

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Arsenic trioxide Accord 1 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 1 mg arseentrioksiidi. Üks 10 ml vial sisaldab 10 mg arseentrioksiidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Steriilne, selge ja värvitu vesilahus, mis ei sisalda osakesi ning mille pH-väärtuse vahemik on 7,7...8,3.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

Teiste ägeda müelogeense leukeemia alamtüüpide alluvust arsentrioksiidile ei ole uuritud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Arsentrioksiidi 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

Arsentrioksiidi 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

Arsentrioksiidi manustatakse intravenoosselt annuses 0,15 mg/kg/ööpäevas, viiel nädalapäeval. Ravi tuleb jätkata 4 nädalat, millele järgneb 4-nädalane paus, kokku 4 tsükliks.

Retsidiividega või halvasti ravile alluv äge promüelotsüütne leukeemia (APL)

Induktsioonravi skeem

Arseentrioksiidi 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. Arseentrioksiidi 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 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 arseentrioksiidi raviga. Patsientidel, kellel esinevad reaktsioonid, millel on arvatav seos arseentrioksiidiga, võib ravi jätkata alles pärast toksiliste toimete lahenemist või pärast ravikatkestuse tinginud kõrvalekalde normaliseerumist algseisundisse. Nendel juhtudel tuleb ravi jätkata 50%-ga eelnevast ööpäevases 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 arseentrioksiidi kasutamisel võivad tekkida hepatotoksilised toimed, tuleb arseentrioksiidi kasutamisel maksakahjustusega patsientidel olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Neerukahjustus

Kuna kõigi raskusastmete neerukahjustusega patsiendirühmade kohta andmed puuduvad, tuleb arseentrioksiidi kasutamisel neerukahjustusega patsientidel olla ettevaatlik.

Lapsed

Arseentrioksiidi 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

Arseentrioksiidi 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 abiainete 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). Kemoteraapiat on soovitatav steroidiga ravi ajal mitte lisada, kuna puudub kogemus steroidide ja kemoteraapia 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)

Arseentriksiid 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, samaaegselt 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) ilmnas 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 piknemist või *torsade de pointes*'i esinemist soodustavate riskiteguritega patsientidel tuleb pideva kardiomonitoringu (EKG) abil jälgida südametegevust. 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 südametegevuse 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 südametegevuse 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 pikenedamine ei kordu, võib suurendada ööpäevase annuse uuesti 100% algsele originaalannusele. Puuduvad andmed arseentrioksiidi mõju kohta QTc-intervallile infusiooni ajal. Elektrokardiogramme tuleb induktioon- 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 induktioon- 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 induktioonifaasis 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

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

Hüperleukotsütoos

Arseentriksiidiga 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 kemoterapiaga ning see on taandunud ravi jätkamisel arseentriksiidiga. 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 kemoterapiat 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 hüdroksüureaga ravile.

Esmaselt diagnoositud ja retsidiividega või halvasti ravile alluva APL-iga patsientidele, kellel kujuneb pärast ravi alustamist välja püsiv leukotsütoos, tuleb manustada hüdroksüureat. Hüdroksüurea 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 hüdroksüureaga ravi alustamiseks

Vere valgelibled	Hüdroksüurea
10...50 x 10 ³ /μl	500 mg neli korda ööpäevas
> 50 x 10 ³ /μl	1000 mg neli korda ööpäevas

Teiste primaarsete pahaloomuliste kasvajate teke

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

Entsefalopaatia

Arseentriksiidiga ravi korral on teatatud entsefalopaatia juhtudest. B₁-vitamiini puuduse all kannatavatel patsientidel on arseentriksiidiga ravi järgselt teatatud Wernicke entsefalopaatiast. Patsiente, keda ohustab B₁-vitamiini puudus, tuleb pärast arseentriksiidiga 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

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

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

Ravi ajal arseentriksiidiga 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. Arseentriksiidi 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

Arseentriksiidiga ravi ajal võivad tekkida hepatotoksilised toimed, mistõttu tuleb olla ettevaatlik arseentriksiidi samaaegsel manustamisel teiste, teadaolevalt hepatotoksilisi toimeid esile kutsuvate ravimitega (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Teised leukeemiavastased ravimipreparaadid

Arseentriksiidi 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 ja 6 kuud pärast ravi lõpetamist arseentriksiidiga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

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

Rasedus

Arseentriksiid on loomkatsetes osutunud embrüotoksiliseks ja teratogeenseks (vt lõik 5.3). Arseentriksiidi 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. Arseentriksiidi võimalike tõsiste kõrvaltoimete ohu tõttu rinnaga toidetavatel imikutel ja lastel tuleb imetamine lõpetada enne ravimi manustamist ja imetamisest tuleb hoiduda kogu ravi jooksul ja kaks nädalat pärast viimase annuse manustamist.

Fertiilsus

Arseentriksiidiga ei ole kliinilisi ja mittekliinilisi fertiilsusuuringuid läbi viidud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Arseentriksiid ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise 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 ettearvamatud. 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 mitmekeskses 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 pikenedust.

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 eelsterminina 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 $< 1/10$), (aegajalt $\geq 1/1000$ 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
Psühhiaatrilised häired		
Segasusseisund	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
Hüpoksia	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
Uuringud		
Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Väga sage	Sage
Aspartaataminotransferaasi 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). Kahekümne seitsmel patsiendil ilmnis induktsioonravi ajal leukotsütoos (WBC $10 \times 10^3/\mu\text{l}$), neljal neist oli vastav väärtus üle $100\,000/\mu\text{l}$. Ravielne vere valgeliiblede (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 olulistes 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 pahaloomuliste kasvajat 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, samaaegselt 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 hüpomagneseemia tekkeni. Ühel patsiendil (kellele manustati üheaegselt mitut ravimit, sh amfoteritsiin B-d) ilmnis asümptomaatiline *torsade de pointes* retsidiivse APL-i induktsioonravi ajal arseentrioksiidiga. Patsient viidi konsolideerivale ravile, kus tal enam QT-intervalli pikenemist ei ilmnenu.

Esmaselt diagnoositud madala kuni mõõduka riskiga APL-iga patsientidel täheldati QTc pikenemist 15,6% patsientidest. Ühel patsiendil tuli induktsioonravi lõpetada QTc-intervalli olulise pikenemise 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 arseentriksiidi 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 arseentriksiidiga ravi katkestamise järel pöörduvad.

Hepatotoksilisus (3. kuni 4. aste)

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

Hematoloogiline ja seedetrakti toksilisus

Esmaselt diagnoositud madala kuni mõõduga riskiga APL-iga patsientidel esines seedetrakti toksilisust, 3. kuni 4. astme neutropeeniat ja 3. või 4. astme trombotsütopeeniat, kuid arseentriksiidi 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 müügiloa 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 krambid, lihasnõrkus ja segasus) ilmnemisel tuleb ravi arseentriksiidiga otsekohe katkestada ja kaaluda ravi kelaate moodustava penitsillamiiniga ööpäevases annuses ≤ 1 g. Penitsillamiiniga ravi kestuse määramisel tuleb arvestada laboratoorselt kindlaks tehtud arseni kontsentratsioonidega uriinis. Patsientidele, kellele suukaudne ravim on vastunäidustatud, soovitakse 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 dimerkaptosuktsiinhappe suktsimeeri (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 kasvajakvastased ained, ATC-kood: L01XX27.

Toimemehhanism

Arseentriksiidi toimemehhanism ei ole täiesti selge. Arseentriksiid põhjustab *in vitro* NB4 inimese promüelotsüütsetes leukeemiarakkudes morfoloogilisi muutusi ja apoptoosile iseloomulikku desoksüribonukleiinhappe (DNA) fragmentatsiooni. Lisaks põhjustab arseentriksiid promüelotsüütse leukeemia/retinoehappe retseptor alfa (PML/RAR α) liitvalgu kahjustusi või lagunemist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Esmaselt diagnoositud madala riskiga APL-iga patsiendid

Arseentriksiidi uuriti kontrolliga randomiseeritud III faasi kliinilises mittehalvemuse uuringus osalenud 77-l esmaselt diagnoositud madala kuni mõõduga riskiga APL-iga patsiendil. Uuringus võrreldi arseentriksiidi 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 msec 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) [%]	Usaldusvahemik (CI)	P-väärtus
2-aastane kõrvaltoimevaba elulemus (EFS)	97	86	erinevuse 95% CI, 2...22 protsendi võrra	p < 0,001 mittehalvumus 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
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 ilmnisid retsidiivid pärast tüvirakkude siirdamist. Mitmekeskuselises uuringus tekkisid patsientidel retsidiivid pärast 1...4 varasemat ravikuuri, viiel ilmnisid 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).

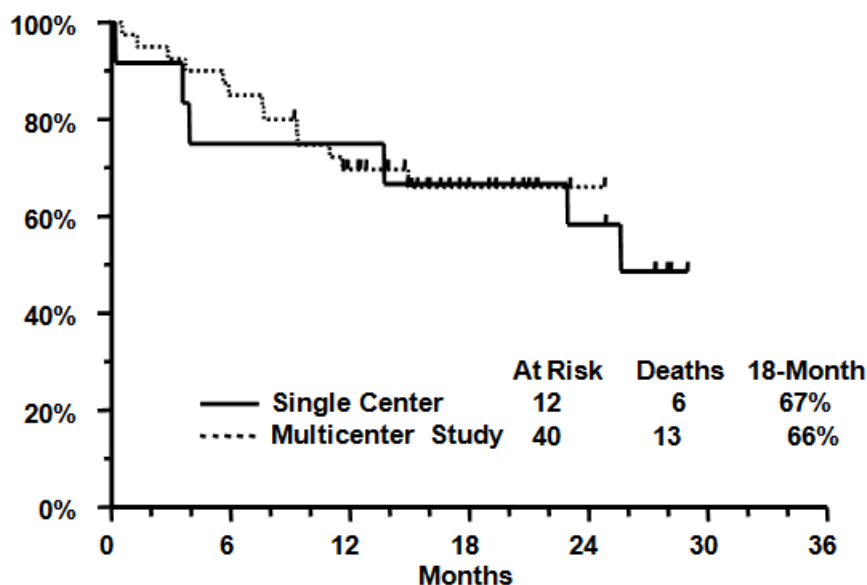
Uuringutulemused on kokku võetud allolevas tabelis 4.

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 mitmekeskuselisesest 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.



Kuud

	Ohustatud	Surmad	18 kuud
- Ühekeskuseline	12	6	67%
--Mitmekeskuseline	40	13	66%

Tsütogeneetiline kinnitusmaterjal ülemineku kohta normaalsele genotüübile 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 piloottuuring, 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 hüdrolüüsisisaadusena arseenishappe (As^{III}). As^{III} on arseentrioksiidi farmakoloogilise toimega vorm.

Jaotumine

As^{III} jaotusmaht (V_d) on suur (> 400 l), mis näitab olulist jaotumist kudedesse ja väga vähest seondumist valkudega. V_d sõltub ka kehakaalust, suurenedes kehakaalu kasvades. Koguarseen akumulereerub 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 akumulereeruvad 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 plasmal 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 muutumatul kujul. As^{III} metüülmetaboliidid (MMA^V , DMA^V) erituvad eelkõige uriiniga. As^{III} kontsentratsioon plasmal 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 akumulereeru 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 koguannuse 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 (neuraalitoru 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, kontsentreeritud (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
2 aastat.

Pärast esmakordset avamist
Pärast avamist tuleb ravim kohe ära kasutada.

Pärast lahjendamist
Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 168 tunni jooksul temperatuuril 25°C ja temperatuuril 2°C...8°C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist või esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi läbipaistev värvitust klaasist viaal, mis on suletud silikoonõli mitte sisaldava elastomeeri tüüpi bromobutüülist valmistatud halli kummist punnkorgi ja alumiiniumist korgikatte ning plastikust äratõmmatava korgiga ning sisaldab 10 ml kontsentraati.
Ühes pakendis on 1, 5 või 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Arsenic trioxide Accord'i ettevalmistamine

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

Arsenic trioxide Accord'i tuleb kohe pärast viaalist välja tõmbamist lahjendada 100...250 ml glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahuse või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Kasutada tuleb PVCd mitte sisaldavaid plastkotte. Ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks ja kogu viaali jäänud ravim tuleb hävitada nõuetekohaselt. Kasutamata jäänud lahust ei tohi säilitada hilisema manustamise jaoks.

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

Arsenic trioxide Accord'i manustatakse veenisiseselt 1...2 tunni jooksul. Vasomotoorsete reaktsioonide tekkimisel võib infusiooni pikendada kuni 4 tunnini. Tsentraalne veenikateeter ei ole vajalik.

Lahjendatud lahus peab olema selge ja värvitu. Kõiki parenteraalseid lahuseid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja värvuse muutuse osas. Ärge kasutage preparaati, kui selles on võõrosakesi.

Juhised korrektseks hävitamiseks

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

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1398//001 (1 viaaliga pakend)
EU/1/19/1398/002 (5 viaaliga pakend)
EU/1/19/1398/003 (10 viaaliga pakend)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. november 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti 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(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

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 ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete 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.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

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

Arsenic trioxide Accord 1 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
arseentrioksiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 1 mg arseentrioksiidi.

3. ABIAINED

Naatriumhüdroksiid
Vesinikkloriidhape, kontsentreeritud (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
Üks 10 ml viaal (10 mg/10 ml)
Viis 10 ml viaali (10 mg/10 ml)
Kümme 10 ml viaali (10 mg/10 ml)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne. Enne kasutamist tuleb lahjendada.
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. KÖLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1398/001 (1 viaaliga pakend)
EU/1/19/1398/002 (5 viaaliga pakend)
EU/1/19/1398/003 (10 viaaliga pakend)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - 2D-vöökood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Arsenic trioxide Accord 1 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
arseentrioksiid
i.v. pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10 mg/10 ml

6. MUU

Tsütotoksiline

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

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

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

Arsenic trioxide Accord'i 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 Accord'i

Arsenic trioxide Accord'i tohib anda ägeda leukeemia ravile spetsialiseerunud arsti järelevalve all.

Teile ei tohi anda Arsenic trioxide Accord'i

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Arsenic trioxide Accord'i teile manustamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui

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

Teie arst rakendab alljärgnevaid ettevaatusabinõusid.

- Enne Arsenic trioxide Accord'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 Accord'iga tuleb korrata vereanalüüse (kaalium, kaltsium, magneesium 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 Accord'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 Accord'i ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Arsenic trioxide Accord

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, 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 südamelöökide 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 Accord 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 Accord koos toidu ja joogiga

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

Rasedus

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedatel võib Arsenic trioxide Accord kahjustada loodet.

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

Kui te olete rase või rasestute Arsenic trioxide Accord'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 Accord'iga ja 3 kuud pärast ravi lõpetamist

Imetamine

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga. Arsenic trioxide Accord'i koostisse kuuluv arseen eritub rinnapiima. Arsenic trioxide Accord võib kahjustada rinnapiimatoidul imikuid, mistõttu Arsenic trioxide Accord'i kasutamise ajal ja kaks nädalat pärast viimase annuse manustamist on keelatud last rinnapiimaga toita.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Arsenic trioxide Accord eeldatavasti ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui teil tekib pärast Arsenic trioxide Accord'i süstimist ebamugavustunne või halb enesetunne, siis oodake, kuni sümptomid on möödunud, enne kui alustate autojuhtimist või masinatega töötamist.

Arsenic trioxide Accord sisaldab naatriumi

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

3. Kuidas Arsenic trioxide Accord'i antakse

Ravi kestus ja sagedus

Esmaselt diagnoositud ägeda promüelotsüütse leukeemiaga patsiendid

Arst manustab teile Arsenic trioxide Accord'i infusioonina üks kord ööpäevas. Esimeses ravitsükklis võite saada ravimit iga päev kuni 60 päeva järjest või kuni arst veendub, et teie seisund on paranenud. Kui teie haigus allub Arsenic trioxide Accord'iga ravile, jätkatakse veel 4 täiendava ravitsükliga. Üks tsükkel koosneb 20 annusest, mida manustatakse 5 päeval nädalas (millele järgneb 2-päevane paus) 4 nädala jooksul, millele järgneb 4-nädalane paus. Arst otsustab, kui kaua tuleb jätkata teie ravi Arsenic trioxide Accord'iga.

Ägeda promüelotsüütse leukeemiaga patsiendid, kellel puudub ravivastus muudele ravidele

Arst manustab teile Arsenic trioxide Accord'i infusioonina üks kord ööpäevas. Esimeses ravitsükklis võidakse manustada ravimit iga päev kuni 50 päeva järjest või kuni arst veendub, et teie seisund on paranenud. Kui teie haigus allub Arsenic trioxide Accord'iga ravile, jätkatakse teise ravitsükliga, mis koosneb 25 annusest, mida manustatakse 5 järjestikusel päeval (millele järgneb 2-päevane paus) 5 nädala jooksul. Arst otsustab, kui kaua tuleb jätkata teie ravi Arsenic trioxide Accord'iga.

Manustamisviis ja -tee

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

Arsenic trioxide Accord'i 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 Accord'i ei tohi segada teiste ravimitega ega infundeerida nendega sama infusioonisüsteemi kaudu.

Kui arst või meditsiiniõde manustab teile rohkem Arsenic trioxide Accord'i kui ette nähtud

Teil võivad tekkida krampid, lihasnõrkus ja segasusseisund. Kui see juhtub, tuleb ravi Arsenic trioxide Accord'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 Accord'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;
- peapööritus, lihasvalu, tundetus või torkimine;
- lööve või sügelus, vere suhkrusisalduse suurenemine, tursed (liigest vedelikust tingitud paistetused);
- õhupuudus, kiire pulss, EKG kõrvalekalded;
- kaaliumi või magneesiumi sisalduse vähenemine veres, maksa- või neerufunktsiooni peegeldavate analüüside patoloogilised tulemused, sh vere liigne bilirubiinisaldus või gamma-glutamültransferaasi 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, ketokehad veres ja uriinis (ketoatsidoos), neerufunktsiooni peegeldavate analüüside 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 Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Pärast esmakordset avamist: pärast avamist tuleb preparaat otsekohe ära kasutada.

Kõlblikkusaeg pärast lahjendamist: ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 168 tunni jooksul temperatuuril 25°C või 2°C...8°C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate 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 Accord sisaldab

- Toimeaine on arseentrioksiid. Üks ml kontsentraati sisaldab 1 mg arseentrioksiidi. Üks viaal sisaldab 10 mg arseentrioksiidi.
- Teised koostisosad on naatriumhüdroksiid, kontsentreeritud vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks) ja süstevesi. Vt lõik 2 „Arsenic trioxide Accord sisaldab naatriumi“.

Kuidas Arsenic trioxide Accord välja näeb ja pakendi sisu

Arsenic trioxide Accord on infusioonilahuse kontsentraat. Arsenic trioxide Accord'i turustatakse klaasviaalides kontsentreeritud steriilse selge värvitu vesilahusena. Iga karp sisaldab 1, 5 või 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomiarska 50
95-200 Pabianice
Poola

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

Infoleht on viimati uuendatud

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

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

Arsenic trioxide Accord'i lahjendamine

Arsenic trioxide Accord tuleb enne manustamist lahjendada. Kasutada tuleb PVCd mitte sisaldavaid plastkotte.

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

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

Iga viaali kasutamata jäänud osa tuleb hävitada nõuetele vastavalt. Kasutamata jäänud lahust ei tohi säilitada hilisema manustamise jaoks.

Arsenic trioxide Accord'i kasutamine

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Arsenic trioxide Accord'i ei tohi segada teiste ravimpreparaatidega ega manustada üheaegselt sama intravenoosse veenitee kaudu.

Arsenic trioxide Accord'i 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 intravenoosete lahustega on Arsenic trioxide Accord stabiilne 168 tundi temperatuuril 25°C või 2°C...8°C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C...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.