista valmistettu injektiopullo, jossa on bromobutyyilisuljin ja alumiininen repäisykorkki ja joka sisältää 10 ml konsentraattia. Yksi pakkaus sisältää 1 injektiopullon tai 10 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Arsenic trioxide Mylan -valmisteen valmistus

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

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

Arsenic trioxide Mylan -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 näkyy vieraita hiukkasia.

Hävitystapa

Arsenic trioxide Mylan 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

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1 huhtikuuta 2020
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14. marraskuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

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

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

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

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 määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra sisältää 1 mg:n arseenitrioksidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Muut aineet: natriumhydroksidi, kloorivetyhappo (pH:n säätöön) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

1 injektiopullo
10 injektiopulloa

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

Sytostaatti: käsittele varoen.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. pakkausseloste.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa jäätyä.

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1427/001 1 injektiopullo
EU/1/20/1427/002 10 injektiopulloa

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10 mg/10 ml

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

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

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, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Arsenic trioxide Mylan on ja mihin sitä käytetään

Arsenic trioxide Mylan -valmistetta 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 Mylan -valmistetta

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

Sinulle ei saa antaa Arsenic trioxide Mylan -valmistetta

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

Varoitukset ja varotoimet

Sinun täytyy keskustella lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Arsenic trioxide Mylan -valmistetta, jos

- sinulla on munuaisten vajaatoiminta
- sinulla on jokin maksasairaus.

Lääkäri noudattaa seuraavia varotoimia:

- Sinulta otetaan verikoe ennen ensimmäistä Arsenic trioxide Mylan -annosta veresi kalium-, magnesium-, kalsium- ja kreatiinipitoisuuden tarkistamiseksi.
- Ennen ensimmäistä annosta on otettava myös sydänekäyrä (elektrokardiogrammi, EKG). Verikokeet (kalium, magnesium, kalsium ja maksan toiminta) on toistettava Arsenic trioxide Mylan -hoidon aikana.
- Lisäksi sinulta otetaan elektrokardiogrammi (EKG) kaksi kertaa viikossa.
- Jos sinulla on riskitekijöitä tietyn tyyppiselle epänormaalille sydämen rytmille (esim. kääntyvien kärkeen kammiotakykardia tai pidentynyt QTc), sydäntäsi valvotaan jatkuvasti.

- Lääkäri saattaa seurata terveydentilaasi hoidon aikana ja sen jälkeen, koska Arsenic trioxide Mylan -valmisteen 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 on B₁-vitamiinin puutoksen riski.

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Arsenic trioxide Mylan

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

Kerro lääkärille erityisesti,

- jos käytät jotakin sellaista lääkettä, josta voi aiheutua sydämen rytmin muutoksia. Tällaisia lääkkeitä ovat:
 - tietyntyyppiset 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)
 - tietyntyyppiset bakteeri-infektioiden hoitoon käytetyt lääkkeet (esim. erytromysiini ja sparfloksasiini)
 - jotkut allergioiden, kuten heinänuhan, hoitoon käytetyt lääkkeet, joita kutsutaan antihistamiineiksi (esim. terfenadiini ja astemitsoli)
 - lääkkeitä, jotka alentavat veren magnesium- tai kaliumtasoa (esim. amfoterisiini B)
 - sisapridi (lääke, jota käytetään tiettyihin vatsavaivoihin).

Arsenic trioxide Mylan voi pahentaa näiden lääkkeiden vaikutusta sykkeeseen. Muista kertoa lääkärille kaikista käyttämästäsi lääkkeitä.

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

Arsenic trioxide Mylan ruuan ja juoman kanssa

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

Raskaus

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

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

Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisyä Arsenic trioxide Mylan -hoidon aikana ja vielä 6 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Jos olet raskaana tai tulet raskaaksi Arsenic trioxide Mylan -hoidon aikana, sinun on kysyttävä neuvoa lääkäriltä.

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

Imetys

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Arsenic trioxide Mylan -valmisteen sisältämä arsenikki erittyy äidinmaitoon.

Koska Arsenic trioxide Mylan voi olla haitallinen imeväisille, lasta ei saa imettää Arsenic trioxide Mylan -hoidon aikana eikä kahteen viikkoon viimeisen Arsenic trioxide Mylan -annoksen ottamisesta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Arsenic trioxide Mylan -valmisteella ei odoteta olevan vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Mikäli olo tuntuu hankalalta tai olet huonovointinen Arsenic trioxide Mylan -ruiskeen jälkeen, sinun on odotettava, kunnes oireet häviävät ennen kuin ajat autoa tai käytät koneita.

Arsenic trioxide Mylan sisältää natriumia

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

3. Miten Arsenic trioxide Mylan -valmistetta käytetään

Hoidon kesto ja antotiheys

Potilaat, joilla on hiljattain diagnosoitu akuutti promyelosyyttinen leukemia

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

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

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

Antotapa ja antoreitti

Arsenic trioxide Mylan on laimennettava glukoosiliuoksella tai natriumkloridiliuoksella.

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

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

Jos lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle enemmän Arsenic trioxide Mylan -valmistetta kuin pitäisi

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

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan 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 Mylan -valmisteen käytön aikana saattaa ilmetä joitakin seuraavista reaktioista:

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

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

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

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä 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 Mylan -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon myyntipäälyysmerkinnöissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Ei saa jäätyä.

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

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Arsenic trioxide Mylan sisältää

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Arsenic trioxide Mylan on infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti). Se toimitetaan lasisissa injektiopulloissa konsentraattiliuoksena, joka on kirkas ja väritön vesiliuos. Jokaisessa rasiassa on 1 kertakäyttöinen lasinen injektiopullo tai 10 kertakäyttöistä lasista injektiopulloa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

Viatri ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: + 49-800 0700 800

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Viatri Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatri 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

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

Norge

Viatri 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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille

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

Arsenic trioxide Mylan -valmisteen laimentaminen

Arsenic trioxide Mylan on laimennettava ennen antoa.

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

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

Arsenic trioxide Mylan on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Jokaisen ampullin käyttämätön osuus on hävitettävä asianmukaisesti. Käyttämättömiä osuuksia ei saa säästää myöhempää käyttöä varten.

Arsenic trioxide Mylan -valmisteen käyttö

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

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

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

Kun Arsenic trioxide Mylan on laimennettu laskimoon annettaviin liuoksiin, sen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 30 päivää 15 °C – 25 °C:n lämpötilassa ja 30 päivää 2 °C – 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 °C – 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.