

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

TRISENOX 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml TRISENOX inneholder 1 mg arsenetrioksid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Steril, gjennomsiktig, fargeløs, vandig løsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

TRISENOX er indisert for induksjon av remisjon og konsolidering til voksne pasienter med:

- Nylig diagnostisert akutt promyelocytisk leukemi (APL) med lav til middels risiko (antall hvite blodceller $\leq 10 \times 10^3$ /mikrol) i kombinasjon med all-*trans* retinsyre (ATRA)
- Tilbakevendende/refraktær akutt promyelocytisk leukemi (APL) (tidligere behandling skal ha omfattet et retinoid og kjemoterapi)

kjennetegnet ved tilstedeværelse av t(15;17) translokasjon og/eller tilstedeværelse av genet promyelocytiskeukemi/retinsyrereseptor alfa (PML/RAR α).

Responsshastigheten til arsenetrioksid ved andre undertyper av myelogen leukemi er ikke studert.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

TRISENOX må administreres under tilsyn av lege som har erfaring med behandlingen av akutt leukemi, og de spesielle overvåkingsprosedyrer som er beskrevet i avsnitt 4.4 må overholdes.

Dosering

Den samme dosen anbefales for voksne og eldre.

Nylig diagnostisert akutt promyelocytisk leukemi (APL) med lav til middels risiko

Plan for induksjonsbehandling

TRISENOX må administreres intravenøst med en dose på 0,15 mg/kg/dag gitt daglig inntil fullstendig remisjon er oppnådd. Behandlingen må seponeres dersom fullstendig remisjon ikke er oppnådd innen dag 60.

Konsolideringsplan

TRISENOX må administreres intravenøst med en dose på 0,15 mg/kg/dag, 5 dager i uken. Behandlingen skal fortsette med 4 uker på og 4 uker av behandling for til sammen 4 sykluser.

Tilbakevendende/refraktær akutt promyelocytisk leukemi (APL)

Plan for induksjonsbehandling

TRISENOX må administreres intravenøst med fast dose på 0,15 mg/kg/dag gitt daglig inntil fullstendig remisjon er oppnådd (mindre enn 5 % blaster tilstede i cellebenmarg uten tegn på leukemiceller). Behandlingen må seponeres hvis fullstendig remisjon ikke har inntruffet innen dag 50.

Konsolideringsplan

Konsolideringsbehandling må starte 3 til 4 uker etter at induksjonsbehandlingen er fullført. TRISENOX skal administreres intravenøst med en dose på 0,15 mg/kg/dag. Det skal totalt administreres 25 doser, gitt 5 dager i uken, etterfulgt av 2 dagers avbrudd. Dette gjentas i 5 uker.

Doseutsettelse, -modifisering og -reinnsetting

Behandling med TRISENOX må avbrytes midlertidig før planlagt avslutning på behandling når det observeres en toksisitetsgrad 3 eller mer i henhold til NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) som vurderes som mulig relatert til TRISENOX-behandling. Pasienter som får reaksjoner som anses å være TRISENOX-relatert må gjenoppta behandling kun etter stabilisering av den toksiske hendelsen eller etter restitusjon til baseline fra avviket som førte til avbrudd. I slike tilfeller må behandlingen gjenopptas med 50 % av den foregående daglige dosen. Hvis den toksiske hendelsen ikke opptrer igjen innen 7 dager etter ny oppstart av behandling med redusert dose, kan den daglige dosen økes til 100 % av den opprinnelige dosen. Pasienter som opplever tilbakevendende toksisitet må avslutte behandlingen.

For EKG, elektrolyttforstyrrelser og levertoksisitet, se pkt. 4.4.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Da det ikke foreligger data fra noen av gruppene med nedsatt leverfunksjon og levertoksiske effekter kan forekomme under behandling med TRISENOX, anbefales forsiktighet ved bruk av TRISENOX hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 4.8).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Da det ikke foreligger data fra noen av gruppene med nedsatt nyrefunksjon, anbefales forsiktighet ved bruk av TRISENOX hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av TRISENOX hos barn opp til 17 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data for barn fra 5 til 16 år er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis. Det finnes ingen tilgjengelige data for barn under 5 år.

Administrasjonsmåte

TRISENOX må administreres intravenøst over 1–2 timer. Infusjonen kan forlenges til inntil 4 timer hvis vasomotoriske reaksjoner observeres. Det er ikke nødvendig med sentralvenøst kateter. Pasienter må legges inn på sykehus i begynnelsen av behandlingen på grunn av symptomer på sykdom og for å sikre tilstrekkelig overvåking.

For instruksjoner vedrørende tilberedning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Klinisk ustabile APL-pasienter er spesielt utsatte og trenger hyppigere overvåking av elektrolytt- og glykeminivåene så vel som hyppigere tester av hematologiske, hepatiske, nyre- og koaguleringsparametere.

Leukocytaktiveringssyndrom (APL-differensieringssyndrom)

Totalt 27 % av pasienter med tilbakevendende/refraktær APL behandlet med arsenetrioksid, har opplevd symptomer som ligner på et syndrom kalt "retinoic-acid-acute promyelocytic leukaemia" (RA-APL) eller APL-differensieringssyndrom, kjennetegnet med feber, dyspné, vektøkning, lungeinfiltrater og pleurale eller perikardiale effusjoner, med eller uten leukocytose. Dette syndromet kan være fatalt. Hos nylig diagnostiserte APL-pasienter som ble behandlet med arsenetrioksid og *all-trans* retinsyre (ATRA), ble APL-differensieringssyndrom observert hos 19 %, inkludert 5 alvorlige tilfeller. Ved de første tegn på syndromet (uforklarlig feber, dyspné og/eller vektøkning, unormale auskultatoriske funn i brystet eller radiografiske avvik), skal behandlingen med TRISENOX seponeres midlertidig og høye doser med steroider (deksametason 10 mg intravenøst to ganger om dagen) må straks iverksettes, uavhengig av antall leukocytter, og fortsettes i minst 3 dager eller mer til tegn og symptomer har avtatt. Hvis det er klinisk forsvarlig/påkrevet, anbefales også samtidig behandling med diuretika. For de fleste pasientene er det ikke nødvendig å permanent seponere TRISENOX under behandling av APL-differensieringssyndromet. Så snart tegn og symptomer har avtatt, kan behandling med TRISENOX gjenopptas med 50 % av den foregående dosen i de første 7 dagene. Deretter, hvis foregående toksisitet ikke forverres, kan TRISENOX gjenopptas med full dose. Dersom symptomene kommer tilbake, bør dosen med TRISENOX reduseres til foregående dose. For å forhindre utvikling av APL-differensieringssyndromet under induksjon av behandlingen, kan prednison (0,5 mg/kg kroppsvekt/dag under induksjonsbehandling) administreres fra dag 1 av behandling med TRISENOX til avsluttet induksjonsbehandling hos APL-pasienter. Det anbefales at kjemoterapi ikke brukes samtidig med steroider, da det ikke foreligger noen erfaring med administrasjon av både steroider og kjemoterapi under behandlingen av leukocytaktiveringssyndrom på grunn av TRISENOX. Erfaring etter markedsføring tyder på at et lignende syndrom kan oppstå hos pasienter med andre typer ondartet sykdom. Disse pasientene bør overvåkes og behandles som beskrevet ovenfor.

Elektrokardiogram (EKG) avvik

Arsenetrioksid kan forårsake forlengelse av QT-intervall og fullstendig atrioventrikulær blokkering. QT-forlengelse kan føre til torsade de pointes-type ventrikulær arytmi som kan være fatal. Tidligere behandling med antrasykliner kan øke risikoen for QT-forlengelse. Risikoen for torsade de pointes er forbundet med omfanget av QT-forlengelse, administrasjon av QT-forlengende legemidler (som klasse Ia og III antiarytmika (f.eks. kinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid), nevroleptika (f.eks. tioridazin), antidepressiva (f.eks. amitriptylin), enkelte makrolider (f.eks. erytromycin), enkelte antihistaminer (f.eks. terfinadin og astemizol), enkelte kinolon-antibiotika (f.eks. sparfloksacin) og andre legemidler som er kjent for å øke QT-intervallet (f.eks. cisaprid)), tidligere tilfeller av torsade de pointes, QT-forlengelse, hjerteslag, administrasjon av kaliumdrivende midler, amfotericin B eller andre forhold som fører til hypokalemi eller hypomagnesemi. I kliniske studier med tilbakevendende/refraktær sykdom opplevde 40 % av pasientene som ble behandlet med TRISENOX minst én QT-korrigert (QTc) intervallforlengelse som var større enn 500 msek. Forlengelse av QTc ble observert mellom 1 og 5 uker etter infusjon av TRISENOX og returnerte til baseline innen 8 uker etter infusjon. En pasient (som tok flere legemidler samtidig, inkludert amfotericin B) hadde asymptomatisk torsade de pointes under induksjonsterapi for tilbakevendende APL med arsenetrioksid. Hos nylig diagnostiserte pasienter viste 15,6 % QTc-forlengelse med arsenetrioksid i kombinasjon med ATRA (se pkt. 4.8). Hos én nylig diagnostisert pasient ble induksjonsbehandlingen avsluttet på grunn av alvorlig forlengelse av QTc-intervallet og elektrolyttavvik på dag 3 av induksjonsbehandlingen.

EKG og anbefalinger ved elektrolyttovervåking

Før terapi med TRISENOX startes må det utføres en 12-lednings EKG og serumelektrolytter (kalium, kalsium og magnesium) og kreatinin må evalueres. Eksisterende elektrolyttavvik må korrigeres og, om

mulig, må bruk av legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet opphøre. Pasienter med risikofaktorer for QTc-forlengelse eller risikofaktorer for torsade de pointes bør overvåkes med kontinuerlig hjerteovervåking (EKG). Ved QTc større enn 500 msek må det utføres korrigerende tiltak og QTc reevalueres med flere påfølgende EKG, og hvis tilgjengelig, rådføring med spesialist, før det vurderes å bruke TRISENOX. Under behandling med TRISENOX må kaliumkonsentrasjon holdes over 4 mEq/l og magnesiumkonsentrasjon må holdes over 1,8 mg/dl. Pasienter med absolutt QT-intervallverdi på > 500 msek må reevalueres og umiddelbare tiltak må iverksettes for å korrigere eventuelle parallelle risikofaktorer, samtidig som at man må vurdere risikoen/fordelen med å fortsette kontra å suspendere behandling med TRISENOX. Hvis det utvikles synkope, hurtig eller uregelmessig puls, må pasienten innlegges og overvåkes kontinuerlig, serumelektrolytter må evalueres, behandling med TRISENOX må midlertidig opphøre inntil QTc-intervallet går tilbake til under 460 msek, unormale elektrolyttnivåer korrigeres og synkope og uregelmessig puls opphører. Etter restitusjon bør behandlingen gjenopptas med 50 % av den foregående daglige dosen. Hvis QTc-forlengelse ikke oppstår igjen i løpet av 7 dager etter ny oppstart av behandling med den reduserte dosen, kan behandling med TRISENOX gjenopptas med 0,11 mg/kg kroppsvekt/dag i uke 2. Den daglige dosen kan økes til 100 % av den opprinnelige dosen hvis det ikke oppstår forlenging. Det foreligger ingen data om effekten av arsenetrioksid på QTc-intervallet under infusjon. EKG må tas to ganger i uken, og hyppigere for klinisk ustabile pasienter under induksjon og konsolidering.

Levertoksisitet (grad 3 eller mer)

Ved nylig diagnostisert akutt promyelocytisk leukemi (APL) med lav til middels risiko, utviklet 63,2 % levertoksiske effekter av grad 3 eller 4 under induksjons- eller konsolideringsbehandling med arsenetrioksid i kombinasjon med ATRA (se pkt. 4.8). Toksiske effekter forsvant imidlertid ved midlertidig seponering av enten arsenetrioksid, ATRA eller begge. Behandling med TRISENOX må seponeres før planlagt avslutning av behandling når det observeres levertoksisitet grad 3 eller mer i henhold til NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria). Så snart bilirubin og/eller SGOT og/eller alkalisk fosfatase reduseres til under 4 ganger øvre normalgrense, bør behandling med TRISENOX gjenopptas med 50 % av den foregående dosen i de første 7 dagene. Deretter, hvis foregående toksisitet ikke forverres, bør TRISENOX gjenopptas med full dose. I tilfeller der symptomene kommer tilbake, må TRISENOX seponeres permanent.

Doseutsettelse og –modifisering

Behandling med TRISENOX må avbrytes midlertidig før planlagt avslutning på behandling når det observeres en toksisitetsgrad 3 eller mer i henhold til NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) som vurderes som mulig relatert til TRISENOX-behandling (se pkt. 4.2).

Laboratorietester

Pasientens elektrolytt- og glykeminivåer, samt hematologiske, hepatiske, nyre- og koaguleringsparametere må kontrolleres minst to ganger i uken, og hyppigere for klinisk ustabile pasienter under induksjonsfasen og minst to ganger i uken i konsolideringsfasen.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Da det ikke foreligger data fra noen av gruppene med nedsatt nyrefunksjon, anbefales forsiktighet ved bruk av TRISENOX hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Erfaring fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er ikke tilstrekkelig for å avgjøre om dosejustering er nødvendig. Bruk av TRISENOX hos dialysepasienter er ikke undersøkt.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Da det ikke foreligger data fra noen av gruppene med nedsatt leverfunksjon og levertoksiske effekter kan forekomme under behandling med arsenetrioksid, anbefales forsiktighet ved bruk av TRISENOX hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 om hepatotoksisitet og pkt. 4.8). Erfaring fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke tilstrekkelig for å avgjøre om dosejustering er nødvendig.

Eldre

Det er begrensede kliniske data på bruken av TRISENOX hos den eldre befolkningen. Forsiktighet må utvises hos disse pasientene.

Hyperleukocytose

Behandling med arsenetrioksid er forbundet med utviklingen av hyperleukocytose ($\geq 10 \times 10^3$ /mikrol) hos noen APL-pasienter med tilbakevendende/refraktær sykdom. Det syntes ikke å foreligge noen sammenheng mellom antall hvite blodlegemer ved baseline og utviklingen av hyperleukocytose. Det virket heller ikke som om det var noen korrelasjon mellom antall hvite blodlegemer ved baseline og maksimalt antall hvite blodlegemer. Hyperleukocytose ble aldri behandlet med ytterligere kjemoterapi og forsvant ved fortsettelse med TRISENOX. Antall hvite blodlegemer under konsolidering var ikke så høyt som under induksjonsbehandling, og var $< 10 \times 10^3$ /mikrol, bortsett fra hos én pasient der antall hvite blodlegemer var på 22×10^3 /mikrol under konsolidering. Tjue APL-pasienter med tilbakevendende/refraktær sykdom (50 %) opplevde leukocytose. Hos alle disse pasientene var antall hvite blodlegemer i ferd med å synke eller hadde normalisert seg innen tidspunktet for benmargsremisjon, og cytotoxisk kjemoterapi eller leukoferease var ikke nødvendig. Hos nylig diagnostiserte pasienter med APL med lav til middels risiko utviklet 35 av 74 (47 %) pasienter leukocytose (se pkt. 4.8). Alle tilfeller ble imidlertid vellykket behandlet med hydroksyurea.

Hos nylig diagnostiserte pasienter og pasienter med tilbakevendende/refraktær sykdom, som utvikler vedvarende leukocytose etter innledende behandling, bør hydroksyurea administreres. Behandling med hydroksyurea bør fortsette ved en gitt dose for å holde antallet hvite blodceller $\leq 10 \times 10^3$ /mikrol og deretter nedtrappes.

Tabell 1 Anbefaling for oppstart av hydroksyurea

Hvite blodceller	Hydroksyurea
10–50 x 10 ³ /mikrol	500 mg fire ganger daglig
> 50 x 10 ³ /mikrol	1000 mg fire ganger daglig

Utvikling av andre primære maligniteter

Virkestoffet i TRISENOX, arsenetrioksid, er karsinogent hos mennesker. Pasientene skal overvåkes for utvikling av andre primære maligniteter.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke utført noen formelle evalueringer av farmakokinetiske interaksjoner mellom TRISENOX og andre terapeutiske legemidler.

Legemidler som er kjent for å forårsake forlengelse av QT/QT_c-intervallet, hypokalemi eller hypomagnesemi

QT/QT_c-forlengelse forventes under behandling med arsenetrioksid, og torsade de pointes og fullstendig hjerteblokkering er rapportert. Pasienter som mottar eller som har mottatt legemidler som er kjent for å forårsake hypokalemi eller hypomagnesemi, f.eks. vandrivende midler eller amfotericin B, kan ha større risiko for torsade de pointes. Forsiktighet bør utvises når TRISENOX gis sammen med andre legemidler som er kjent for å forårsake QT/QT_c-forlengelse, som f.eks. makrolidantibiotika, nevroleptikumet tioridazin eller legemidler som er kjent for å forårsake hypokalemi eller hypomagnesemi. Ytterligere informasjon om QT-forlengende legemidler gis i pkt. 4.4.

Legemidler som er kjent for å forårsake levertoksiske effekter

Levertoksiske effekter kan forekomme under behandling med arsenetrioksid. Forsiktighet anbefales derfor når TRISENOX administreres sammen med andre legemidler som er kjent for å forårsake levertoksiske effekter (se pkt. 4.4 og 4.8)

Andre legemidler mot leukemi

Påvirkning av TRISENOX på effekten av andre legemidler mot leukemi er ukjent.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner som kan bli gravide og menn må bruke sikker prevensjon under behandling med TRISENOX.

Graviditet

Arsentrioksid har vist seg å være embryotoksisk og forårsaker fosterskader i dyrestudier (se pkt. 5.3). Det finnes ingen studier på bruk av TRISENOX hos gravide kvinner. Dersom dette legemidlet brukes under graviditet eller hvis pasienten blir gravid når legemidlet tas, må pasienten informeres om den potensielle skaden som kan påføres fosteret.

Amming

Arsen blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av muligheten for alvorlige bivirkninger hos diende barn som følge av TRISENOX, må amming opphøre før administrasjon og så lenge legemidlet inntas.

Fertilitet

Det er ikke utført noen kliniske eller ikke-kliniske fertilitetsstudier med TRISENOX.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

TRISENOX har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Relaterte bivirkninger av CTC grad 3 og 4 oppsto hos 37 % av APL-pasientene med tilbakevendende/refraktær sykdom i kliniske studier. De vanligst rapporterte bivirkningene var hyperglykemi, hypokalemi, nøytropeni og økt alaninaminotransferase (ALAT). Leukocytose oppsto hos 50 % av pasientene med APL, bestemt fra hematologiske evalueringer.

Alvorlige bivirkninger var vanlige (1–10 %) og ikke uventet i populasjonen med tilbakevendende/refraktær sykdom. De alvorlige bivirkningene som kunne tilskrives arsentrioksid, inkluderte APL-differensieringssyndrom (3), leukocytose (3), forlenget QT-intervall (4, 1 med torsade de pointes), hjerteflimmer(1), hyperglykemi (2) og en rekke forskjellige alvorlige bivirkninger forbundet med blødning, infeksjoner, smerte, diaré og kvalme.

Bivirkninger relatert til behandling hadde en tendens til å reduseres over tid hos APL-pasienter med tilbakevendende/refraktær sykdom, kanskje på grunn av forbedringen av den underliggende sykdomsprosessen. Pasientene så også ut til å tolerere konsolidering og vedlikeholdsbehandling med mindre toksisitet enn ved induksjon. Dette skyldes sannsynligvis de ulike typene av bivirkninger forårsaket av den ukontrollerte sykdomsprosessen tidlig i behandlingen, og påfølgende behandling med et bredt spekter av samtidige legemidler nødvendig for å kontrollere symptomer og morbiditet.

I en multisenter, non-inferiority, fase 3-studie som sammenlignet all-*trans* retinsyre (ATRA) pluss kjemoterapi med ATRA pluss arsentrioksid hos nylig diagnostiserte APL-pasienter med lav til middels risiko (studie APL0406, se også pkt. 5.1), ble det observert alvorlige bivirkninger inkludert

hepatotoksisitet, trombocytopeni, nøyтроpeni og QTc-forlengelse hos pasienter som ble behandlet med arsenetrioksid.

Tabell over bivirkninger

Følgende bivirkninger er rapportert i APL0406-studien hos nylig diagnostiserte pasienter og i kliniske studier og/eller erfaring etter markedsføring hos pasienter med tilbakevendende/refraktær APL. Bivirkninger er presentert nedenfor i tabell 2 med foretrukket MedDRA-betegnelse etter organklasser og hyppighet observert i kliniske studier med TRISENOX hos 52 pasienter med tilbakevendende/refraktær APL. Frekvensene er definert som: (svært vanlige $\geq 1/10$), (vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$), (mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2

	Alle grader	Grad ≥ 3
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
Herpes zoster	Vanlig	Ikke kjent
Sepsis	Ikke kjent	Ikke kjent
Lungebetennelse	Ikke kjent	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Febril nøyтроpeni	Vanlig	Vanlig
Leukocytose	Vanlig	Vanlig
Nøyтроpeni	Vanlig	Vanlig
Pancytopeni	Vanlig	Vanlig
Trombocytopeni	Vanlig	Vanlig
Anemi	Vanlig	Ikke kjent
Leukopeni	Ikke kjent	Ikke kjent
Lymfopeni	Ikke kjent	Ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Hyperglykemi	Svært vanlig	Svært vanlig
Hypokalemi	Svært vanlig	Svært vanlig
Hypomagnesemi	Svært vanlig	Vanlig
Hypernatremi	Vanlig	Vanlig
Ketoacidose	Vanlig	Vanlig
Hypermagnesemi	Vanlig	Ikke kjent
Dehydrering	Ikke kjent	Ikke kjent
Væskeretensjon	Ikke kjent	Ikke kjent
Psykiatriske lidelser		
Forvirret tilstand	Ikke kjent	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer		
Parestesi	Svært vanlig	Vanlig
Svimmelhet	Svært vanlig	Ikke kjent
Hodepine	Svært vanlig	Ikke kjent
Kramper	Vanlig	Ikke kjent
Øyesykdommer		
Uskarpt syn	Vanlig	Ikke kjent
Hjertesykdommer		
Takykardi	Svært vanlig	Vanlig
Perikardeffusjon	Vanlig	Vanlig
Ventrikulær ekstrasystole	Vanlig	Ikke kjent
Hjertesvikt	Ikke kjent	Ikke kjent

	Alle grader	Grad ≥ 3
Ventrikulær takykardi	Ikke kjent	Ikke kjent
Karsykdommer		
Vaskulitt	Vanlig	Vanlig
Hypotensjon	Vanlig	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
Differensieringssyndrom	Svært vanlig	Svært vanlig
Dyspné	Svært vanlig	Vanlig
Hypoksi	Vanlig	Vanlig
Pleuraeffusjon	Vanlig	Vanlig
Pleurittisk smerte	Vanlig	Vanlig
Pulmonal alveolær blødning	Vanlig	Vanlig
Pneumonitt	Ikke kjent	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer		
Diaré	Svært vanlig	Vanlig
Oppkast	Svært vanlig	Ikke kjent
Kvalme	Svært vanlig	Ikke kjent
Magesmerter	Vanlig	Vanlig
Hud- og underhudssykdommer		
Kløe	Svært vanlig	Ikke kjent
Utslett	Svært vanlig	Ikke kjent
Erytem	Vanlig	Vanlig
Ansiktsødem	Vanlig	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Myalgi	Svært vanlig	Vanlig
Artralgi	Vanlig	Vanlig
Smerte i benstruktur	Vanlig	Vanlig
Sykdommer i nyre og urinveier		
Nyresvikt	Vanlig	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Pyreksi	Svært vanlig	Vanlig
Smerter	Svært vanlig	Vanlig
Utmattelse (fatigue)	Svært vanlig	Ikke kjent
Ødem	Svært vanlig	Ikke kjent
Brystsmerter	Vanlig	Vanlig
Frysninger	Vanlig	Ikke kjent
Undersøkelser		
Økning i alaninaminotransferase	Svært vanlig	Vanlig
Økning i aspartataminotransferase	Svært vanlig	Vanlig
EKG QT forlenget	Svært vanlig	Vanlig
Hyperbilirubinemi	Vanlig	Vanlig
Økning av blodkreatinin	Vanlig	Ikke kjent
Vektøkning	Vanlig	Ikke kjent
Økning av gammaglutamyltransferase*	Ikke kjent*	Ikke kjent*

* I CALGB-studien C9710 ble det rapportert 2 tilfeller av grad ≥ 3 økt GGT blant 200 pasienter som mottok TRISENOX konsolideringssykluser (syklus 1 og syklus 2) versus ingen i kontrollarmen.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Differensieringssyndrom

Under behandling med TRISENOX hadde 14 av de 52 pasientene i APL-studiene med tilbakevendende sykdom et eller flere symptomer på APL-differensieringssyndrom, preget av feber, dyspné, vektøkning, lungeinfiltrater og bryst- eller perikardeffusjoner, med eller uten leukocytose (se

pkt. 4.4). Totalt 27 pasienter hadde leukocytose ($\geq 10 \times 10^3$ /mikrol) under induksjon. 4 av disse hadde verdier over 100 000/mikrol. Antall hvite blodlegemer ved baseline korrelerte ikke med utviklingen av leukocytose, og antall hvite blodlegemer under konsolideringsbehandling var ikke så høyt som under induksjon. I disse studiene ble ikke leukocytose behandlet med kjemoterapeutiske legemidler. Legemidler som brukes til å redusere antallet hvite blodlegemer fører ofte til en forverring av toksisiteten forbundet med leukocytose, og ingen standard tilnærming har vist seg å være effektiv. Én pasient i et "compassionate use"-program døde av cerebralt infarkt på grunn av leukocytose, etter behandling med kjemoterapeutiske legemidler for å redusere antallet hvite blodlegemer. Observasjon er den anbefalte tilnærmingen med intervensjon kun i spesielle tilfeller.

Mortaliteten i de sentrale studiene med tilbakevendende sykdom som følge av blødning forbundet med utbredt intravaskulær koagulering (DIC) var svært vanlig (> 10 %). Det er i samsvar med den tidlige mortaliteten rapportert i litteraturen.

Hos nylig diagnostiserte pasienter med APL med lav til middels risiko ble differensieringssyndrom observert hos 19 %, inkludert 5 alvorlige tilfeller.

Etter markedsføring er det også rapportert et differensieringssyndrom, som retinsyresyndrom, ved behandling av annen malignitet enn APL med TRISENOX.

Forlengt QT-intervall

Arsentrioksid kan gi forlengelse av QT-intervallet (se pkt. 4.4). QT-forlengelse kan føre til en torsade de pointes-lignende ventrikulær arytmi, som kan være dødelig. Risikoen for torsade de pointes er forbundet med graden av QT-forlengelse, samtidig administrasjon av QT-forlengende legemidler, tidligere tilfelle av torsade de pointes, preeksisterende forlengelse av QT-intervall, hjertesvikt, administrasjon av kaliumdrivende midler, eller andre forhold som resulterer i hypokalemi eller hypomagnesemi. Én pasient (som fikk flere legemidler samtidig, inkludert amfotericin B) hadde asymptomatisk torsade de pointes under induksjonsterapi med arsenetrioksid mot tilbakevendende APL. Hun gikk inn i konsolidering uten ytterligere tegn på QT-forlengelse.

Hos nylig diagnostiserte pasienter med APL med lav til middels risiko ble QTc-forlengelse observert hos 15,6 %. Hos én pasient ble induksjonsbehandlingen avsluttet på grunn av alvorlig forlengelse av QTc-intervallet og elektrolyttavvik på dag 3.

Perifer nevropati

Perifer nevropati, kjennetegnet av parestesi/dyestesi, er en vanlig og velkjent effekt av arsenikk i miljøet. Kun 2 pasienter med tilbakevendende/refraktær APL avsluttet behandlingen tidlig på grunn av denne bivirkningen, og én pasient fortsatte med TRISENOX i en etterfølgende protokoll. 44 % av pasientene med tilbakevendende/refraktær APL hadde symptomer som kunne forbindes med nevropati, de fleste var milde til moderate og var reversible ved seponering av TRISENOX.

Levertoksisitet (grad 3–4)

Hos nylig diagnostiserte pasienter med APL med lav til middels risiko, utviklet 63,2 % levertoksiske effekter av grad 3 eller 4 under induksjons- eller konsolideringsbehandling med TRISENOX i kombinasjon med ATRA. Toksiske effekter forsvant imidlertid ved midlertidig seponering av enten TRISENOX, ATRA eller begge (se pkt. 4.4).

Hematologisk og gastrointestinal toksisitet

Hos nylig diagnostiserte pasienter med APL med lav til middels risiko oppsto gastrointestinal toksisitet, nøytropeni grad 3–4 og trombocytopeni grad 3–4, men disse var 2,2 ganger sjeldnere hos pasienter med TRISENOX i kombinasjon med ATRA, sammenlignet med pasienter som ble behandlet med ATRA + kjemoterapi.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Hvis symptomer som tyder på alvorlig akutt arsenikkforgiftning (f.eks. kramper, muskelsvakheter og forvirring) oppstår, må TRISENOX seponeres straks, og chelaterende behandling med penicillamin med en daglig dose på ≤ 1 g per dag må vurderes. Varigheten av behandling med penicillamin må evalueres med hensyn på verdiene av arsenikk i urin. For pasienter som ikke kan ta orale legemidler kan det vurderes å administrere dimerkaprol dosert med 3 mg/kg intramuskulært hver 4. time til eventuell livstruende toksisitet har avtatt. Deretter kan det gis en daglig dose med penicillamin på ≤ 1 g per dag. Hvis det foreligger koagulopati, anbefales peroral administrasjon av det chelaterende middelet "Dimercaptosuccinic Acid Succimer" (DCI) 10 mg/kg eller 350 mg/m² hver 8. time i 5 dager og deretter hver 12. time i 2 uker. For pasienter med alvorlig, akutt arsenikkoverdose bør dialyse vurderes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01X X27

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen til TRISENOX er ikke forstått helt ut. Arsentrioksid fører til morfologiske endringer og deoksyribonukleinsyre (DNA)-fragmentering, som er karakteristisk for apoptose, i de humane promyelocytiske leukemicellene NB4 *in vitro*. Arsentrioksid fører også til at fusjonsproteinet promyelocytittleukemi/retinsyrereseptor alfa (PML/RAR α) skades eller nedbrytes.

Klinisk effekt og sikkerhet

Nylig diagnostiserte ikke-høyrisiko APL-pasienter

TRISENOX er undersøkt hos 77 nylig diagnostiserte pasienter med APL med lav til middels risiko i en kontrollert, randomisert, non-inferiority (ikke-underlegenhet), klinisk fase 3-studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av TRISENOX i kombinasjon med all-*trans* retinsyre (ATRA) med ATRA + kjemoterapi (dvs. idarubicin og mitoksantron) (studie APL0406). Pasienter med nylig diagnostisert APL, bekreftet med funn av t(15; 17) eller PML/RAR α ved RT-PCR eller nukleær fordeling av PML i leukemiske celler ved mikroskopi, ble inkludert. Det finnes ingen tilgjengelige data om pasienter med varianttranslokasjoner som t(11;17) (PLZF/RAR α). Pasienter med signifikante arytmier, unormal EKG (medfødt langt QT-syndrom, tidligere eller eksisterende signifikant ventrikulær eller atrial takyarytmi, klinisk signifikant bradykardi ved hvile (< 50 slag pr. minutt), QTc > 450 msec ved EKG-screening, høyre grenblokk pluss venstre anterior hemiblokk, bifascikulær blokk) eller nevropati ble ekskludert fra studien. Pasienter i behandlingsgruppen med ATRA + TRISENOX fikk ATRA oralt med 45 mg/m² daglig og i.v. TRISENOX med 0,15 mg/kg daglig inntil fullstendig remisjon (CR). Under konsolidering ble ATRA gitt i samme dose i perioder på 2 uker på og 2 uker av behandling i 7 sykluser, og TRISENOX ble gitt i samme dose 5 dager i uken, 4 uker på og 4 uker av behandling i til sammen 4 sykluser. Pasienter i behandlingsgruppen med ATRA + kjemoterapi fikk i.v. idarubicin med 12 mg/m² på dag 2, 4, 6 og 8, og ATRA oralt med 45 mg/m² daglig inntil CR. Under konsolidering fikk pasientene idarubicin med 5 mg/m² på dag 1 til 4, og ATRA med 45 mg/m² daglig i 15 dager, deretter i.v. mitoksantron med 10 mg/m² på dag 1 til 5 og ATRA igjen med 45 mg/m² daglig i 15 dager, og til slutt én enkeltdose med idarubicin med 12 mg/m²

og ATRA med 45 mg/m² daglig i 15 dager. Hver syklus med konsolidering ble innledet ved hematologisk restitusjon etter forrige syklus, definert som absolutt nøytrofilitall > 1,5 x 10⁹/l og blodplater > 100 x 10⁹/l. Pasienter i behandlingsgruppen med ATRA + kjemoterapi fikk også vedlikeholdsbehandling i opptil 2 år, og denne besto av 6-merkaptopurin oralt med 50 mg/m² daglig, intramuskulært metotreksat med 15 mg/m² ukentlig og ATRA med 45 mg/m² daglig i 15 dager hver 3. måned.

De viktigste sikkerhetsresultatene er oppsummert i tabell 3 nedenfor:

Tabell 3

Endepunkt	ATRA + TRISENOX (n = 77) [%]	ATRA + kjemoterapi (n = 79) [%]	Konfidens- intervall (KI)	P-verdi
2-års hendelsesfri overlevelse (EFS)	97	86	95 % KI for forskjellen, 2-22 prosentpoeng	p < 0,001 for ikke-underlegenhet p = 0,02 for overlegenhet ATRA+TRISENOX
Hematologisk fullstendig remisjon (HCR)	100	95		p = 0,12
2-års samlet overlevelse (OS)	99	91		p = 0,02
2-års sykdomsfri overlevelse (DFS)	97	90		p = 0,11
2-års kumulativ forekomst av tilbakefall (CIR)	1	6		p = 0,24

APL = akutt promyelocytisk leukemi, ATRA = all-*trans* retinsyre

Tilbakevendende/refraktær APL

TRISENOX er undersøkt hos 52 APL-pasienter tidligere behandlet med antracyklin og retinoid i to åpne, enkelt-arm, ikke-komparative studier. Én var en klinisk studie ved ett enkelt senter med én forsker (n=12) og den andre var en multisenterstudie (9 institusjoner (n=40)). Pasientene i den første studien fikk en median dose på 0,16 mg/kg/dag med TRISENOX (område 0,06 til 0,20 mg/kg/dag) og pasientene i multisenterstudien fikk en fast dose på 0,15 mg/kg/dag. TRISENOX ble administrert intravenøst over 1 til 2 timer inntil benmargen var fri for leukemiceller, opptil maksimalt 60 dager. Pasienter med total remisjon mottok konsolideringsbehandling med 25 doser TRISENOX i tillegg, over en periode på 5 uker. Konsolideringsterapi startet etter 6 uker (område, 3–8 uker) etter induksjon i enkeltcenterstudien og 4 uker (område, 3–6 uker) i multisenterstudien. Fullstendig remisjon (CR) ble definert som fravær av synlige leukemiceller i benmargen og perifer restitusjon av blodplater og hvite blodlegemer.

Pasienter i enkeltcenterstudien hadde hatt tilbakefall etter 1–6 tidligere behandlingsregimer og 2 pasienter hadde hatt tilbakefall etter stamcelletransplantasjon. Pasienter i multisenterstudien hadde hatt tilbakefall etter 1–4 tidligere behandlingsregimer og 5 pasienter hadde tilbakefall etter stamcelletransplantasjon. Gjennomsnittsalderen i enkeltcenterstudien var 33 år (alderen varierte fra 9 til 75). Gjennomsnittsalderen i multisenterstudien var 40 år (fra 5 til 73).

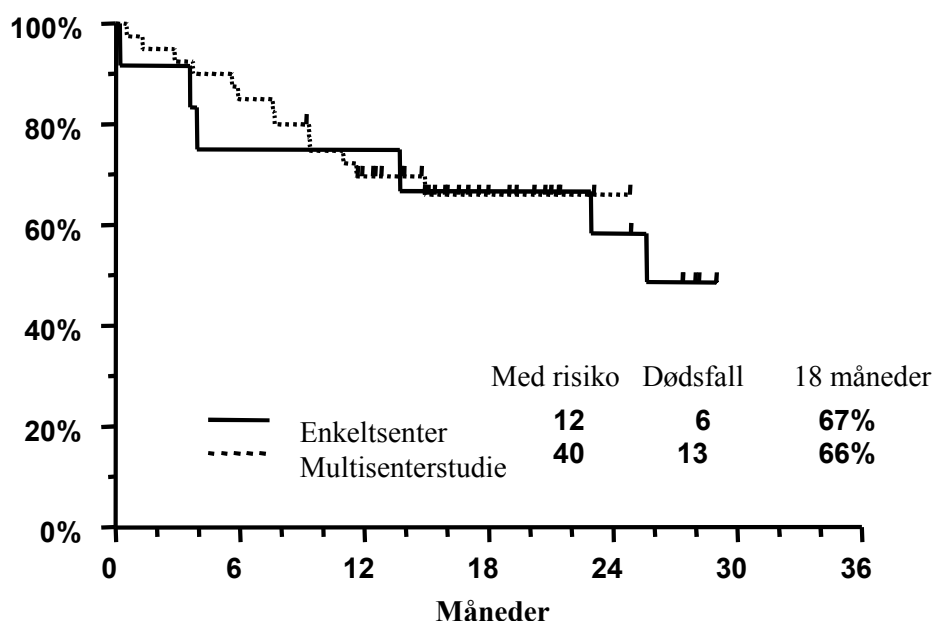
Resultatene er oppsummert i tabell 4 nedenfor.

Tabell 4

	Enkeltstudie n = 12	Multisenterstudie = 40
TRISENOX-dose, mg/kg/dag (median, område)	0,16 (0,06 – 0,20)	0,15
Fullstendig remisjon	11 (92 %)	34 (85 %)
Tid til benmargsremisjon (median)	32 dager	35 dager
Tid til CR (median)	54 dager	59 dager
Overlevelse i 18 måneder	67 %	66 %

Enkeltstudien inkluderte 2 pediatrike pasienter (< 18 år), der begge oppnådde CR. Multisenterstudien inkluderte 5 pediatrike pasienter (< 18 år), der 3 oppnådde CR. Ingen barn under 5 år ble behandlet.

Ved oppfølgingsbehandling etter konsolidering fikk 7 pasienter i enkeltstudien og 18 pasienter i multisenterstudien videre vedlikeholdsbehandling med TRISENOX. Tre pasienter fra enkeltstudien og 15 pasienter fra multisenterstudien fikk utført stamcelletransplantasjon etter å ha fullført behandling med TRISENOX. Kaplan-Meier median varighet for CR i enkeltstudien er 14 måneder og er ikke oppnådd for multisenterstudien. Ved siste oppfølging levde 6 av 12 pasienter i enkeltstudien med en median oppfølgingstid på 28 måneder (område på 25 til 29). I multisenterstudien levde 27 av 40 pasienter med median oppfølgingstid på 16 måneder (område 9 til 25). Kaplan-Meiers estimater for 18-måneders overlevelse for hver studie vises nedenfor.



Cytogenetisk bekreftelse på konvertering til en normal genotype og konvertering av PML/RAR α til normal detektert ved revers transkriptase - polymerase kjedereaksjon (RT-PCR) vises i tabell 5 nedenfor.

Cytogenetikk etter TRISENOX-behandling

Tabell 5

	Enkeltcenter pilotstudie N med CR = 11	Multisenterstudie N med CR = 34
Konvensjonell cytogenetikk [t(15;17)]		
Fraværende	8 (73 %)	31 (91 %)
Tilstede	1 (9 %)	0 %
Ikke evaluerbar	2 (18 %)	3 (9 %)
RT-PCR for PML/ RAR α		
Negativ	8 (73 %)	27 (79 %)
Positiv	3 (27 %)	4 (12 %)
Ikke evaluerbar	0	3 (9 %)

Respons ble sett på tvers av alle aldersgrupper som ble testet, fra 6 til 75 år. Responshastigheten var tilnærmet lik for begge kjønn. Det er ingen erfaring med virkningen av TRISENOX på den varianten av APL som inneholder t(11;17) og t(5;17) kromosomale translokasjoner.

Pediatrik populasjon

Erfaringen hos barn er begrenset. Av 7 pasienter under 18 år (5-16 år) behandlet med TRISENOX ved anbefalt dose på 0,15 mg/kg/dag oppnådde 5 pasienter fullstendig respons (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Når den uorganiske, lyofiliserte formen av arsenetrioksid anbringes i oppløsning, dannes omgående hydrolyseproduktet arsensyre (As^{III}). As^{III} er den farmakologisk aktive formen av arsenetrioksid.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet (V_d) til As^{III} er stort (> 400 l) og indikerer signifikant distribusjon til vev med ubetydelig proteinbinding. V_d er også vektavhengig og øker med økende kroppsvekt. Totalt arsen akkumuleres hovedsakelig i lever, nyre og hjerte og, i mindre grad, i lunge, hår og negler.

Biotransformasjon

Metabolisme av arsenetrioksid omfatter oksidasjon av arsensyre (As^{III}), den aktive formen av arsenetrioksid, til arsenikksyre (As^V), samt oksidativ metylering til monometylarsensyre (MMA^V) og dimetylarsensyre (DMA^V) via metyltransferaser, primært i lever. De pentavalente metabolittene, MMA^V og DMA^V , fremtrer langsomt i plasma (ca. 10–24 timer etter første administrasjon av arsenetrioksid), men akkumuleres mer ved gjentatt dosering enn As^{III} grunnet lengre halveringstid. Graden av akkumulering av disse metabolittene er avhengig av doseringsregimet. Omtrentlig akkumulering varierte fra 1,4 til 8 ganger etter gjentatt dosering sammenlignet med administrasjon av enkelt-doser. As^V foreligger i plasma kun i relativt små mengder.

In vitro-enzymatiske studier med humane levermikrosomer viste at arsenetrioksid ikke har noen hemmende virkning på substrater av sentrale cytochrom P450-enzymene som 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Stoffe som er substrater for disse P450-enzymene, forventes ikke å interagere med TRISENOX.

Eliminasjon

Omtrent 15 % av en administrert TRISENOX-dose utskilles i urin som uendret As^{III} . De metylerte metabolittene av As^{III} (MMA^V , DMA^V) utskilles hovedsakelig i urin. Plasmakonsentrasjonen av As^{III} faller fra maksimal plasmakonsentrasjon på en bifasisk måte med en gjennomsnittlig terminal eliminasjonshalveringstid på 10 til 14 timer. Totalclearance av As^{III} i enkeltdoseområdet 7-32 mg (administrert som 0,15 mg/kg) er 49 l/time og nyreclearance er 9 l/time. Clearance er ikke avhengig av individets vekt eller administrert dose i det undersøkte doseområdet. Gjennomsnittlig estimert terminal eliminasjonshalveringstid for metabolittene MMA^V og DMA^V er henholdsvis 32 timer og 70 timer.

Nedsatt nyrefunksjon

Plasmaclearance av As^{III} var ikke endret hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50–80 ml/min) eller moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-49 ml/min). Plasmaclearance av As^{III} hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 30 ml/min) var 40 % lavere sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Systemisk eksponering for MMA^V og DMA^V syntes å være større hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Kliniske følger av dette er ukjente, men det ble ikke registrert økt toksisitet.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetiske data fra pasienter med levercellekarsinom og lett til moderat nedsatt leverfunksjon indikerer at As^{III} eller As^V ikke akkumuleres etter infusjoner to ganger i uken. Det ble ikke observert noen klar trend i retning av økt systemisk eksponering for As^{III} , As^V , MMA^V eller DMA^V ved redusert leverfunksjon vurdert ved dosenormalisert (per mg dose) AUC.

Linearitet/ikke-linearitet

Systemisk eksponering (AUC) synes å være lineær i hele enkeltdoseområdet på 7 til 32 mg (administrert som 0,15 mg/kg). Fallet fra maksimal plasmakonsentrasjon av As^{III} foregår på en bifasisk måte og kjennetegnes ved en innledende rask distribusjonsfase etterfulgt av en langsommere terminal eliminasjonsfase. Etter administrasjon av 0,15 mg/kg daglig (n=6) eller to ganger i uken (n = 3), ble en omtrentlig 2 gangers akkumulering av As^{III} observert sammenlignet med en enkeltinfusjon. Denne akkumuleringen var litt høyere enn forventet ut fra enkeltdoseresultater.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Begrensede reproduksjonstoksiske studier av arsentriskid hos dyr tyder på embryotoksisitet og teratogenisitet (nevralrørsdefekter, anoftalmi og mikroftalmi) ved administrering av doser 1–10 ganger høyere enn anbefalt klinisk dose (mg/m^2). Det er ikke utført fertilitetsstudier med TRISENOX. Arsenforbindelser induserer kromosomavvik og morfologiske endringer i pattedyrceller *in vitro* og *in vivo*. Ingen formelle karsinogenisitetsstudier av arsentriskid er utført. Arsentriskid og andre uorganiske arsenforbindelser er imidlertid kjent for å være humane karsinogener.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumhydroksid
Saltsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

4 år.

Etter fortynning i intravenøse oppløsninger er TRISENOX kjemisk og fysisk stabilt i 24 timer ved 15 °C – 30 °C og 48 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Av mikrobiologiske hensyn må produktet brukes straks. Hvis det ikke brukes straks, er oppbevaringstid etter bruk og forholds før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C med mindre fortynning er funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I borsilikat-glassampulle som inneholder 10 ml konsentrat. Hver pakning inneholder 10 ampuller.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tilberedning av TRISENOX

Aseptisk teknikk må overholdes strengt ved all håndtering av TRISENOX, da det ikke er tilsatt noe konserveringsmiddel.

TRISENOX må fortynnes med 100 til 250 ml glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning umiddelbart etter at det er trukket opp fra ampullen. Det er kun til engangsbruk, og eventuelle ubrukte rester av hver ampulle må destrueres på riktig måte. Ikke oppbevar ubrukte rester til senere administrasjon.

TRISENOX må ikke blandes med eller administreres samtidig med andre legemidler i samme intravenøse slange.

TRISENOX må administreres intravenøst i løpet av 1–2 timer. Varigheten av infusjonen kan forlenges opptil 4 timer, hvis det observeres vasomotoriske reaksjoner. Et sentralt venekateter kreves ikke.

Den fortynnete oppløsningen skal være gjennomsiktig og fargeløs. Alle parenterale oppløsninger må kontrolleres visuelt for små partikler eller misfarging før bruk. Ikke bruk legemidlet hvis det foreligger fremmedlegemer.

Prosedyre for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel, gjenstander som kommer i kontakt med legemidlet samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/204/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 5. mars 2002

Dato for siste fornyelse: 5. mars 2007

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Almac Pharma Services Limited
Almac House
20 Seagoe Industrial Estate
Craigavon
BT63 5QD-UK
Storbritannia

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem,
Nederland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

TRISENOX 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
arsentrioksid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml TRISENOX inneholder 1 mg arsenetrioksid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Andre innholdstoffer:
natriumhydroksid
saltsyre
vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
10 ampuller på 10 ml (10 mg/10 ml)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk. Kun til éngangsbruk.
Må fortynnes før bruk. Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum: håndteres med forsiktighet.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato
Se pakningsvedlegget for å finne holdbarheten etter fortynning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/204/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

AMPULLE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

TRISENOX 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
arsentrioksid
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Kun til éngangsbruk. Må fortynnes – se pakningsvedlegget.

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 mg/10 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

TRISENOX 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning arsentrioksid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva TRISENOX er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker TRISENOX
3. Hvordan du bruker TRISENOX
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer TRISENOX
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva TRISENOX er og hva det brukes mot

TRISENOX brukes til voksne pasienter som nylig har fått diagnosen akutt promyelocytisk leukemi (APL) med lav til middels risiko. TRISENOX brukes også til voksne pasienter med APL som ikke har blitt bedre av annen behandling. APL er en type blodkreft, en sykdom der unormale hvite blodceller forekommer sammen med unormal blødning og blåmerker.

2. Hva du må vite før du bruker TRISENOX

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

TRISENOX gis under tilsyn av lege med erfaring i behandling av akutt leukemi.

Bruk ikke TRISENOX

Dersom du er allergisk overfor arsentrioksid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du bruker TRISENOX dersom

- du har nedsatt nyrefunksjon.
- du har leverproblemer.

Din lege vil ta følgende forsiktighetsregler:

- Ta blodprøver for å vite mengden av kalium, magnesium, kalsium og kreatinin i blodet før din første dose med TRISENOX.
- Du må også få tatt en måling av den elektriske spenningen i hjertet (elektrokardiogram – EKG) før din første dose.
- Blodprøver (kalium, kalsium, leverfunksjon) bør gjentas mens du får behandling med TRISENOX.
- I tillegg vil du få tatt EKG to ganger i uken.

- Dersom du har risiko for en type unormal hjerterytme (for eksempel torsade de pointes eller QTc-forlengelse), vil hjertet ditt bli overvåket kontinuerlig.
- Legen din kan overvåke helsen din under og etter behandling da arsentriskid, virkestoffet i TRISENOX, kan forårsake andre krefttyper. Du må fortelle om alle nye og uvanlige symptomer og forhold hver gang du treffer legen din.

Barn og ungdom

TRISENOX anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og TRISENOX

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Du skal særlig underrette legen din

- dersom du bruker noen legemidler som kan føre til en endring i hjerterytmen. Disse kan være bl.a.:
 - enkelte typer antiarytmika (legemidler som brukes for å korrigere uregelmessig puls, f.eks. kinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid)
 - legemidler for behandling av psykose (tap av kontakt med virkeligheten, f.eks. tioridazin)
 - legemidler mot depresjon (f.eks. amitriptylin)
 - enkelte typer legemidler for behandling av bakterieinfeksjoner (f.eks. erytromycin og sparfloksacin)
 - enkelte legemidler for behandling av allergi, slik som høysnue, som kalles antihistaminer (f.eks. terfenadin og astemizol)
 - enhver medisin som fører til redusert innhold av magnesium eller kalium i blodet (f.eks. amfotericin B)
 - cisaprid (medisin som brukes til å lindre enkelte mageproblemer).
 Virkningen av disse legemidlene på pulsen kan forverres med TRISENOX. Du må sørge for å fortelle legen om alle legemidlene du tar.
- dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler som kan påvirke leveren din. Hvis du ikke er sikker, vis legen boksen eller pakningen.

Inntak av TRISENOX sammen med mat og drikke

Det er ikke nødvendig å begrense mat eller drikke når du bruker TRISENOX.

Graviditet

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

TRISENOX kan skade fosteret når det brukes av gravide kvinner.

Hvis du kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon under behandling med TRISENOX.

Rådfør deg med lege dersom du er gravid eller blir gravid under behandling med TRISENOX.

Menn må også bruke sikker prevensjon under behandling med TRISENOX.

Amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Arsenforbindelsen TRISENOX går over i morsmelk.

Du skal ikke amme når du bruker TRISENOX, da TRISENOX kan skade barnet som ammes.

Kjøring og bruk av maskiner

TRISENOX forventes å ha ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Hvis du opplever ubehag eller hvis du føler deg uvel etter en injeksjon med TRISENOX, bør du vente til symptomene forsvinner før du kjører bil eller bruker maskiner.

TRISENOX inneholder natrium.

TRISENOX inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker TRISENOX

Behandlingens varighet og hyppighet

Pasienter som nylig har fått diagnosen akutt promyelocytisk leukemi

Legen gir deg TRISENOX én gang om dagen som en infusjon. I den første behandlingssyklusen kan du behandles hver dag i opptil maksimalt 60 dager, eller inntil legen fastslår at du har blitt bedre. Hvis du responderer positivt på TRISENOX, får du ytterligere 4 behandlingssykluser på 20 doser som gis 5 dager i uken (etterfulgt av 2 dagers opphold) i 4 uker, etterfulgt av 4 ukers opphold. Legen avgjør nøyaktig hvor lenge du må fortsette behandling med TRISENOX.

Pasienter med akutt promyelocytisk leukemi som ikke har blitt bedre av andre behandlinger

Legen gir deg TRISENOX én gang om dagen som en infusjon. I den første behandlingssyklusen kan du behandles hver dag i opptil maksimalt 50 dager, eller inntil legen fastslår at du har blitt bedre. Hvis du responderer positivt på TRISENOX, får du en ny behandlingssyklus på 25 doser som gis 5 dager i uken (etterfulgt av 2 dagers opphold) i 5 uker. Legen avgjør nøyaktig hvor lenge du må fortsette behandling med TRISENOX.

Hvordan behandlingen gis

TRISENOX må fortynnes med en oppløsning som inneholder glukose eller en oppløsning som inneholder natriumklorid.

TRISENOX gis vanligvis av en lege eller sykepleier. Den gis i form av drypp (infusjon) i en vene i løpet av 1–2 timer. Infusjonen kan vare lenger hvis det oppstår bivirkninger som rød hud og svimmelhet.

TRISENOX må ikke blandes med eller injiseres gjennom samme slange som andre legemidler.

Hvis du blir gittfor mye av TRISENOX

Du kan oppleve kramper, muskelsvakhet og forvirring. Hvis dette skjer, må behandling med TRISENOX opphøre umiddelbart og legen vil behandle arsenikkoverdosen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege eller sykepleier umiddelbart dersom du merker følgende bivirkninger, da de kan være tegn på en alvorlig tilstand som kalles “differensieringssyndrom”, som kan være dødelig:

- pustevansker
- hoste
- brystmerter
- feber

Kontakt lege eller sykepleier umiddelbart dersom du merker én eller flere av følgende bivirkninger, da de kan være tegn på allergisk reaksjon:

- pustevansker
- feber
- plutselig vektøkning
- vannretensjon
- besvimelse

- hjertebank (sterke hjerteslag som du kan føle i brystet)

Når du behandles med TRISENOX, kan du oppleve noen av følgende reaksjoner:

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- tretthet (fatigue), smerter, feber, hodepine
- kvalme, oppkast, diaré
- svimmelhet, muskelsmerter, nummenhet eller prikking
- utslett eller kløe
- økt blodsukker, ødem (hevelse på grunn av for mye væske)
- kortpustethet, rask hjerterytme, unormal EKG-hjertemåling
- redusert konsentrasjon av kalium eller magnesium i blodet, unormale leverfunksjonstester, inkludert overskudd av bilirubin eller gammaglutamyltransferase i blodet

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- redusert antall blodceller (blodplater, røde og/eller hvite blodceller), økt antall hvite blodceller,
- frysninger, vektøkning
- feber på grunn av infeksjon og lave nivåer av hvite blodceller, helvetesild
- brystmerter, blødning i lungen, hypoksi (lavt oksygenivå), ansamling av væske rundt hjertet eller lungen, lavt blodtrykk, unormal hjerterytme
- anfall, ledd- eller bensmerter, inflammasjon i blodkarene
- økt konsentrasjon av natrium eller magnesium, ketoner i blodet og urinen (ketoacidose), unormale nyrefunksjonstester, nyresvikt
- magesmerter (abdominale)
- rødflekkete hud, hovent ansikt, uklart syn

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- lungeinfeksjon, blodinfeksjon
- inflammasjon i lungene som fører til brystmerter og kortpustethet, hjertesvikt
- dehydrering, forvirring

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer TRISENOX

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ampulleetiketten og esken.

Skal ikke fryses.

Hvis ikke legemidlet brukes umiddelbart etter fortynning, er oppbevaringstid etter åpning og oppbevaringsforhold før bruk legens ansvar og vil normalt ikke være mer enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted i et sterilt miljø.

Dette legemidlet skal ikke brukes hvis du oppdager fremmede partikler eller hvis oppløsningen er misfarget.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av TRISENOX

- Virkestoff er arsenetrioksid, 1 mg/ml.
- Andre innholdsstoffer er natriumhydroksid, saltsyre og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan TRISENOX ser ut og innholdet i pakningen

- TRISENOX er et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. TRISENOX kommer i glassampuller som en konsentrert, steril, klar, fargeløs, vandig løsning som blir tilberedt og fortynnet på sykehuset, og injisert direkte i en blodåre. Hver eske inneholder 10 glassampuller til engangsbruk. Hver ampulle inneholder 10 mg arsenetrioksid.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Nederland

Tilvirker:

Almac Pharma Services Limited, Almac House, 20 Seagoe Industrial Estate, Craigavon, BT63 5QD, Storbritannia

Teva Pharmaceuticals Europe B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Nederland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

ASEPTISK TEKNIKK MÅ OVERHOLDES STRENGT VED ALL HÅNDTERING AV TRISENOX, DA DET IKKE ER TILSATT NOEN KONSERVERINGSMIDLER.

Fortynning av TRISENOX

TRISENOX må fortynnes før administrasjon.

Personalet skal være opplært til å håndtere og fortynne arsenetrioksid, og må bruke egnet beskyttende kledning.

Åpning av ampullen: Hold TRISENOX-ampullen med den fargede spissen vendt opp og foran deg. Rist eller bank på ampullen for at eventuell væske i ampullehalsen skal renne ned i selve ampullen. Trykk så med tommelen på det fargede punktet og brekk ampullen ved å holde fast på selve ampullen med den andre hånden.

Fortynning: Sett sprøytenålen forsiktig i ampullen og trekk opp hele innholdet. TRISENOX må deretter fortynnes umiddelbart med 100 til 250 ml glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Ubrukte rester av hver ampulle må destrueres på riktig måte. Ikke oppbevar ubrukte rester til senere administrasjon.

Bruk av TRISENOX

Kun til engangsbruk. TRISENOX må ikke blandes med eller brukes i samme slange som andre legemidler.

TRISENOX må gis intravenøst over 1–2 timer. Infusjonens varighet kan forlenges opptil 4 timer hvis vasomotoriske reaksjoner observeres. Det er ikke nødvendig med sentralt venekateter.

Den fortynnede oppløsningen må være klar og fargeløs. Alle parenterale oppløsninger må kontrolleres visuelt for små partikler og misfarging før administrasjon. Bruk ikke legemidlet hvis det finnes fremmedlegemer i det.

Etter fortynning i intravenøse oppløsninger er TRISENOX kjemisk og fysisk stabil i 24 timer ved 15-30 °C og 48 timer ved kjøleskaptemperaturer (2–8 °C). Av mikrobiologiske hensyn må produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes straks, er oppbevaringstider etter åpning og oppbevaringsforhold før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være mer enn 24 timer ved 2–8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Prosedyre for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel, gjenstander som kommer i kontakt med legemidlet samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.