

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TRISENOX 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml TRISENOX innehåller 1 mg arseniktrioxid

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
Steril, klar och färglös vattenlösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

TRISENOX är avsett för induktion av remission och konsolidering hos vuxna patienter med:

- Nydiagnosticerad akut promyeloisk leukemi (APL) med låg till intermediär risk (antal vita blodkroppar $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) i kombination med all-*trans*-retinoidsyra (ATRA)
- Recidiverande/behandlingsresistent akut promyeloisk leukemi (APL). (Tidigare behandling ska ha innefattat en retinoid samt kemoterapi)

som karakteriseras av en t(15;17) translokation och/eller förekomst av genen Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid-Receptor-alpha (PML/RAR-alfa).

Responsfrekvensen för andra subtyper av akut myeloisk leukemi på arseniktrioxid har inte undersökts.

4.2 Dosering och administreringsätt

TRISENOX ska ges under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av akut leukemi. De speciella övervakningsprocedurer som beskrivs i avsnitt 4.4 måste följas.

Dosering

Samma dos rekommenderas för vuxna och äldre.

Nydiagnosticerad akut promyeloisk leukemi (APL) med låg till intermediär risk

Induktionsbehandlingsschema

TRISENOX ska ges intravenöst med en dos av 0,15 mg/kg/dag som ges dagligen tills fullständig remission uppnåtts. Om fullständig remission inte har inträffat vid dag 60 måste doseringen avbrytas.

Konsolideringsschema

TRISENOX ska ges intravenöst med en dos av 0,15 mg/kg/dag 5 dagar per vecka. Behandlingen ska ges i 4 veckor, följt av 4 veckors uppehåll, i sammanlagt 4 cykler.

Recidiverande/behandlingsresistent akut promyeloisk leukemi (APL)

Induktionsbehandlingsschema

TRISENOX ska ges intravenöst med en fast dos av 0,15 mg/kg/dag som ges dagligen tills fullständig remission uppnåtts (mindre än 5 % blastförekomst i cellulär benmärg och inga tecken på leukemiceller). Om fullständig remission inte har inträffat vid dag 50, måste doseringen avbrytas.

Konsolideringsschema

Konsolideringsbehandling ska påbörjas 3 till 4 veckor efter avslutad induktionsterapi. TRISENOX ska ges intravenöst med en dos av 0,15 mg/kg/dag med totalt 25 doser som ges 5 dagar per vecka, följt av 2 dagars uppehåll. Detta upprepas under 5 veckor.

Dosförsening, modifiering och reinitiering

Behandlingen med TRISENOX måste tillfälligt avbrytas innan det planerade slutet på terapin så snart en toxicitetsgrad på 3 eller högre enligt de allmänna toxicitetskriterierna från National Cancer Institute observeras och bedöms kunna relateras till TRISENOX-behandlingen. Patienter som får reaktioner som bedöms vara TRISENOX-relaterade får endast återuppta behandlingen efter det att den toxiska episoden upphört eller efter återgång till baslinjestatus av den abnormalitet som orsakade avbrottet. I sådana fall ska behandlingen återupptas med 50 % av den tidigare dagsdosen. Om den toxiska episoden inte återkommer inom 7 dagar efter det att behandlingen med reducerad dos återupptagits, kan den dagliga dosen trappas upp till 100 % av ursprungsdosen. Patienter som får återkommande toxicitet ska undantas från behandlingen.

Se avsnitt 4.4 för EKG-, elektrolytavvikelser och levertoxicitet.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt leverfunktion

Eftersom data från behandling av patienter med olika typer av nedsatt leverfunktion inte finns tillgängligt, och levertoxiska effekter kan inträffa under behandling med TRISENOX rekommenderas försiktighet vid användning av TRISENOX hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom data från behandling av patienter med olika typer av nedsatt njurfunktion inte finns tillgängligt rekommenderas försiktighet vid användning av TRISENOX hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för TRISENOX för barn upp till 17 års ålder har inte fastställts. Tillgänglig information för barn i åldrarna 5 till 16 år finns i avsnitt 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas. Inga data finns tillgängliga för barn under 5 år.

Administreringssätt

TRISENOX ska ges intravenöst under 1-2 timmar. Infusionstiden kan förlängas till upp till 4 timmar om vasomotoriska reaktioner iaktas. En central venkateter krävs ej. Patienterna måste läggas in vid behandlingens början på grund av sjukdomssymptomen och för att tillförsäkra adekvat övervakning.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Kliniskt instabila patienter med akut promyeloisk leukemi (APL) är av högrisktyp och erfordrar en tätare monitorering av elektrolyt och glykeminivåer samt tätare hematologiska, hepatiska, renala och koagulationsparametertester.

Leukocytaktiveringssyndrom (APL-differentieringssyndrom)

27 % av de patienter med recidiverande/behandlingsresistent APL som behandlats med arseniktrioxid har visat symtom på ett syndrom som kallas vitamin A-syra-APL (RA-APL) eller APL-differentieringssyndrom, vilket karakteriseras av feber, dyspné, ökad vikt, lunginfiltrat och pleurala eller perikardiella utgjutningar, med eller utan leukocytos. Syndromet kan vara dödligt. Hos nydiagnosticerade APL-patienter som behandlats med arseniktrioxid och all-*trans*-retinoidsyra (ATRA) observerades APL-differentieringssyndrom hos 19 %, inklusive 5 allvarliga fall. Vid första tecken som kan tyda på syndromet (feber av oklar orsak, dyspné och/eller ökad vikt, onormala bröstauskultatoriska resultat eller radiografiska avvikelser) måste behandlingen med TRISENOX tillfälligt avbrytas och högdossteroider (dexametason 10 mg intravenöst två gånger per dag) ges omgående, oavsett leukocytantal, och fortsätta i minst 3 dagar eller längre tills tecken och symtom försvagats. Om det är kliniskt berättigat krävs/rekommenderas även samtidig behandling med diuretika. För flertalet patienter krävs inte att TRISENOX-terapi avbryts permanent vid behandling av APL-differentieringssyndrom. Så snart tecknen och symtomen har avklingat kan behandling med TRISENOX återupptas med 50 % av tidigare dos under de första 7 dagarna. Om den tidigare toxiciteten inte förvärras kan TRISENOX därefter återupptas med full dos. Om symtomen återkommer ska TRISENOX minskas till tidigare dosering. För att förhindra att APL-differentieringssyndrom utvecklas under induktionsbehandlingen kan prednison (0,5 mg/kg kroppsvikt per dag under hela induktionsbehandlingen) administreras från dag 1 av TRISENOX-behandlingen till slutet av induktionsfasen hos APL-patienter. Det rekommenderas att man avstår från att lägga till kemoterapi till steroidbehandlingen eftersom det saknas erfarenheter av administrering av både steroider och kemoterapi under behandling av leukocytaktiveringssyndromet orsakat av TRISENOX. Erfarenhet efter godkännandet för försäljning tyder på att liknande syndrom kan förekomma hos patienter med andra typer av malignitet. Övervakning och behandling av dessa patienter bör ske enligt beskrivningen ovan.

Elektrokardiogram (EKG)-avvikelser

Arseniktrioxid kan ge upphov till förlängt QT-intervall och totalt atrioventrikulärt block. Förlängt QT-intervall kan leda till en ventrikulär arytmi av typ torsade de pointes, som kan vara dödlig. Tidigare behandling med antracykliner kan öka risken för QT-förlängning. Risken för torsade de pointes är relaterad till omfattningen av QT-förlängning, samtidig administrering av läkemedel som förlänger QT-intervallet (till exempel antiarytmika klass Ia och III (t.ex. kinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid), antipsykotika (t.ex. tioridazin), antidepressiva medel (t.ex. amitriptylin), vissa makrolider (t.ex. erytromycin), vissa antihistaminer (t.ex. terfenadin och astemizol), vissa kinolonantibiotika (t.ex. sparfloracin) och andra enskilda läkemedel som man vet ökar QT-intervallet (t.ex. cisaprid)), tidigare torsade de pointes, befintlig förlängning av QT-intervallet, hjärtinsufficiens, administrering av diuretika som minskar utsöndringen av kalium, amfotericin B eller andra tillstånd som leder till hypokalemi eller hypomagnesemi. I kliniska prövningar av recidiverande/behandlingsresistent tillstånd fick 40 % av de patienter som behandlades med TRISENOX minst en QT-korrigerad (QTc) intervallförlängning större än 500 msek. Förlängning av QTc observerades mellan 1 och 5 veckor efter infusion av TRISENOX och återgick sedan till baslinjen 8 veckor efter infusion av TRISENOX. En patient (som behandlades samtidigt med flera läkemedel, däribland amfotericin B) hade asymptotisk torsade de pointes under induktionsterapi med arseniktrioxid för återkommande APL. Hos nydiagnosticerade APL-patienter uppvisade 15,6 % av de som behandlades med arseniktrioxid i kombination med ATRA QTc-förlängning (se avsnitt 4.8). Hos en nydiagnosticerad patient avbröts induktionsbehandlingen på grund av allvarlig förlängning av QTc-intervallet och elektrolytavvikelser dag 3 av induktionsbehandlingen.

Rekommendationer för EKG- och elektrolytmonitorering

Innan terapi med TRISENOX påbörjas krävs ett 12-avlednings EKG och bedömning av serumelektrolyter (kalium, kalcium och magnesium) samt kreatinin. Preexisterande elektrolytavvikelser ska korrigeras och dessutom ska, om möjligt, behandling med läkemedel som är kända för att ge ett förlängt QT-intervall avbrytas. Patienter med riskfaktorer för QTc-förlängning eller

riskfaktorer för torsade de pointes ska monitoreras med konstant hjärtövervakning (EKG). För QTc större än 500 msec måste korrigerande åtgärder fullföljas och QTc bedömas på nytt med serie-EKG och om möjligt kan råd från en specialist sökas innan man överväger att använda TRISENOX. Vid terapi med TRISENOX ska alltid kaliumkoncentrationer hållas högre än 4 mEq/l och magnesiumkoncentrationer hållas högre än 1,8 mg/dl. Patienter som uppnår ett absolut QT-intervallvärde > 500 msec ska bedömas på nytt och omedelbara åtgärder ska vidtas för att korrigera påföljande riskfaktorer, om sådana finns, medan risken/nyttan med att fortsätta eller avsluta TRISENOX-terapi ska bedömas. Om QT-intervallet förblir > 500 msec efter intervention, ska telemetri beaktas och risken/nyttan av att fortsätta jämfört med att avbryta TRISENOX-terapi ska beaktas. Om syncope, eller snabba eller oregelbundna hjärtslag utvecklas måste patienten läggas in för konstant övervakning, serumelektrolyter ska bedömas och dessutom ska TRISENOX-terapi tillfälligt avbrytas tills QTc-intervallet går ner under 460 msec, elektrolytabnormaliteten korrigerats, och syncope och oregelbundna hjärtslag upphört. Efter återhämtning ska behandlingen återupptas med 50 % av den tidigare dagliga dosen. Om QTc-förlängningen återkommer inom 7 dagar efter det att behandlingen med reducerad dos återupptagits, kan behandling med TRISENOX återupptas med 0,11 mg/kg kroppsvikt per dag under en andra vecka. Den dagliga dosen kan trappas upp till 100 % av ursprungsdosen om ingen förlängning uppstår. Det finns inga data om arseniktrioxids effekt på QTc-intervallet under infusionen. Elektrokardiogram ska tas två gånger i veckan, oftare för kliniskt instabila patienter, under induktion och konsolidation.

Levertoxicitet (grad 3 eller högre)

Hos nydiagnosticerade patienter med APL med låg till intermediär risk utvecklade 63,2 % levertoxiska effekter av grad 3 eller 4 under induktions- eller konsolideringsbehandling med arseniktrioxid i kombination med ATRA (se avsnitt 4.8). Dessa toxiska effekter återgick emellertid vid tillfälligt utsättande av antingen arseniktrioxid, ATRA eller båda. Behandlingen med TRISENOX måste avbrytas före det planerade behandlingsavslutet så snart levertoxicitet av grad 3 eller högre enligt de allmänna toxicitetskriterierna från National Cancer Institute observeras. Så snart bilirubin och/eller SGOT och/eller alkaliskt fosfat har minskat till under 4 gånger den normala övre nivån ska behandling med TRISENOX återupptas med 50 % av den tidigare dosen under de första 7 dagarna. Om inte tidigare toxicitet förvärras ska TRISENOX därefter återupptas med full dosering. Om levertoxiciteten återkommer måste TRISENOX sättas ut permanent.

Dosförsening och modifiering

Behandlingen med TRISENOX måste avbrytas tillfälligt före det planerade slutet på terapin så snart en toxicitetsgrad på 3 eller högre enligt de allmänna toxicitetskriterierna från National Cancer Institute observeras och bedöms kunna relateras till TRISENOX-behandlingen (se avsnitt 4.2).

Laboratorietester

Patientens elektrolyt- och glykeminivåer, liksom hematologiska, hepatiska, renala och koaguleringsparametertester ska kontrolleras minst två gånger per vecka och oftare för kliniskt instabila patienter under induktionsfasen och minst en gång per vecka under konsolideringsfasen.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom data från behandling av patienter med olika typer av nedsatt njurfunktion inte finns tillgängligt rekommenderas försiktighet vid användning av TRISENOX till patienter med nedsatt njurfunktion. Erfarenhet från patienter med svårt nedsatt njurfunktion är otillräcklig för att avgöra om en dosjustering behövs.

Användning av TRISENOX till patienter med dialys har inte studerats.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Eftersom data från behandling av patienter med olika typer av nedsatt leverfunktion inte finns tillgängligt, och levertoxiska effekter kan inträffa under behandling med arseniktrioxid rekommenderas försiktighet vid användning av TRISENOX hos patienter med nedsatt leverfunktion. (se avsnitt 4.4 om levertoxicitet samt avsnitt 4.8). Erfarenhet från patienter med svår nedsatt leverfunktion är otillräcklig för att avgöra om en dosjustering behövs.

Äldre

Det finns få kliniska data beträffande användning av TRISENOX på äldre människor. Försiktighet bör iaktas med dessa patienter.

Hyperleukocytos

Behandling med arseniktrioxid har associerats med utveckling av hyperleukocytos ($\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) hos vissa patienter med recidiverande/behandlingsresistent APL. Något samband mellan baslinjeantalet av vita blodkroppar (VB) och utveckling av hyperleukocytos verkade inte föreligga och inte heller kunde någon korrelation mellan antalet VB vid början av behandlingen och toppantalet av VB ses.

Hyperleukocytos behandlades aldrig med ytterligare kemoterapi och försvann vid fortsatt behandling med TRISENOX. Antalet VB under konsolidering var inte lika högt som under induktionsbehandlingen och var $<10 \times 10^3/\mu\text{l}$, utom hos en patient vars antal VB var $22 \times 10^3/\mu\text{l}$ under konsolidering. Tjugo patienter med recidiverande/behandlingsresistent APL (50 %) fick leukocytos. Hos alla dessa patienter höll dock antalet VB på att minska eller hade normaliserats vid tiden för benmärgsremission och cytotoxisk kemoterapi eller leukoferes krävdes inte. Hos nydiagnosticerade patienter med APL med låg till intermediär risk utvecklades leukocytos under induktionsbehandlingen hos 35 av 74 (47 %) av patienterna (se avsnitt 4.8). Samtliga fall gick emellertid att hantera framgångsrikt med hydroxiureabehandling.

Till nydiagnosticerade patienter och patienter med recidiverande/behandlingsresistent APL som utvecklade bestående leukocytos efter insatt behandling ska hydroxiurea administreras. Hydroxiurea ska fortsätta att ges med given dos för att bibehålla antalet vita blodkroppar $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ och därefter gradvis trappas ned.

Tabell 1 Rekommendation för insättande av hydroxiurea

Vita blodkroppar (WBC)	Hydroxiurea
10–50 $\times 10^3/\mu\text{l}$	500 mg fyra gånger dagligen
$>50 \times 10^3/\mu\text{l}$	1 000 mg fyra gånger dagligen

Utveckling av andra primära maligniteter

Det aktiva innehållsämnet i TRISENOX, arseniktrioxid, är karcinogent för människor. Övervaka patienterna för utveckling av andra primära maligniteter.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella bedömningar har gjorts av farmakokinetiska interaktioner mellan TRISENOX och andra terapeutiska läkemedel.

Läkemedel som är kända för att orsaka förlängt QT/QTc-intervall, hypokalemi eller hypomagnesemi

Man förväntar sig QT/QTc-förlängning vid behandling med arseniktrioxid och dessutom har torsade de pointes och fullständigt hjärtblock rapporterats. Patienter som ges eller har givits läkemedel som är kända för att orsaka hypokalemi eller hypomagnesemi, t.ex. diuretikum eller amfotericin B kan ha högre risk för torsade de pointes. Försiktighet tillråds när TRISENOX ges samtidigt med andra läkemedel som är kända att orsaka QT/QTc intervallförlängning, t.ex. makrolid antibiotika, antipsykotika - tioridazin eller medel som är kända att orsaka hypokalemi eller hypomagnesemi. Ytterligare information om läkemedel som förlänger QT finns i avsnitt 4.4.

Läkemedel som är kända för att orsaka levertoxiska effekter

Levertoxiska effekter kan förekomma under behandling med arseniktrioxid. Försiktighet rekommenderas när TRISENOX administreras tillsammans med andra läkemedel som är kända för att orsaka levertoxiska effekter (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Andra läkemedel mot leukemi

TRISENOX inverkan på andra leukemiläkemedel är inte känd.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Födelsekontroll hos män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder och män ska använda effektiv preventivmetod under behandling med TRISENOX.

Graviditet

Arseniktrioxid har visat sig vara embryotoxiskt och teratogent i djurstudier (se avsnitt 5.3). Det finns inga studier på gravida kvinnor vad gäller användningen av TRISENOX. Om läkemedlet används under graviditet eller om patienten blir gravid under behandlingen ska patienten informeras om risken för skador på fostret.

Amning

Arsenik utsöndras i bröstmjölk. På grund av risken för allvarliga biverkningar av TRISENOX hos barn som ammas, måste amningen avbrytas före och under administrering.

Fertilitet

Inga kliniska eller prekliniska fertilitetsstudier har genomförts med TRISENOX.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

TRISENOX har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Besläktade biverkningar av CTC, grad 3 och 4 inträffade hos 37 % av patienterna med recidiverande/behandlingsresistent APL i kliniska studier. De vanligaste rapporterade reaktionerna var hyperglykemi, hypokalemi, neutropeni och ökad alaninaminotransferas (ALAT). Leukocytos inträffade hos 50 % av patienterna med recidiverande/behandlingsresistent APL baserat på hematologiska utvärderingar.

Allvarliga biverkningar var vanliga (1-10 %) men inte oväntade i den recidiverande/behandlingsresistenta gruppen. De allvarliga biverkningar som tillskrevs arseniktrioxid omfattade APL-differentieringssyndrom (3), leukocytos (3), förlängt QT-intervall (4, 1 med torsade de pointes), förmaksflimmer (1), hyperglykemi (2) och ett antal olika allvarliga biverkningar associerade med hemorragier, infektioner, smärta, diarré och illamående.

Generellt sett hade biverkningar som uppstod vid behandlingen en tendens att minska med tiden, hos recidiverande/behandlingsresistenta APL-patienter möjligen på grund av förbättring av den underliggande sjukdomsprocessen. Patienterna hade en tendens att tolerera konsolidering och underhållsbehandling med mindre toxicitet än vid induktionsbehandling. Detta beror sannolikt på en samverkan av biverkningar som inträffade under en okontrollerad sjukdomsprocess i de tidiga skedena av behandlingen och på de många andra läkemedel som användes för att kontrollera symptom och morbiditet.

I en multicenterprövning fas 3 av icke-inferioritet som jämförde all-*trans*-retinsyra (ATRA) plus kemoterapi med ATRA plus arseniktrioxid hos nydiagnosticerade APL-patienter med låg till måttlig risk (studie APL0406, se även avsnitt 5.1) observerades allvarliga biverkningar, bland annat levertoxicitet, trombocytopeni, neutropeni och QTc-förlängning hos patienter som behandlades med arseniktrioxid.

Lista över biverkningar i tabellform

Följande biverkningar har rapporterats i studien APL0406 hos nydiagnosticerade patienter samt i kliniska studier och/eller erfarenhet efter godkännande för försäljning hos patienter med recidiverande/refraktär APL. Biverkningar listas i tabell 2 nedan som MedDRA:s rekommenderade termer efter systemorganklass och frekvenser som observerats under kliniska prövningar med TRISENOX omfattande 52 patienter med behandlingsresistent/recidiverande APL. Frekvenserna definieras som: (mycket vanliga $\geq 1/10$), (vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$), (mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2

	Alla grader	Grader ≥ 3
Infektioner och infestationer		
Herpes zoster	Vanliga	Ingen känd frekvens
Sepsis	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Lunginflammation	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		
Neutropeni med feber	Vanliga	Vanliga
Leukocytos	Vanliga	Vanliga
Neutropeni	Vanliga	Vanliga
Pancytopeni	Vanliga	Vanliga
Trombocytopeni	Vanliga	Vanliga
Anemi	Vanliga	Ingen känd frekvens
Leukopeni	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Lymfopeni	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition		
Hyperglykemi	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypokalemi	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypomagnesemi	Mycket vanliga	Vanliga
Hypernatremi	Vanliga	Vanliga
Ketoacidosis	Vanliga	Vanliga
Hypermagnesemi	Vanliga	Ingen känd frekvens
Dehydrering	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Vätskeretention	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar		
Förvirring	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet		
Parestesi	Mycket vanliga	Vanliga
Yrsel	Mycket vanliga	Ingen känd frekvens
Huvudvärk	Mycket vanliga	Ingen känd frekvens
Kramper	Vanliga	Ingen känd frekvens
Ögon		
Suddig syn	Vanliga	Ingen känd frekvens
Hjärtat		
Takykardi	Mycket vanliga	Vanliga
Hjärtsäcksutgjutning	Vanliga	Vanliga
Ventrikulär extrasystole	Vanliga	Ingen känd frekvens
Hjärtsvikt	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Ventrikulär takykardi	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Blodkärl		
Vaskulit	Vanliga	Vanliga
Hypotoni	Vanliga	Ingen känd frekvens

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
Differentieringssyndrom	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Dyspné	Mycket vanliga	Vanliga
Hypoxi	Vanliga	Vanliga
Pleurautgjutning	Vanliga	Vanliga
Pleuritisk smärta	Vanliga	Vanliga
Pulmonär alveolär blödning	Vanliga	Vanliga
Pneumonit	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen		
Diarré	Mycket vanliga	Vanliga
Kräkningar	Mycket vanliga	Ingen känd frekvens
Illamående	Mycket vanliga	Ingen känd frekvens
Buksmärta	Vanliga	Vanliga
Hud och subkutan vävnad		
Pruritus	Mycket vanliga	Ingen känd frekvens
Hudutslag	Mycket vanliga	Ingen känd frekvens
Erytem	Vanliga	Vanliga
Ansiktsödem	Vanliga	Ingen känd frekvens
Muskoskeletala systemet och bindväv		
Myalgi	Mycket vanliga	Vanliga
Artralgi	Vanliga	Vanliga
Smärta i benvävnad	Vanliga	Vanliga
Njuror och urinvägar		
Njursvikt	Vanliga	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Pyrexia	Mycket vanliga	Vanliga
Värk	Mycket vanliga	Vanliga
Trötthet	Mycket vanliga	Ingen känd frekvens
Ödem	Mycket vanliga	Ingen känd frekvens
Bröstsmärta	Vanliga	Vanliga
Frossa	Vanliga	Ingen känd frekvens
Undersökningar		
Alaninaminotransferas ökat	Mycket vanliga	Vanliga
Aspartataminotransferas ökat	Mycket vanliga	Vanliga
Elektrokardiogram QT förlängd	Mycket vanliga	Vanliga
Hyperbilirubinemi	Vanliga	Vanliga
Ökad blodkreatinin	Vanliga	Ingen känd frekvens
Ökad vikt	Vanliga	Ingen känd frekvens
Förhöjt gammaglutamyltransferas*	Ingen känd frekvens*	Ingen känd frekvens*

*I CALGB-studien C9710 rapporterades 2 fall av förhöjt GGT av grad ≥ 3 utav de 200 patienter som fick TRISENOX under konsolideringscykler (cykel 1 och cykel 2) jämfört med inga i kontrollgruppen.

Beskrivning av valda biverkningar

Differentieringssyndrom

Under behandling med TRISENOX hade 14 av de 52 patienterna i APL-studierna i den recidiverande gruppen ett eller flera APL differentieringssyndrom kännetecknade av feber, dyspné, viktuppgång, lunginfiltrat och pleurala eller perikardiella utgjutningar med eller utan leukocytos (se avsnitt 4.4). Tjugosju patienter hade leukocytos ($VB \geq 10 \times 10^3/\mu l$) under induktion och 4 av dessa hade värden över 100 000/ μl . Baslinjeantalet vita blodceller korrelerade inte med utvecklingen av leukocytos och antalet VB under konsolideringsterapi var inte lika högt som under induktionsfasen. I dessa studier behandlades inte leukocytos med kemoterapi. Läkemedel som används för att sänka antalet vita blodceller förvärrar ofta toxicitet associerad med leukocytos och ingen standardmetod har visat sig

vara verkningsfull. En patient som behandlades i en separat studie dog av cerebral infarkt på grund av leukocytos, efter behandling med kemoterapiläkemedel för att sänka antalet VB. Observation rekommenderas, men intervention behövs endast i enstaka fall.

Dödlighet beroende på hemorragi associerad med disseminerad intravaskulär koagulering (DIC) var mycket vanlig (> 10 %) i den recidiverande gruppen i de centrala studierna, vilket är förenligt med den tidiga dödlighet som rapporterats i litteraturen.

Hos nydiagnosticerade patienter med APL med låg till måttlig risk observerades differentieringssyndrom hos 19 %, inklusive 5 allvarliga fall.

Efter godkännandet för försäljning har ett differentieringssyndrom, liknande retinoidsyrasyndrom, också rapporterats vid behandling med TRISENOX av andra maligniteter än APL.

QT-intervallförlängning

Arsenik trioxid kan orsaka QT-intervallförlängning (se avsnitt 4.4). QT-förlängning kan orsaka ventrikulär arytmi av typen torsade de pointes, vilken kan vara dödlig. Risken för torsade de pointes är associerad med graden av QT-förlängning, påföljande administration av läkemedel som ger förlängd QT, torsade de pointes som inträffat tidigare, redan existerande QT-intervallförlängning, kronisk hjärtinsufficiens, administrering av kaliumsparande diuretikum eller andra tillstånd som resulterar i hypokalemi eller hypomagnesemi. En patient (som behandlades samtidigt med flera läkemedel, däribland amfotericin) hade en asymptomatisk episod av torsade de pointes under induktionsterapi med arseniktrioxid för återfall av APL. Hon gick vidare till konsolidering utan ytterligare tecken på QT-förlängning.

Hos nydiagnosticerade patienter med APL med låg till måttlig risk observerades QTc-förlängning hos 15,6 %. Hos en patient avbröts induktionsbehandlingen på grund av allvarlig förlängning av QTc-intervallet och elektrolytavvikelser dag 3.

Perifer neuropati

Perifer neuropati, kännetecknad av parestesi/dysestesi, är en vanlig och välkänd verkan av arsenik i miljön. Endast 2 patienter med recidiverande/behandlingsresistent APL avbröt behandlingen tidigt på grund av denna biverkning och en fortsatte få ytterligare TRISENOX under ett påföljande protokoll. Fyrtiofyra procent av patienterna med recidiverande/behandlingsresistent APL fick symptom som kunde associeras med neuropati. De flesta var lindriga till medelsvåra och var reversibla när behandlingen med TRISENOX hade stoppats.

Levertoxicitet (grad 3-4)

Hos nydiagnosticerade patienter med APL med låg till intermediär risk utvecklade 63,2 % levertoxiska effekter av grad 3 eller 4 under induktions- eller konsolideringsbehandling med TRISENOX i kombination med ATRA. De toxiska effekterna avklingade emellertid vid tillfälligt utsättande av antingen TRISENOX, ATRA eller båda (se avsnitt 4.4).

Hematologisk och gastrointestinal toxicitet

Hos nydiagnosticerade patienter med APL med låg till intermediär risk inträffade gastrointestinal toxicitet, neutropeni grad 3-4 och trombocytopeni grad 3 eller 4, men dessa förekom 2,2 gånger mindre ofta hos patienter som behandlades med TRISENOX i kombination med ATRA jämfört med patienter som behandlades med ATRA + kemoterapi (se tabell 2).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Om symtom förekommer som tyder på svår akut arseniktotoxicitet (*t.ex.* konvulsioner, muskelsvaghet och förvirring) ska behandling med TRISENOX omedelbart avbrytas och keleringsterapi beaktas med penicillamin med en daglig dos på ≤ 1 g övervägas. Varaktigheten av behandlingen med penicillamin måste utvärderas med hänsyn tagen till laboratorievärden för urinarsenik. För patienter som inte kan ta läkemedel oralt, ges dimerkaprol med en dos av 3 mg/kg intramuskulärt var 4:e timme tills omedelbart livshotande toxicitet har avtagit. Därefter kan penicillamin ges oralt med en daglig dos av ≤ 1 gram per dag. Vid förekomst av koagulopati rekommenderas oral administrering av keleringsmedlet dimerkaptobärnstenssyra succimer (dimercaptosuccinic acid succimer (DCI)) 10 mg/kg eller 350 mg/m² var 8:e timme under 5 dagar och därefter var 12:e timme under 2 veckor. För patienter med allvarlig och akut överdosering av arsenik bör dialys övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antineoplastiska läkemedel, ATC-kod: L01XX27

Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen hos TRISENOX är inte helt klarlagd. Arseniktrioxid orsakar morfologiska förändringar och deoxiribonukleinsyra (DNA)-fragmentering förknippade med apoptos i NB4 humana promyelotiska leukemiceller *in vitro*. Arseniktrioxid åstadkommer även skada eller nedbrytning av fusionsproteinet PML/RAR-alfa.

Klinisk effekt och säkerhet

Nydiagnosticerade APL-patienter utan hög risk

TRISENOX har undersökts hos 77 nydiagnosticerade patienter med APL med låg till intermediär risk i en kontrollerad, randomiserad, klinisk icke-inferioritetsstudie i fas 3 som jämförde effekten och säkerheten hos TRISENOX kombinerat med all-*trans*-retinoidsyra (ATRA) med den hos ATRA+kemoterapi (*t.ex.* idarubicin och mitoxantron) (studie APL0406). Patienter med nydiagnosticerad APL bekräftad genom närvaro av t(15; 17) eller PML-RAR α genom RT-PCR eller mikrofleckig PML nukleär distribution i leukemiska celler inkluderades. Inga data finns tillgängliga om patienter med avvikande translokationer som t(11;17) (PLZF/RAR α). Patienter med signifikanta arytmier, EKG-avvikelser (medfött långt QT-syndrom, historik eller förekomst av signifikant ventrikulär eller atriell takyarytmi, kliniskt signifikant bradykardi i vila (<50 slag per minut), QTc >450 ms på screening-EKG, höger grenblock plus vänstersidigt främre fascikelblock, bifascikulärt block) eller neuropati exkluderades från studien. Patienterna i ATRA+TRISENOX-gruppen fick ATRA oralt med 45 mg/m² dagligen och TRISENOX intravenöst med 0,15 mg/kg dagligen fram till CR. Under konsolideringen gavs ATRA med samma dos i perioder om 2 veckor med och 2 veckor utan under sammanlagt 7 cykler, och TRISENOX gavs med samma dos 5 dagar per vecka, 4 veckor med och 4 veckor utan, under totalt 4 cykler. Patienterna i ATRA+kemoterapigruppen fick idarubicin intravenöst med 12 mg/m² dag 2, 4, 6 och 8 och ATRA oralt med 45 mg/m² dagligen fram till CR. Under konsolideringen fick patienterna idarubicin med 5 mg/m² dag 1 till 4 och ATRA med 45 mg/m² dagligen i 15 dagar, och därefter mitoxantron intravenöst med 10 mg/m² dag 1 till 5 och sedan ATRA igen med 45 mg/m² dagligen i 15 dagar och slutligen en engångsdos idarubicin med 12 mg/m² och ATRA med 45 mg/m² dagligen i 15 dagar. Varje konsolideringsomgång inleddes vid hematologisk återhämtning efter föregående omgång, som definierades som ett absolut neutrofilantal på $>1,5 \times 10^9/l$ och trombocyter $>100 \times 10^9/l$. Patienterna i ATRA+kemoterapigruppen fick även underhållsbehandling i upp till 2 år, bestående av 6-merkaptopurin oralt med 50 mg/m² dagligen, metotrexat intramuskulärt med 15 mg/m² i veckan samt ATRA med 45 mg/m² dagligen i 15 dagar var 3:e månad.

De viktigaste effektresultaten sammanfattas i tabell 3 nedan:

Tabell 3

Resultatmått	ATRA + TRISENOX (n = 77) [%]	ATRA + kemoterapi (n = 79) [%]	Konfidens- intervall (KI)	P-värde
2-årig händelsefri överlevnad (EFS)	97	86	95 % KI för differensen, 2-22 procentandels-punkter	p<0,001 för icke-inferioritet p = 0,02 för superioritet för ATRA+TRISENOX
Hematologisk fullständig remission (HCR)	100	95		p = 0,12
2-årig övergripande överlevnad (OS)	99	91		p = 0,02
2-årig sjukdomsfri överlevnad (DFS)	97	90		p = 0,11
2-årig ackumulerad incidens av återfall (CIR)	1	6		p = 0,24

APL = akut promyeloisk leukemi; ATRA = all-*trans*-retinoidsyra

Recidiverande/behandlingsresistent APL

TRISENOX har undersökts hos 52 APL-patienter som tidigare behandlats med en antracyklin- och en retinoidkur i två öppna, enkla, icke-jämförande studier. Den ena var en klinisk studie med en klinisk prövare (n=12) och den andra var en multicenterstudie med 9 centra (n=40). Patienter i den första studien fick en mediansdos på 0,16 mg/kg/dag TRISENOX (intervall: 0,06 till 0,20 mg/kg/dag) och patienterna i multicenterstudien fick en fast dos på 0,15 mg/kg/dag. TRISENOX gavs intravenöst under 1 till 2 timmar tills benmärgen var fri från leukemiceller, upp till maximalt 60 dagar. Patienter med fullständig remission gavs konsolideringsterapi med TRISENOX med 25 ytterligare doser under en tidsperiod på 5 veckor. Konsolideringsterapi påbörjades 6 veckor (intervall: 3-8) efter induktion i enkelcenterstudien och 4 veckor (intervall: 3-6) i multicenterstudien. Fullständig remission (FR) definierades som avsaknad av synliga leukemiceller i benmärgen och perifer återhämtning av trombocyter och vita blodceller.

Patienterna i den mindre enkelcenterstudien hade återfall efter 1-6 tidigare terapikurer och 2 patienter hade återfall efter stamcelltransplantation. Patienterna i multicenterstudien hade återfall efter 1-4 tidigare terapikurer och 5 patienter hade återfall efter stamcelltransplantation. Medianåldern i enkelcenterstudien var 33 år (åldersintervall: 9 till 75). Medianåldern i multicenterstudien var 40 år (åldersintervall: 5 till 73).

Resultaten sammanfattas i tabell 4 nedan.

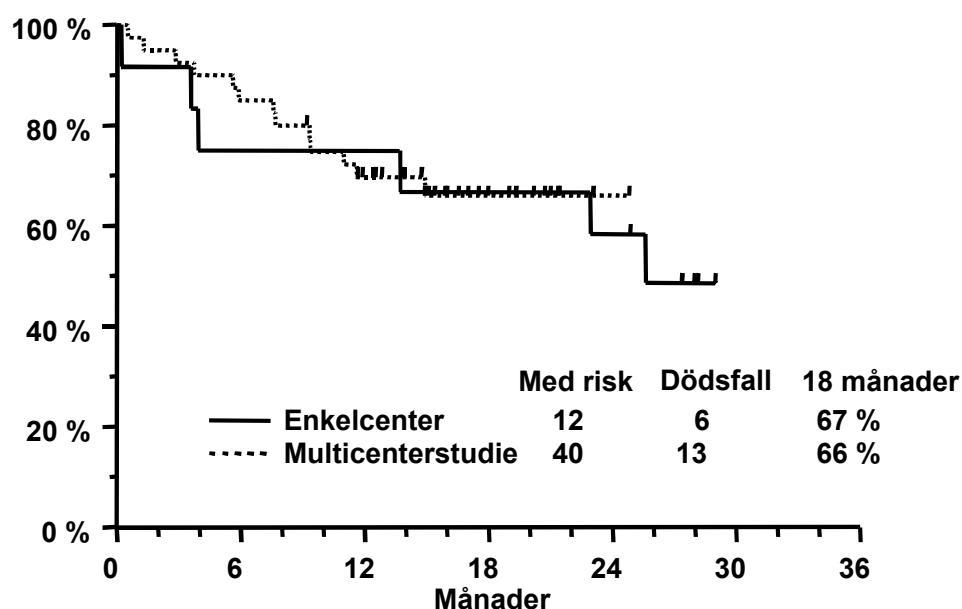
Tabell 4

	Enkelcenterprövning N=12	Multicenterprövning N=40
TRISENOX-dos, mg/kg/dag (median, intervall)	0,16 (0,06–0,20)	0,15
Fullständig remission (FR)	11 (92 %)	34 (85 %)
Tid fram till benmärgsremission (median)	32 dagar	35 dagar
Tid fram till CR (median)	54 dagar	59 dagar

18-månaders överlevnad	67 %	66 %
------------------------	------	------

I enkelcenterstudien ingick 2 pediatrika patienter (<18 år) som båda uppnådde CR. I multicenterprövningen ingick 5 pediatrika patienter (<18 år) av vilka 3 uppnådde CR. Inga barn yngre än 5 år behandlades.

I en uppföljningsbehandling efter konsolidering gavs 7 patienter i enkelcenterstudien och 18 patienter i multicenterstudien ytterligare underhållsterapi med TRISENOX. Tre patienter från enkelcenterstudien och 15 patienter från multicenterstudien undergick stamcelltransplantation efter det att behandlingen med TRISENOX slutförts. Kaplan-Meier median FR-duration är 14 månader för enkelcenterstudien och har inte uppnåtts för multicenterstudien. Vid den senaste uppföljningen var 6 av 12 patienter vid liv i enkelcenterstudien med en medianuppföljningstid på 28 månader (intervall: 25 till 29). I multicenterstudien var 27 av 40 patienter vid liv med en medianuppföljningstid på 16 månader (intervall: 9 till 25). Kaplan-Meier-uppskattningar för 18-månaders överlevnad för var och en av studierna visas i figuren nedan.



Cytogenetisk bekräftelse av konversion till en normal genotyp och omvänt transkriptas - polymeraskedjereaktion (RT-PCR) detektering av PML/RAR-alfa-konversion till normalvärde visas i tabell 5 nedan.

Cytogenetik efter TRISENOX-terapi

Tabell 5

	Enkelcenterprövning av provtyp N med CR = 11	Multicenterprövning N med CR = 34
Konventionell cytogenetik [t(15;17)]		
Avsaknad	8 (73 %)	31 (91 %)
Förekomst	1 (9 %)	0 %
Kan ej utvärderas	2 (18 %)	3 (9 %)

RT-PCR för PML/-RAR α		
Negativ	8 (73 %)	27 (79 %)
Positiv	3 (27 %)	4 (12 %)
Kan ej utvärderas	0	3 (9 %)

Respons noterades i alla de åldersgrupper som undersöktes, från 6 till 75 år. Responsfrekvens var liknande för båda könen. Erfarenheter saknas vad gäller effekten av TRISENOX på den APL-variant som innehåller de kromosomala translokationerna t(11;17) och t(5;17).

Pediatrik population

Erfarenheten hos barn är begränsad. Av 7 patienter under 18 år (5 till 16 år) som behandlades med TRISENOX med den rekommenderade dosen 0,15 mg/kg/dag, svarade 5 patienter fullständigt (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den oorganiska frystorkade formen av arseniktrioxid bildar omedelbart, när den placeras i en lösning, hydrolysisprodukten arsenikhaltig syra (As^{III}). As^{III} är den farmakologiskt aktiva formen av arseniktrioxid.

Distribution

Distributionsvolymen (V_d) för As^{III} är stor (>400 l). Detta indikerar omfattande distribution till vävnader samt försumbar proteinbindning. V_d är också viktberoende och ökar med ökande kroppsvikt. Arsenik ackumuleras i huvudsak i lever, njurar, hjärta och till en mindre del i lunga, hår, och naglar.

Metabolism

Arseniktrioxids metabolism involverar oxidation av arsenikhaltig syra (As^{III}), den aktiva formen av arseniktrioxid, till arseniksyra (As^V), samt en oxidativ metylering till monometylarseniksyra (MMA^V) och dimetylarseniksyra (DMA^V) med hjälp av metyltransferas primärt i levern. De pentavalenta metaboliterna MMA^V och DMA^V dröjer innan de dyker upp i plasma (ca 10-24 timmar efter första administreringen av arseniktrioxid), men pga sina längre halveringstider ackumuleras de mer än As^{III} vid upprepad dosering. Ackumuleringsgraden hos dessa metaboliter är beroende av doseringen. Ungefärlig ackumulation för dessa metaboliter vid upprepad dosering sträcker sig från 1,4 till 8 gånger den som ses vid enstaka dosering. As^V är närvarande i relativt små mängder i plasma.

Enzymatiska *in vitro* studier med mänskliga levermikrosomer visade att arseniktrioxid inte hade någon hämmande aktivitet på substrat av de viktigaste cytokrom- P 450 enzymerna som 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 och 4A9/11. Substanser som är substrat för dessa P450-enzymen förväntas inte interagera med TRISENOX.

Eliminering

Ungefär 15 % av den administrerade dosen TRISENOX utsöndras oförändrad som As^{III} i urinen. De metylerade metaboliterna av As^{III} (MMA^V och DMA^V) utsöndras primärt i urinen. Plasmakoncentrationen av As^{III} avtar från maximal plasmakoncentration, på ett bifasiskt sätt med en genomsnittlig terminal halveringstid på mellan 10 till 14 timmar. As^{III} totala clearance vid en singeldos på 7-32 mg (administrerat som 0,15 mg/kg) är 49 l/timme och njurclearance är 9 l/timme. Clearance är inte beroende av personens vikt eller den administrerade dosen inom det studerade dosintervallet. Det beräknade medelvärdet på den terminala halveringstiden för eliminering av metaboliterna MMA^V och DMA^V är 32 timmar respektive 70 timmar.

Nedsatt njurfunktion

Plasmaclearance för As^{III} ändrades inte hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance på 50-80 ml/min.) eller måttligt nedsatt njurfunktion. (kreatininclearance på 30-49 ml/min.).

Plasmaclearance för As^{III} hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatiniclearance mindre än 30 ml/min.) var 40 % lägre än för patienter med normal njurfunktion. (se avsnitt 4.4).

Systemisk exponering av MMA^V och DMA^V tenderade att bli större hos patienter med nedsatt njurfunktion; Den kliniska konsekvensen av detta är okänd men ingen ökning av toxiciteten noterades.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiska data från patienter med levercellscancer med lätt till måttlig nedsatt leverfunktion indikerar att As^{III} och As^V inte ackumuleras vid infusioner två gånger i veckan. Ingen klar tendens på en ökad systemexponering av As^{III}, As^V, MMA^V eller DMA^V sågs vid avtagande leverfunktion, mätt som dosnormaliserat (per mg dos) AUC.

Linjäritet/icke-linjäritet

I spannet 7 till 32 mg som enstaka dos (administrerat som 0,15 mg/kg) tycks systemexponeringen (AUC) vara linjär. Minskningen från den högsta plasmakoncentrationen av As^{III} sker på ett bifasiskt sätt och karakteriseras av en initial snabb distributionsfas som följs av en långsammare terminal eliminationsfas. Efter administrering av 0,15 mg/kg dagligen (n= 6) eller 2 gånger per vecka (n= 3) observerades en ungefärlig fördubbling av As^{III} ackumulationen i jämförelse med den efter en enstaka infusion. Denna ackumulation var något högre än förväntat baserat på resultat från enstaka doser.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Begränsade reproduktiva toxicitetsstudier av arseniktrioxid på djur indikerar embryotoxicitet och teratogenicitet (neuralrördefekter, anoftalmi och mikroftalmi) vid administrering av 1–10 gånger den rekommenderade kliniska dosen (mg/m²). Fertilitetsstudier har inte utförts med TRISENOX. Arsenikföreningar inducerar kromosomala aberrationer och morfologiska transformationer av däggdjursceller *in vitro* och *in vivo*. Inga formella karcinogenicitetsstudier av arseniktrioxid har utförts. Arseniktrioxid och andra oorganiska arsenikföreningar betraktas dock som karcinogena för människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid
Saltsyra (för att justera pH-värdet)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

4 år.

Efter spädning i intravenösa lösningar är TRISENOX kemiskt och fysiskt stabilt i 24 timmar vid 15°C–30°C och 48 timmar i kylskåpstemperatur (2°C–8°C). Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, ligger ansvaret för förvaringstid och förhållandena före användning på användaren och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2°C–8°C, såvida inte beredning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasampull av typ I tillverkad av borsilikat innehållande 10 ml koncentrat. Varje förpackning innehåller 10 ampuller.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av TRISENOX

Aseptisk teknik måste iaktas strikt under hela hanteringen av TRISENOX eftersom TRISENOX inte innehåller något konserveringsmedel.

TRISENOX ska spädas med 100 till 250 ml av glukos injektionsvätska, lösning, 50 mg/ml (5 %), eller natriumklorid injektionsvätska, lösning, 9 mg/ml (0,9 %) direkt efter uppdragning ur ampullen. Endast avsett för engångsbruk, och eventuell oanvänd lösning i varje ampull ska kasseras på rätt sätt. Spara inte överbliven lösning för senare administrering.

TRISENOX ska inte blandas med eller ges samtidigt med andra läkemedel i samma intravenösa slang.

TRISENOX ska injiceras intravenöst under 1-2 timmar. Infusionstiden kan förlängas till upp till 4 timmar om vasomotoriska reaktioner iaktas. En central venkateter krävs inte.

Den färdigberedda lösningen ska vara klar och färglös. Alla parenterala lösningar ska okulärbesiktigas med tanke på partiklar och missfärgning före administrering. Använd inte lösningen om främmande partiklar förekommer.

Korrekt avfallshantering

Ej använt läkemedel, eventuella föremål som kommer i kontakt med produkten och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/204/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 5 mars 2002

Datum för den senaste förnyelsen: 5 mars 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

Teva Operations Poland Sp. Z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Kraków
Polen

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

TRISENOX 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
arseniktrioxid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml innehåller 1 mg arseniktrioxid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga beståndsdelar:
natriumhydroxid
saltsyra
vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
10 ampuller om 10 ml (10 mg/10 ml)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning, endast för engångsbruk
Måste spädas före användning – Läs bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt: hanteras varsamt

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Läs bipacksedeln för uppgift om hållbarhet hos den utspädda produkten

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Får ej frysas

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/204/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

AMPULL

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

TRISENOX 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
arseniktrioxid
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Endast för engångsbruk, måste spädas– se anvisningar

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

10 mg/10 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

TRISENOX 1 mg/ml koncentrat till injektionsvätska, lösning arseniktrioxid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad TRISENOX är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder TRISENOX
3. Hur du använder TRISENOX
4. Eventuella biverkningar
5. Hur TRISENOX ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad TRISENOX är och vad det används för

TRISENOX används till vuxna patienter med nydiagnosticerad akut promyeloisk leukemi (APL) med låg till intermediär risk, samt hos vuxna patienter när sjukdomen inte har blivit bättre efter andra behandlingar. APL är en unik form av myeloisk leukemi, en sjukdom som innebär att onormala vita blodkroppar produceras och onormala blödningar och blåmärken uppstår.

2. Vad du behöver veta innan du använder TRISENOX

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

TRISENOX måste ges under övervakning av en läkare som har erfarenhet av att behandla akuta leukemier.

Använd inte TRISENOX

Om du är allergisk mot arseniktrioxid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Du måste tala med läkare eller sjuksköterska innan du tar TRISENOX om

- du har nedsatt njurfunktion.
- du har några problem med levern.

Din läkare vidtar följande försiktighetsåtgärder:

- Tester utförs för att kontrollera mängden kalium, magnesium, kalcium och kreatinin i ditt blod före din första dos med TRISENOX.
- Hjärtats elektriska aktivitet (elektrokardiogram, EKG) bör mätas innan du får den första dosen.
- Blodtester (kalium, kalcium och leverfunktion) upprepas sedan under din behandling med TRISENOX.
- Dessutom tar man ett EKG på dig två gånger per vecka.

- Om du löper risk att drabbas av en viss typ av onormal hjärtrytm (t.ex. torsade de pointes eller QTc-förlängning) kommer man att kontinuerligt övervaka ditt hjärta.
- Läkaren kan övervaka din hälsa under och efter behandling, eftersom arseniktrioxid, den aktiva substansen i TRISENOX kan orsaka andra typer av cancer. Du ska rapportera eventuella nya och ovanliga symptom och omständigheter varje gång du träffar läkaren.

Barn och ungdomar

TRISENOX rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och TRISENOX

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

Tala i synnerhet om för läkaren

- om du tar någon av de olika typer av läkemedel som skulle kunna orsaka en förändring av hjärtrytmen. Dessa omfattar:
 - vissa typer av antiarytmika (läkemedel som används för att korrigera oregelbunden hjärtrytm t.ex. kinidin, amiodaron, sotalol och dofetilid)
 - läkemedel för behandling av psykos (förlorad verklighetsuppfattning, t.ex. tioridazin)
 - läkemedel mot depression (t.ex. amitriptylin)
 - vissa typer av läkemedel för behandling av bakterieinfektioner (t.ex. erytromycin och sparfloxacin)
 - vissa läkemedel för behandling av allergier såsom hösnuva, s.k. antihistaminer (t.ex. terfenadin och astemizol)
 - alla läkemedel som orsakar en minskning av magnesium- eller kaliummängden i blodet (t.ex. amfotericin B)
 - cisaprid (ett läkemedel som används för att lindra vissa magbesvär).

Dessa läkemedels effekt på din hjärtrytm kan förvärras av TRISENOX. Därför måste du informera läkaren om samtliga läkemedel som du tar.

- om du tar eller nyligen har tagit något läkemedel som kan påverka din lever. Visa flaskan eller förpackningen för läkaren om du är osäker.

TRISENOX med mat och dryck

Det finns inga restriktioner vad gäller mat och dryck medan du får TRISENOX.

Graviditet

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

TRISENOX kan skada fostret när det används av gravida kvinnor.

Om du kan bli gravid, måste du använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen med TRISENOX.

Om du är gravid eller om du blir gravid under behandlingen med TRISENOX, måste du rådfråga din läkare.

Män måste använda ett effektivt preventivmedel under behandling med TRISENOX.

Amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Arseniken i TRISENOX passerar över i bröstmjölk.

Eftersom TRISENOX kan skada spädbarn som ammas får du inte amma medan du behandlas med TRISENOX.

Körförmåga och användning av maskiner

TRISENOX förväntas ha ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Om du upplever obehag eller om du känner dig dålig efter en TRISENOX-injektion, bör du vänta tills symptomen försvinner innan du kör bil eller använder maskiner.

TRISENOX innehåller natrium

Trisenox innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos. Detta betyder att läkemedlet är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder TRISENOX

Behandlingstid och behandlingsfrekvens

Patienter med nydiagnosticerad akut promyeloisk leukemi

Din läkare ger dig TRISENOX en gång per dag som en infusion. I din första behandlingsomgång kan det hända att du får behandling varje dag i upp till högst 60 dagar eller tills din läkare bedömer att din sjukdom förbättrats. Om din sjukdom förbättras av TRISENOX, får du ytterligare 4 cykler om 20 doser givet 5 dagar i veckan (följt av 2 dagars uppehåll) i 4 veckor, följt av 4 veckors uppehåll. Din läkare avgör exakt hur länge du ska fortsätta behandlas med TRISENOX.

Patienter med akut promyeloisk leukemi som inte svarat på andra behandlingar

Din läkare ger dig TRISENOX en gång per dag som en infusion. I din första behandlingscykel kan det hända att du får behandling varje dag i upp till högst 50 dagar eller tills din läkare bedömer att din sjukdom förbättrats. Om din sjukdom förbättras av TRISENOX, får du ytterligare en behandlingscykel om 25 doser givet 5 dagar i veckan (följt av 2 dagars uppehåll) i 5 veckor. Din läkare avgör exakt hur länge du ska fortsätta behandlas med TRISENOX.

Administreringsätt och administreringsväg

TRISENOX måste spädas med en lösning som innehåller glukos eller en lösning som innehåller natriumklorid.

TRISENOX ges normalt av en läkare eller sjuksköterska, Det ges som ett dropp (en infusion) in i en ven under 1–2 timmar, men det kan ta längre tid om biverkningar som hudrodnad och yrsel uppkommer.

TRISENOX ska inte blandas med, eller ledas genom samma slang tillsammans med andra läkemedel.

Om din läkare ger dig mera TRISENOX än han/hon borde

Du kan få kramper, muskelsvaghet och förvirring. Om detta händer, stoppar man omedelbart behandlingen med TRISENOX och din läkare behandlar överdosen av arsenik.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart om för din läkare eller sköterska om du märker följande biverkningar, eftersom dessa kan vara tecken på ett allvarligt tillstånd, som kallas ”differentieringssyndrom” och som kan vara dödligt:

- svårt att andas
- hosta
- bröstsmärta
- feber

Tala omedelbart om för din läkare eller sköterska om du märker en eller flera av följande biverkningar, eftersom dessa kan vara tecken på en allergisk reaktion:

- svårt att andas

- feber
- plötslig viktökning
- vattenansamling
- svimning
- palpitationer (starka hjärtslag som du kan känna i bröstet)

Medan du behandlas med TRISENOX kan det hända att du får några av följande reaktioner:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- matthet (trötthet), smärta, feber, huvudvärk.
- illamående, kräkningar, diarré
- yrsel, muskelsmärta, domningar eller stickningar
- utslag eller klåda
- höjt blodsocker, ödem (svullnad på grund av överskott av vätska)
- andfåddhet, hjärtklappning, onormal EKG mätning
- minskat kalium eller magnesium i blodet, onormala leverfunktionstester inklusive överskott av bilirubin eller gammaglutamyltransferas i blodet.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- minskat antal blodkroppar (trombocyter, röda och/eller vita blodkroppar), ökat antal vita blodkroppar
- frossa, viktökning
- feber på grund av infektion och lågt antal vita blodkroppar, herpes zoster infektion
- bröstsmärta, blödning i lungorna, hypoxi (syrebrist), vätskeansamling runt hjärtat eller lungorna, lågt blodtryck, onormal hjärtrytm
- kramper, led- eller bensmärta, inflammation i blodkärlen
- ökat natrium eller magnesium, ketoner i blod och urin (ketoacidosis), onormala njurfunktionstester, njursvikt
- magsmärtor (buksmärtor)
- rodnad, svullet ansikte, suddig syn.

Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data):

- infektion i lungorna, infektion i blodet
- lunginflammation som orsakar bröstsmärta och andfåddhet, hjärtsvikt
- dehydrering, förvirring.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur TRISENOX ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ampullens etikett och kartongen.

Får ej frysas.

Om lösningen inte används omedelbart efter spädning ansvarar din läkare för förvaringstider och förhållandena före användning. Normalt bör denna tid inte vara längre än 24 timmar vid 2°C–8°C, såvida inte spädningen ägt rum i en steril miljö.

Läkemedlet får inte användas om du ser att lösningen innehåller främmande partiklar eller om lösningen är missfärgad.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är arseniktrioxid 1 mg/ml
- Övriga innehållsämnen är natriumhydroxid, saltsyra och vatten för injektionsvätskor

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- TRISENOX är ett koncentrat till infusionsvätska, lösning. TRISENOX tillhandahålls i glasampuller i form av en koncentrerad, steril, klar, färglös vattenlösning som bereds och späds på sjukhuset och ges som en infusion i ett blodkärl. Varje kartong innehåller 10 glasampuller för engångsbruk. Varje ampull innehåller 10 mg arseniktrioxid.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Teva Operations Poland Sp. z o.o., ul. Mogilska 80, 31-546 Kraków, Polen

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

ASEPTISK TEKNIK MÅSTE IAKTTAS STRIKT UNDER HELA HANTERINGEN AV TRISENOX EFTERSOM TRISENOX INTE INNEHÅLLER NÅGOT KONSERVERINGSMEDEL.

Spädning av TRISENOX

TRISENOX måste spädas före administrering.

Personal ska ha vara utbildade i hur man hanterar och späder arseniktrioxid och ska bära lämpliga skyddskläder.

Öppna ampullen: Håll ampullen med TRISENOX framför dig med den färgade spetsen riktad uppåt. Skaka eller knacka på ampullen för att få ner eventuell vätska i skaftet i ampullens huvuddel. Tryck nu med tummen på den färgade punkten och bryt ampullen genom att hålla stadigt i ampullens huvuddel med den andra handen.

Spädning: För försiktigt in nålen på en spruta in i ampullen och dra upp hela innehållet. TRISENOX måste sedan spädas omedelbart med 100 till 250 ml glukos injektionsvätska, lösning, 50 mg/ml (5 %) eller natriumklorid injektionsvätska, lösning, 9 mg/ml (0,9 %).

Överblivet läkemedel i varje ampull ska kasseras på rätt sätt. Spara inte överbliven lösning för senare administrering.

Användning av TRISENOX

Endast för engångsbruk. TRISENOX ska inte blandas med eller ges samtidigt med andra läkemedel i samma intravenösa slang.

TRISENOX ska injiceras intravenöst under 1–2 timmar. Infusionstiden kan förlängas till upp till 4 timmar om vasomotoriska reaktioner iakttas. En central venkateter krävs inte.

Den färdigberedda lösningen ska vara klar och färglös. Alla parenterala lösningar ska okulärbesiktigas med tanke på partiklar och missfärgning före administrering. Använd inte lösningen om främmande partiklar förekommer.

Efter utspädning i intravenösa lösningar är TRISENOX kemiskt och fysiskt stabilt i 24 timmar vid 15 °C - 30 °C och 48 timmar i kylskåpstemperatur (2 °C - 8 °C). Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, ligger ansvaret för förvaringstid och förhållandena före användning på användaren och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 °C - 8 °C, såvida inte beredning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Korrekt avfallshantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.