

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

TRISENOX 1 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
TRISENOX 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

TRISENOX 1 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hver ml koncentrat indeholder 1 mg arsentrioxid.  
Hver ampul med 10 ml indeholder 10 mg arsentrioxid.

TRISENOX 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hver ml koncentrat indeholder 2 mg arsentrioxid.  
Hvert hætteglas med 6 ml indeholder 12 mg arsentrioxid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat)  
Klar, farveløs, vandig opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

TRISENOX er indiceret til induktion af remission og konsolidering hos voksne patienter med:

- Nydiagnosticeret lav til intermediær risiko akut promyelocyt-leukæmi (APL) (antal hvide blodlegemer  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) i kombination med all-*trans*-retinoinsyre (ATRA)
- Recidiverende/refraktær akut promyelocyt-leukæmi (APL) (den tidligere behandling skal have omfattet et retinoid samt kemoterapi)

kendetegnet ved tilstedeværelse af t(15;17) translokationen og/eller tilstedeværelse af genet promyelocyt-leukæmi/retinoinsyrereceptor-alfa (PML/RAR-alfa)

Responsraten af andre undertyper af akut myelogen leukæmi på arsentrioxid er ikke undersøgt.

### 4.2 Dosering og administration

TRISENOX skal indgives under vejledning af en læge, som har erfaring i behandling af akut leukæmi, og de særlige monitoreringsprocedurer, der er beskrevet i pkt. 4.4., skal følges.

#### Dosering

Samme dosis anbefales til voksne og ældre.

#### Nydiagnosticeret lav til intermediær risiko akut promyelocyt-leukæmi (APL)

##### *Induktionsbehandling*

TRISENOX skal indgives intravenøst dagligt i en dosis på 0,15 mg/kg/dag, indtil der opnås komplet remission. Hvis der ikke er opnået komplet remission på dag 60, skal behandlingen seponeres.

### *Konsolidering*

TRISENOX skal indgives intravenøst 5 dage om ugen i en dosis på 0,15 mg/kg/dag. Behandlingen skal fortsættes i 4 uger med behandling og 4 uger uden, i alt 4 cyklusser.

### Recidiverende/refraktær akut promyelocyt-leukæmi (APL)

#### *Induktionsbehandling*

TRISENOX skal indgives intravenøst dagligt i en fast dosis på 0,15 mg/kg/dag, indtil komplet remission er opnået (mindre end 5 % blastceller i cellulær knoglemarv og ingen evidens på leukæmiceller). Hvis der ikke er opnået komplet remission inden 50 dage, skal behandlingen seponeres.

#### *Konsolidering*

Konsolideringsbehandling skal begyndes 3 til 4 uger efter afslutning af induktionsbehandlingen. TRISENOX skal indgives intravenøst 5 dage om ugen i en dosis på 0,15 mg/kg/dag, efterfulgt af 2 dages pause, gentaget for 5 uger, i alt 25 doser.

### Dosisudsættelse, -justering og -genoptagelse

TRISENOX-terapi skal afbrydes midlertidigt, før behandlingens planlagte afslutning, når end der observeres en toksicitetsgrad på 3 eller derover iht. *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*, hvis dette vurderes at have relation til TRISENOX-behandlingen. Hos patienter, der oplever sådanne reaktioner, vurderet som relateret til TRISENOX, må behandlingen først genoptages, når den toksiske hændelse er forsvundet, eller den anomali, der forårsagede afbrydelsen, er vendt tilbage til *baseline*-status. I sådanne tilfælde skal behandlingen genoptages med 50 % af den forudgående daglige dosis. Hvis den toksiske hændelse ikke genopstår inden for 7 dage efter genoptagelse af behandlingen med den reducerede dosis, kan den daglige dosis øges til 100 % af den oprindelige dosis. Patienter, der oplever en gentagelse af toksiciteten, skal tages ud af behandlingen. Se pkt. 4.4 for ekg, elektrolytafvigelser samt hepatotoksicitet.

### Særlige populationer

#### *Nedsat leverfunktion*

Da der ikke foreligger data for alle grupper med nedsat leverfunktion, og da hepatotoksiske virkninger kan forekomme under behandlingen med TRISENOX, tilrådes forsigtighed ved brug af TRISENOX hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 4.8).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Da der ikke foreligger data for alle grupper med nedsat nyrefunktion, tilrådes forsigtighed ved brug af TRISENOX hos patienter med nedsat nyrefunktion.

#### *Pædiatrisk population*

TRISENOX' sikkerhed og virkning hos børn i alderen op til 17 år er ikke klarlagt. De foreliggende data for børn i alderen 5 til 16 år er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering. Der foreligger ingen data for børn under 5 år.

### Administration

TRISENOX skal indgives intravenøst over 1-2 timer. Infusionsvarigheden kan forlænges op til 4 timer, hvis der observeres vasomotoriske reaktioner. Der er ikke behov for et centralt venekateter. Patienterne skal indlægges i behandlingens begyndelse på grund af sygdomssymptomer og for at sikre tilstrækkelig monitorering.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

### 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Klinisk ustabile patienter med akut promyelocyt-leukæmi (APL) er specielt udsatte og vil kræve hyppigere monitorering af elektrolyt- og glykæmiske niveauer samt hyppigere hæmatologiske, hepatiske, renale og koagulationsparameteranalyser.

#### Leukocyt-aktiveringssyndrom (APL-differentieringssyndrom)

27 % af patienter med recidiverende/refraktær APL, behandlet med arsentrioxid, har oplevet symptomer svarende til et syndrom, der kaldes retinoinsyre-APL (RA-APL) eller APL-differentieringssyndrom, kendetegnet ved feber, dyspnø, øget vægt, lungeinfiltrater og pleura- eller perikardie-effusioner, med eller uden leukocytose. Dette syndrom kan være dødeligt. Hos nydiagnosticerede APL-patienter i behandling med arsentrioxid og all-*trans*-retinoinsyre (ATRA) blev RA-APL-syndromet observeret hos 19 %, herunder 5 alvorlige tilfælde. Ved de første tegn, der kan tyde på syndromet (uforklarlig feber, dyspnø og/eller øget vægt, abnorme stetoskopifund på brystet eller røntgenabnormiteter), skal behandlingen med TRISENOX afbrydes midlertidigt og behandling med højdosis-steroid (dexamethason 10 mg intravenøst to gange om dagen) straks påbegyndes, uden hensyntagen til leukocytælling, og fortsættes i mindst 3 dage eller længere, indtil symptomerne er ophørt. Hvis det er klinisk berettiget/påkrævet, anbefales også samtidig behandling med diuretika. Hos de fleste patienter vil det ikke være nødvendigt at seponere TRISENOX permanent under behandling af APL-differentieringssyndrom. Så snart symptomerne er aftaget, kan behandlingen med TRISENOX genoptages med 50 % af den tidligere dosis i de første 7 dage. Derefter kan TRISENOX genoptages ved den fulde dosering, hvis den tidligere toksicitet ikke forværres. Hvis symptomerne genopstår, skal TRISENOX reduceres til den tidligere dosis. For at forhindre udvikling af APL-differentieringssyndrom under induktionsbehandlingen kan prednison (0,5 mg/kg kropsvægt dagligt i hele induktionsperioden) indgives fra dag 1 af TRISENOX-behandlingen til slutningen af induktionsbehandlingen hos APL-patienter. Det anbefales, at der ikke føjes kemoterapi til behandling med steroider, da der ikke er nogen erfaring med indgivelser af både steroider og kemoterapi under behandling af leukocytaktiveringssyndromet som følge af TRISENOX. Erfaringer efter frigørelse på markedet tyder på, at et tilsvarende syndrom kan forekomme hos patienter med andre former for maligniteter. Monitorering og styring i forbindelse med disse patienter skal ske som beskrevet ovenfor.

#### Elektrokardiogram (ekg)-anomalier

Arsentrioxid kan forårsage forlænget QT-interval og komplet atrieventrikulær blokering. QT-forlængelse kan føre til en ventrikulær arytmi af typen torsades de pointes, hvilket kan få dødelig udgang. Tidligere behandling med antracykliner kan øge risikoen for QT-forlængelse. Risikoen for torsades de pointes er relateret til omfanget af QT-forlængelsen, samtidig indgivelse af QT-forlængende lægemidler (såsom klasse Ia og III antiarytmika (f.eks. kinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid), antipsykotika (f.eks. thioridazin), antidepressiva (f.eks. amitriptylin), visse makrolider (f.eks. erythromycin), visse antihistaminer (f.eks. terfinadin og astemizol), visse quinolon-antibiotika (f.eks. sparfloxacin), og andre lægemidler, der er kendt for at forlænge QT-intervallet (f.eks. cisaprid), torsades de pointes i anamnesen, tidligere forlængelse af QT-intervallet, hjertestop, indgivelse af kaliumsænkende diuretika, amphotericin B, eller andre tilstande, som medfører hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi. I kliniske studier hos patienter med recidiverende/refraktær APL oplevede 40 % af de patienter, som blev behandlet med TRISENOX, mindst én forlængelse af QT-korrigeret (QTc) på mere end 500 msek. QTc-forlængelse blev observeret mellem 1 og 5 uger efter TRISENOX-infusionen og vendte derefter tilbage til *baseline* efter 8 uger efter TRISENOX-infusionen. En patient med recidiverende APL (som fik flere lægemidler samtidig, inklusive amphotericin B) fik asymptomatisk torsades de pointes under induktionsterapi med arsentrioxid. 15,6 % af nydiagnosticerede APL-patienter udviste QTc-forlængelse med arsentrioxid i kombination med ATRA (se pkt. 4.8). Induktionsbehandlingen blev seponeret på dag 3 hos en nydiagnosticeret patient på grund af alvorlig forlængelse af QTc-intervallet samt elektrolytanomalier.

### Anbefalinger for ekg og elektrolyt-monitorering

Inden behandling med TRISENOX indledes, skal der tages et ekg med 12 afledninger, og serumelektrolytter (kalium, kalcium og magnesium) samt kreatinin skal bedømmes; tidligere elektrolyt-anomalier skal korrigeres, og om muligt skal behandling med lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet, seponeres. Patienter med risikofaktorer for QTc-forlængelse eller risikofaktorer for torsades de pointes bør observeres med kontinuerlig hjertemonitorering (ekg). Ved QTc på mere end 500 msek. skal der gennemføres korrigerende foranstaltninger, og QTc skal revurderes med serielle ekg'er, og der skal søges specialistrådgivning, hvis det er tilgængeligt, inden behandling med TRISENOX overvejes. Under behandling med TRISENOX skal kaliumkoncentrationerne holdes på over 4 mEq/l, og magnesium koncentrationerne skal holdes over 1,8 mg/dl. Patienter, der når et absolut QT-interval > 500 msek., skal revurderes, og der skal træffes omgående forholdsregler for at korrigere eventuelle samtidigt forekommende risikofaktorer, og forholdet mellem risiko og fordele ved at fortsætte kontra seponere behandlingen med TRISENOX skal vurderes. Hvis der optræder symptomer i form af synkoper, hurtig eller uregelmæssig hjerteslag, skal patienten indlægges og observeres konstant, serumelektrolytter skal bestemmes, og TRISENOX-terapi bør afbrydes midlertidigt, indtil QTc-intervallet vender tilbage til under 460 msek., elektrolytanomalierne er korrigeret, og synkoper og uregelmæssige hjerteslag ophører. Efter symptomerne er bedret, skal behandlingen genoptages med 50 % af den tidligere daglige dosis. Hvis QTc-forlængelsen ikke vender tilbage inden for 7 dage efter, behandlingen er genstartet med den reducerede dosis, kan behandlingen med TRISENOX genoptages med 0,11 mg/kg dagligt i endnu en uge. Den daglige dosis kan igen optrappes til 100 % af den oprindelige dosis, hvis der ikke opstår nogen forlængelse. Der foreligger ingen data om virkningerne af arsenitrioxid på QTc under infusionen. Der skal tages elektrokardiogram to gange ugentlig, og endnu hyppigere for klinisk ustabile patienter, under induktion og konsolidering.

### Hepatotoksicitet (grad 3 eller derover)

Hos nydiagnosticerede patienter med lav til intermediær risiko APL udviklede 63,2 % grad 3 eller 4 levertoksiske virkninger i løbet af induktions- eller konsolideringsbehandlingen med arsenitrioxid i kombination med ATRA (se pkt. 4.8). De toksiske virkninger bedredes imidlertid med en midlertidig afbrydelse af enten TRISENOX, ATRA eller begge. Behandling med arsenitrioxid skal altid afbrydes før behandlingens planlagte afslutning, hvis der observeres hepatotoksicitet af grad 3 eller derover iht. *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*. Så snart bilirubin og/eller ASAT og/eller basisk fosfatase er faldet til under 4 gange den øvre normalgrænse, skal behandlingen med TRISENOX genoptages med 50 % af den tidligere dosis i de første 7 dage. Hvis den tidligere toksicitet ikke forværres, skal TRISENOX-behandlingen herefter genoptages med den fulde dosis. Hvis hepatotoksicitet genopstår, skal TRISENOX seponeres permanent.

### Dosisudsættelse og -justering

Behandlingen med TRISENOX skal afbrydes midlertidigt før behandlingens planlagte afslutning, hvis der observeres en toksicitetsgrad på 3 eller derover iht. *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*, hvis dette vurderes at have relation til TRISENOX-behandlingen (se pkt. 4.2).

### Laboratorieanalyser

Patientens elektrolyt- og glykæmiske niveauer samt hæmatologiske, hepatiske, renale og koagulationsparameteranalyser skal kontrolleres mindst to gange om ugen og oftere for klinisk ustabile patienter under induktionsfasen og mindst ugentligt under konsolideringsfasen.

### Nedsat nyrefunktion

Da der ikke foreligger data for alle grupper med nedsat nyrefunktion, tilrådes forsigtighed ved brug af TRISENOX hos patienter med nedsat nyrefunktion. Erfaringerne fra patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion er utilstrækkelige til at vurdere, om dosisjustering er nødvendig. Anvendelse af arsenitrioxid hos patienter i dialyse er ikke undersøgt.

### Nedsat leverfunktion

Da der ikke foreligger data for alle grupper med nedsat leverfunktion, og da hepatotoksiske virkninger kan forekomme under behandlingen med TRISENOX, tilrådes forsigtighed ved brug af TRISENOX hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 om hepatotoksicitet og pkt. 4.8). Erfaringerne fra

patienter med alvorligt nedsat leverfunktion er utilstrækkelige til at vurdere, om dosisjustering er nødvendig.

#### Ældre

Der foreligger begrænsede kliniske data vedrørende anvendelsen af TRISENOX i den ældre population. Forsigtighed er påkrævet hos disse patienter.

#### Hyperleukocytose

Behandling med arsenitrioxid er blevet sammenkædet med udvikling af hyperleukocytose ( $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) hos nogle patienter med recidiverende/refraktær APL. Der syntes ikke at være nogen forbindelse mellem *baseline*-antallet af hvide blodlegemer (WBC) og udviklingen af hyperleukocytose, ligesom der ikke syntes at være en korrelation imellem *baseline* WBC-tal og top-WBC-tal. Hyperleukocytose blev aldrig behandlet med yderligere kemoterapi og bedredes ved fortsættelse af TRISENOX. WBC-tal under konsolidering var ikke så høje som under induktionsbehandling og var  $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ , med undtagelse af én patient, som havde et WBC-tal på  $22 \times 10^3/\mu\text{l}$  under konsolidering. 20 patienter med recidiverende/refraktære APL (50 %) oplevede leukocytose, men hos alle disse patienter var WBC-tallet faldende eller havde normaliseret sig på tidspunktet for knoglemarvsremission, og cytotoksisk kemoterapi eller leukoferese var ikke påkrævet. Hos nydiagnosticerede patienter med lav til intermediær risiko APL udviklede 35 ud af 74 patienter (47 %) leukocytose under induktionsbehandlingen (se pkt. 4.8). Alle tilfældene blev imidlertid håndteret på vellykket vis med hydroxyurea.

Nydiagnosticerede og recidiverende/refraktære APL-patienter, som udvikler vedvarende leukocytose efter påbegyndt behandling, skal indgives hydroxyurea. Behandlingen med hydroxyurea skal fortsættes i et givet dosisniveau for at holde antallet af hvide blodlegemer  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ , og derefter skal dosis nedtrappes.

Tabel 1 Anbefaling for påbegyndelse af hydroxyurea

WBC	Hydroxyurea
$10\text{-}50 \times 10^3/\mu\text{l}$	500 mg 4 gange dagligt
$> 50 \times 10^3/\mu\text{l}$	1.000 mg 4 gange dagligt

#### Udvikling af anden primær malignitet

Det aktive stof i TRISENOX, arsenitrioxid, er karcinogent hos mennesker. Monitorér patienterne for udvikling af anden primær malignitet.

#### Encefalopati

Der blev indberettet tilfælde af encefalopati under behandling med arsenitrioxid. Der blev indberettet Wernickes encefalopati efter behandling med arsenitrioxid hos patienter med B1-vitaminmangel. Patienter med risiko for B1-mangel bør overvåges nøje for tegn og symptomer på encefalopati efter arsenitrioxid påbegyndes. Nogle tilfælde gik væk med B1-vitamintilskud.

#### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke gennemført nogen formel vurdering af farmakokinetiske interaktioner mellem TRISENOX og andre terapeutiske lægemidler.

#### Lægemidler, der vides at forårsage forlængelse af QT/QTc-intervallet, hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi

QT/QTc-forlængelse må forventes under behandling med arsenitrioxid, og torsades de pointes og komplet hjerteblok er rapporteret. Patienter, som får eller som har fået lægemidler, som vides at bevirke hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi, såsom diuretika eller amphotericin B, kan være udsat for en højere risiko for torsades de pointes. Forsigtighed tilrådes, når TRISENOX indgives sammen med

andre lægemidler, som vides at forårsage QT/QTc-intervalforlængelse såsom makrolid-antibiotika, det antipsykotiske stof thioridazin, eller lægemidler som er kendt for at forårsage hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi. Yderligere information om QT-forlængende lægemidler kan ses i pkt. 4.4.

#### Lægemidler, der vides at forårsage hepatotoksiske virkninger

Der kan forekomme hepatotoksiske virkninger under behandlingen med arsentrioxid. Der tilrådes forsigtighed, når TRISENOX administreres sammen med andre lægemidler, der vides at forårsage hepatotoksiske virkninger (se pkt. 4.4 og 4.8).

#### Andre lægemidler mod leukæmi

TRISENOX' indvirkning på andre lægemidler mod leukæmi er ukendt.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kontraception til mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder og mænd skal anvende sikker kontraception under behandling med TRISENOX.

#### Graviditet

Arsentrioxid har vist sig embryotoksisk og teratogent i dyrestudier (se pkt. 5.3). Der er ikke udført studier hos gravide kvinder, der anvender TRISENOX. Hvis dette lægemiddel anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid, mens hun tager lægemidlet, bør patienten informeres om den mulige skade på fostret.

#### Amning

Arsen udskilles i human mælk. På grund af muligheden for alvorlige bivirkninger af TRISENOX hos ammede spædbørn og børn, skal amningen ophøre forud for og under behandlingen.

#### Fertilitet

Der er ikke udført kliniske eller prækliniske fertilitetsstudier med TRISENOX.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

TRISENOX påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oversigt over sikkerhedsprofilen

I kliniske studier forekom der lægemiddelrelaterede bivirkninger af CTC grad 3 og 4 hos 37 % af patienterne med recidiverende/refraktær APL. De hyppigst rapporterede reaktioner var hyperglykæmi, hypokaliæmi, neutropeni og forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT). Leukocytose optrådte hos 50 % af patienter med recidiverende/refraktær APL vurderet ud fra en hæmatologisk bedømmelse.

Alvorlige bivirkninger var almindeligt forekommende (1-10 %) og ikke uventede i den recidiverende/refraktære patientgruppe. De alvorlige bivirkninger, der kunne henføres til arsentrioxid, inkluderede APL-differentieringssyndrom (3), leukocytose (3), forlænget QT-interval (4, 1 med torsades de pointes), atrieflimmer/atrieflagren (1), hyperglykæmi (2) og en række forskellige alvorlige bivirkninger i relation til blødninger, infektioner, smerte, diarré, kvalme.

Der var generelt en tendens til, at behandlingskrævende bivirkninger aftog med tiden hos patienter med recidiverende/refraktær APL, måske på grund af en forbedring af den tilgrundliggende sygdomsproces. Patienter udviste tendens til at tolerere konsolidering og vedligeholdelse med mindre toksicitet end i induktionen. Dette skyldes sandsynligvis en sammenblanding af bivirkninger med den ukontrollerede sygdomsproces tidligt i behandlingsforløbet og de myriader af samtidige lægemidler, som er påkrævet for at kontrollere symptomer og morbiditet.

I et non-inferioritets fase 3-multicenterstudie, der sammenlignede all-*trans*-retinoinsyre (ATRA) plus kemoterapi med ATRA plus arsenetrioxid hos nydiagnosticerede patienter med lav til intermediær risiko APL (studie APL0406; se også pkt. 5.1), blev der observeret alvorlige bivirkninger, herunder hepatotoksicitet, trombocytopeni, neutropeni og QTc-forlængelse hos patienter, der blev behandlet med arsenetrioxid.

#### Liste over bivirkninger

Følgende bivirkninger er rapporteret i APL0406-studiet hos nydiagnosticerede patienter og i kliniske studier og/eller efter markedsføring hos reciderende/refraktære APL-patienter. Bivirkningerne, der er listet i Tabel 2 nedenfor i henhold til anbefalede termer efter MedDRA-systemorganklasse og -hyppighed, blev observeret i kliniske studier af TRISENOX hos 52 patienter med behandlingsresistent/reciderende APL. Bivirkningsfrekvenserne defineres som følger: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 2

	Alle grader	Grad $\geq$ 3
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>		
Herpes zoster	Almindelig	Ikke kendt
Sepsis	Ikke kendt	Ikke kendt
Pneumoni	Ikke kendt	Ikke kendt
<b>Blod og lymfesystem</b>		
Febril neutropeni	Almindelig	Almindelig
Leukocytose	Almindelig	Almindelig
Neutropeni	Almindelig	Almindelig
Pancytopeni	Almindelig	Almindelig
Trombocytopeni	Almindelig	Almindelig
Anæmi	Almindelig	Ikke kendt
Leukopeni	Ikke kendt	Ikke kendt
Lymfopeni	Ikke kendt	Ikke kendt
<b>Metabolisme og ernæring</b>		
Hyperglykæmi	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypokaliæmi	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypomagnesiæmi	Meget almindelig	Almindelig
Hypernatriæmi	Almindelig	Almindelig
Ketoacidose	Almindelig	Almindelig
Hypermagnesiæmi	Almindelig	Ikke kendt
Dehydrering	Ikke kendt	Ikke kendt
Væskeretention	Ikke kendt	Ikke kendt
<b>Psykiske forstyrrelser</b>		
Konfusionstilstand	Ikke kendt	Ikke kendt
<b>Nervesystemet</b>		
Paræstesi	Meget almindelig	Almindelig
Svimmelhed	Meget almindelig	Ikke kendt
Hovedpine	Meget almindelig	Ikke kendt
Krampeanfald	Almindelig	Ikke kendt
Encefalopati, Wernickes encefalopati	Ikke kendt	Ikke kendt
<b>Øjne</b>		
Sløret syn	Almindelig	Ikke kendt
<b>Hjerte</b>		
Takykardi	Meget almindelig	Almindelig



	<b>Alle grader</b>	<b>Grad<math>\geq</math>3</b>
Perikardieffusion	Almindelig	Almindelig
Ventrikulære ekstrasystoler	Almindelig	Ikke kendt
Hjertesvigt	Ikke kendt	Ikke kendt
Ventrikulær takykardi	Ikke kendt	Ikke kendt
<b>Vaskulære sygdomme</b>		
Vaskulitis	Almindelig	Almindelig
Hypotension	Almindelig	Ikke kendt
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>		
Differentieringssyndrom	Meget almindelig	Meget almindelig
Dyspnø	Meget almindelig	Almindelig
Hypoksi	Almindelig	Almindelig
Pleuraeffusion	Almindelig	Almindelig
Pleuritisserter	Almindelig	Almindelig
Blødning fra lungealveole	Almindelig	Almindelig
Pneumonitis	Ikke kendt	Ikke kendt
<b>Mave-tarm-kanalen</b>		
Diarré	Meget almindelig	Almindelig
Opkastning	Meget almindelig	Ikke kendt
Kvalme	Meget almindelig	Ikke kendt
Abdominalsmerter	Almindelig	Almindelig
<b>Hud og subkutane væv</b>		
Pruritus	Meget almindelig	Ikke kendt
Udslæt	Meget almindelig	Ikke kendt
Erytem	Almindelig	Almindelig
Ansigtsodem	Almindelig	Ikke kendt
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>		
Myalgi	Meget almindelig	Almindelig
Artralgi	Almindelig	Almindelig
Knoglesmerter	Almindelig	Almindelig
<b>Nyrer og urinveje</b>		
Nyresvigt	Almindelig	Ikke kendt
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>		
Pyreksi	Meget almindelig	Almindelig
Smerter	Meget almindelig	Almindelig
Træthed	Meget almindelig	Ikke kendt
Ødem	Meget almindelig	Ikke kendt
Brystsmerter	Almindelig	Almindelig
Kulderystelser	Almindelig	Ikke kendt
<b>Undersøgelser</b>		
Forhøjet alanin-aminotransferase	Meget almindelig	Almindelig
Forhøjet aspartat-aminotransferase	Meget almindelig	Almindelig
QT-forlængelse i elektrokardiogram	Meget almindelig	Almindelig
Hyperbilirubinæmi	Almindelig	Almindelig
Forhøjet blodkreatinin	Almindelig	Ikke kendt
Vægtstigning	Almindelig	Ikke kendt
Forhøjet gammaglutamyltransferase*	Ikke kendt*	Ikke kendt*

*\*I CALGB-studiet C9710 blev der rapporteret 2 tilfælde af CGT-forhøjelse, grad  $\geq$ 3 blandt de 200 patienter, som fik TRISENOX konsolideringscyklusser (cyklus 1 og cyklus 2), versus ingen i kontrolgruppen.*

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### Differentieringssyndrom

Under TRISENOX-behandling i APL-studierne havde 14 af de 52 patienter med recidiverende APL et eller flere symptomer på APL-differentieringssyndrom karakteriseret ved feber, dyspnø, vægtstigning, lungeinfiltrater og pleurale eller perikardiale effusioner med eller uden leukocytose (se pkt. 4.4). 27 patienter havde leukocytose ( $WBC \geq 10 \times 10^3/\mu l$ ) under induktion, hvoraf 4 havde værdier over 100,000/ $\mu l$ . *Baseline*-antal af hvide blodlegemer (WBC) korrelerede ikke med udvikling af leukocytose under studiet, og WBC-tal under konsolideringsterapien var ikke så høje som under induktionen. I disse studier blev leukocytose ikke behandlet med kemoterapeutiske lægemidler. Lægemidler, der anvendes til at sænke antallet af hvide blodlegemer, forværrer ofte toksiciteten i forbindelse med leukocytose, og ingen standardbehandling har vist sig effektiv. En patient behandlet under et "*compassionate use program*" døde af cerebral infarkt på grund af leukocytose efter behandling med kemoterapeutiske lægemidler for at sænke WBC-tallet. Observation er den anbefalede forholdsregel, kun med intervention i særlige tilfælde.

I de pivotale studier med recidiverende APL var mortaliteten i forbindelse med dissemineret intravaskulær koagulation (DIC) associeret blødning meget almindelig (> 10 %), hvilket stemmer overens med den tidlige mortalitet, der er rapporteret i litteraturen.

Hos nydiagnosticerede patienter med lav til intermediær risiko APL blev der observeret differentieringssyndrom hos 19 %, herunder 5 svære tilfælde.

Efter markedsføringen af TRISENOX er der også blevet rapporteret et differentieringssyndrom, såsom retinoinisyresyndrom, i forbindelse med behandling af andre maligniteter end APL.

### Forlængelse af QT-interval

Arsentrioxid kan forårsage QT-intervalforlængelse. QT-forlængelse (se pkt. 4.4) kan føre til en ventrikulær arytmi af torsades de pointes-typen, som kan være letal. Risikoen for torsades de pointes er relateret til sværhedsgraden af QT-forlængelsen, samtidig indgift af QT-forlængende lægemidler, torsades de pointes i anamnesen, allerede eksisterende QT-intervalforlængelse, kongestiv hjertestop, indgift af kaliumsænkende diuretika, eller andre konditioner, som resulterer i hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi. En patient med recidiverende APL (som fik flere lægemidler samtidig, inklusive amphotericin B) fik en asymptomatisk episode af torsades de pointes under induktionsterapi med arsenetrioxid. Hun fortsatte med konsolidering uden yderligere tegn på QT-forlængelse.

Hos nydiagnosticerede patienter med lav til intermediær risiko APL blev der observeret QTc-forlængelse hos 15,6 %. Hos en patient blev induktionsbehandlingen seponeret på dag 3 på grund af en svær forlængelse af QTc-intervallet samt elektrolytanomalier.

### Perifer neuropati

Perifer neuropati, karakteriseret ved paræstesi/dysæstesi, er en almindelig og velkendt miljøeffekt af arsen. Kun 2 patienter med recidiverende/refraktær APL ophørte med behandling på et tidligt tidspunkt på grund af denne bivirkning, og én fortsatte med at få yderligere TRISENOX i henhold til en efterfølgende protokol. 44 % af recidiverende/refraktære APL-patienterne oplevede symptomer, der kunne forbindes med neuropati; de fleste var lette til moderate og reversible efter seponering af TRISENOX.

### Hepatotoksicitet (grad 3-4)

Hos nydiagnosticerede patienter med lav til intermediær risiko APL udviklede 63,2 % grad 3 eller 4 levertoksicitet under induktions- eller konsolideringsbehandlingen med TRISENOX i kombination med ATRA. De toksiske virkninger ophørte imidlertid med en midlertidig afbrydelse af enten TRISENOX, ATRA eller begge (se pkt. 4.4).

### Hæmatologisk gastrointestinal toksicitet

Hos nydiagnosticerede patienter med lav til intermediær risiko APL opstod der gastrointestinal toksicitet, grad 3-4 neutropeni og grad 3 eller 4 trombocytopeni. Disse hændelser var imidlertid 2,2 gange mindre hyppige hos patienter, der fik TRISENOX i kombination med ATRA, sammenlignet med patienter, der fik ATRA + kemoterapi.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Hvis der opstår symptomer, der tyder på alvorlig akut arsen-toksicitet (f.eks. kramper, muskelsvækkelse og konfusion), skal TRISENOX øjeblikkeligt seponeres, og kelatterapi med penicillamin i en daglig dosis på  $\leq 1$  g kan overvejes. Varigheden af behandlingen med penicillamin skal evalueres under hensyntagen til laboratorieværdien for arsen i urinen.

For patienter, der ikke kan tage oral medicin, kan dimercaprol indgivet i en dosis på 3 mg/kg intramuskulært hver 4. time overvejes, indtil den umiddelbare livstruende toksicitet er aftaget. Derefter kan der gives penicillamin i en dosis  $\leq 1$  g pr. dag. I tilfælde af koagulopati anbefales oral indgivelse af det kelerende middel dimercaptosuccinsyresuccimer (DCI) 10 mg/kg eller 350 mg hver 8. time i 5 dage og derefter hver 12. time i to uger. For patienter med alvorlig, akut arsenoverdosis skal man overveje dialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre neoplastiske midler, ATC-kode: L01XX27

#### Virkningsmekanisme

TRISENOX' virkningsmekanisme er ikke helt klarlagt. Arsenitrioxid fremkalder morfologiske ændringer og deoxyribonukleinsyre (dna)-fragmenteringsegenskaber, som er karakteristisk for apoptose ved NB4-humane promyelocyt-leukæmi-celler *in vitro*. Arsenitrioxid skader og nedbryder også fusionsproteinet Promyelocyt-leukæmi/retinoinsyre-receptor-alfa (PML/RAR-alfa).

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### Nydiagnosticerede APL-patienter, der ikke er i højrisikogruppe

TRISENOX er blevet undersøgt hos 77 nydiagnosticerede patienter med lav til intermediær risiko APL i et kontrolleret, randomiseret klinisk fase 3-non-inferioritetsstudie, der sammenlignede virkningen og sikkerheden af TRISENOX i kombination med all-*trans*-retinoinsyre (ATRA) *versus* ATRA+kemoterapi (f.eks. idarubicin og mitoxantron) (studie APL0406). Patienter med nydiagnosticeret APL, bekræftet ved tilstedeværelse af t(15; 17) eller PML-RAR $\alpha$  ved RT-PCR, eller med hypergranulære leukæmiceller blev inkluderet. Der foreligger ingen data for patienter med andre translokationer, såsom t(11;17) (PLZF/RAR $\alpha$ ). Patienter med signifikant arythmi, ekg-anomali (medfødt langt QT-syndrom, tidligere eller aktuel signifikant ventrikulær eller atrial takyarythmi, klinisk signifikant bradykardi i hvile ( $< 50$  slag/minut), QTc  $> 450$  msec. på screenings-ekg, højre grenblok plus venstresidigt anteriort hemiblok, bifascikulært blok) eller neuropati blev ekskluderet fra studiet. Patienter i ATRA+TRISENOX-gruppen fik ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> oralt dagligt og TRISENOX 0,15 mg/kg i.v. dagligt indtil komplet remission (CR). Under konsolidering blev ATRA givet i den samme dosis i perioder på 2 uger med behandling og 2 uger uden, til i alt 7 behandlingsforløb, og TRISENOX blev givet i den samme dosis 5 dage om ugen, 4 uger med behandling og 4 uger uden, til i alt 4 behandlingsforløb. Patienter i ATRA+kemoterapi-gruppen fik idarubicin 12 mg/m<sup>2</sup> i.v. på dag 2, 4, 6 og 8 og ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> oralt dagligt indtil CR. Under konsolidering fik patienterne idarubicin

5 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 til 4 og ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> dagligt i 15 dage, og dernæst mitoxantron 0 mg/m<sup>2</sup> i.v. på dag 1 til 5 og igen ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> dagligt i 15 dage, og endelig en enkeltdosis idarubicin på 12 mg/m<sup>2</sup> og ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> dagligt i 15 dage. Hvert konsolideringsforløb blev påbegyndt ved hæmatologisk restitution efter det tidligere behandlingsforløb, defineret som absolut neutrofil  $> 1,5 \times 10^9/l$  og trombocytter  $> 100 \times 10^9/l$ . Patienterne i ATRA+kemoterapi-gruppen fik også vedligeholdelsesbehandling i op til 2 år, bestående af 6-mercaptopurin 50 mg/m<sup>2</sup> oralt dagligt, methotrexat 5 mg/m<sup>2</sup> intramuskulært ugentligt og ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> dagligt i 15 dage hver 3. måned.

De vigtigste effektresultater er opsummeret i Tabel 3 nedenfor:

Tabel 3

Effektmål	ATRA + TRISENOX (n = 77) [%]	ATRA + kemoterapi (n = 79) [%]	Konfidens- interval (CI)	P-værdi
2-års hændelsesfri overlevelse (EFS)	97	86	95 % CI for forskellen, 2-22 procentpoints	p < 0,001 for noninferioritet  p = 0,02 for superioritet af ATRA+TRISENOX
Komplet hæmatologisk remission (HCR)	100	95		p = 0,12
2-års samlet overlevelse (OS)	99	91		p = 0,02
2-års sygdomsfri overlevelse (DFS)	97	90		p = 0,11
2-års kumulativ forekomst af recidiv (CIR)	1	6		p = 0,24

APL = akut promyelocyt-leukæmi, ATRA = all-*trans*-retinoinsyre

#### Recidiverende/refraktær APL

TRISENOX er blevet undersøgt hos 52 APL-patienter, som tidligere er blevet behandlet med anthracyclin og retinoid i to åbne enkeltarmede ikke-komparative studier. Det ene var et klinisk studie, som kun involverede én investigator (n=12), og det andet var et multicenterstudie med 9 institutioner (n=40). Patienter i det første studie fik en gennemsnitlig dosis TRISENOX på 0,16 mg/kg/dag (interval 0,06 til 0,20 mg/kg/dag), og patienter i multicenterstudiet fik en fast dosis på 0,15 mg/kg/dag. TRISENOX blev indgivet intravenøst over 1 til 2 timer, indtil knoglemarven var fri for leukæmiceller, op til maksimalt 60 dage. Patienter med komplet remission fik konsolideringsterapi med TRISENOX i yderligere 25 doser over en 5-ugers periode. Konsolideringsterapien påbegyndtes 6 uger (interval 3-8) efter induktion i enkeltinstitutionsstudiet og 4 uger (interval 3-6) i multicenterstudiet. Komplet remission (CR) blev defineret som fravær af synlige leukæmiceller i knoglemarven og perifer restitution af blodplader og hvide blodlegemer.

Patienter i enkeltcenterstudiet havde recidiv efter 1-6 forudgående terapiregimer, og 2 patienter havde recidiv efter stamcelletransplantation. Patienter i multicenterstudiet havde recidiv efter 1-4 forudgående terapiregimer, og 5 patienter havde recidiv efter stamcelletransplantation. Gennemsnitsalderen i enkeltcenterstudiet var 33 år (aldersinterval 9 til 75). Gennemsnitsalderen i multicenterstudiet var 40 år (aldersinterval 5 til 73).

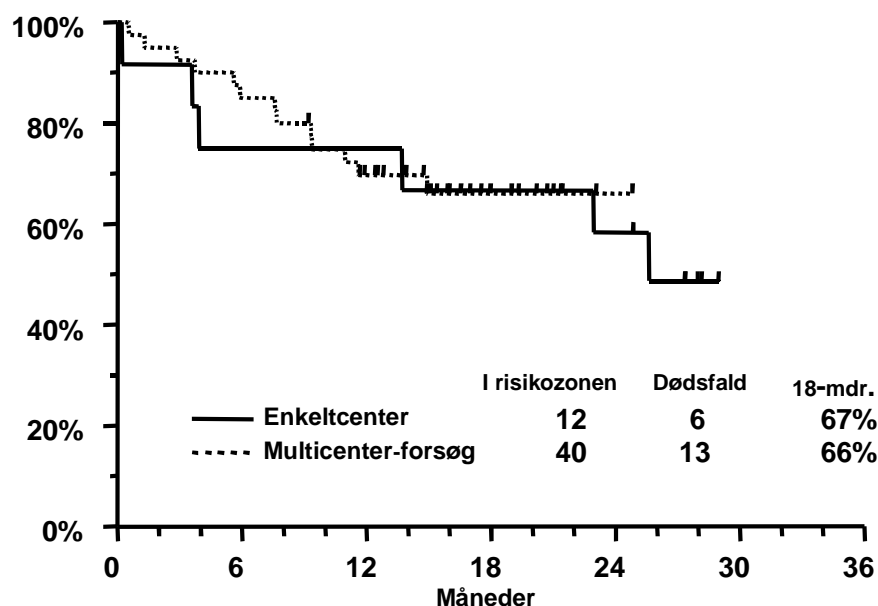
Resultaterne er opsummeret i Tabel 4 nedenfor.

Tabel 4

	Enkeltcenterstudie N=12	Multicenterstudie N=40
TRISENOX dosis, mg/kg/dag (median, interval)	0,16 (0,06-0,20)	0,15
Komplet remission	11 (92 %)	34 (85 %)
<b>Tid til knoglemarvsremission (median)</b>	32 dage	35 dage
<b>Tid til CR (median)</b>	54 dage	59 dage
18-måneders overlevelse	67 %	66 %

Enkeltinstitutionsstudiet inkluderede 2 pædiatriske patienter (< 18 år gamle), som begge opnåede CR. Multicenterstudiet inkluderede 5 pædiatriske patienter (< 18 år gamle), hvoraf 3 opnåede CR. Ingen børn under 5 år blev behandlet.

I en opfølgende behandling efter konsolidering fik 7 patienter i enkeltinstitutionsstudiet og 18 patienter i multicenterstudiet yderligere vedligeholdelsesterapi med TRISENOX. Tre patienter fra enkeltinstitutionsstudiet og 15 patienter fra multicenterstudiet fik stamcelletransplantationer efter afslutning af TRISENOX. Kaplan-Meier medianvarigheden af CR for enkeltinstitutionsstudiet var 14 måneder og blev ikke nået for multicenterstudiet. Ved sidste opfølgning var 6 af 12 patienter i enkeltinstitutionsstudiet i live med en medianopfølgningstid på 28 måneder (område 25 til 29). I multicenterstudiet var 27 af 40 patienter i live med en middelopfølgningstid på 16 måneder (område 9 til 25). Kaplan-Meier skøn for 18-måneders overlevelse for begge forsøg er vist nedenfor.



Cytogenetisk bekræftelse af konversion til en normal genotype og påvisning ved revers transkriptase – polymerasekædereaktion (RT-PCR) af PML/RAR $\alpha$  konversion til normal er vist i Tabel 5 nedenfor.

#### Cytogenetik efter TRISENOX terapi

Tabel 5

	<b>Enkeltcenter-pilotstudie N med CR = 11</b>	<b>Multicenterstudie N med CR = 34</b>
Konventionel cytogenetik [t(15;17)]		
<b>Fraværende</b>	8 (73 %)	31 (91 %)
<b>Tilstede</b>	1 (9 %)	0 %
<b>Kan ikke evalueres</b>	2 (18 %)	3 (9 %)
RT-PCR for PML/ RAR $\alpha$		
<b>Negativ</b>	8 (73 %)	27 (79 %)
<b>Positiv</b>	3 (27 %)	4 (12 %)
<b>Kan ikke evalueres</b>	0	3 (9 %)

Der sås respons hen over alle testede aldersgrupper, varierende fra 6 til 75 år. Responshyppigheden var ens for de to køn. Der er ingen erfaring med effekten af TRISENOX på varianten APL indeholdende t(11;17) og t(5;17) kromosomtranslokationer.

#### Pædiatrisk population

Der er begrænset erfaring hos børn. 5 ud af 7 patienter under 18 år (i alderen 5 til 16 år) behandlet med TRISENOX i den anbefalede dosis på 0,15 mg/kg/dag opnåede komplet respons (se pkt. 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Den uorganiske, frysetørrede form af arsen(III)oxid danner efter opløsning straks hydrolyseproduktet arsen(III)syrling (As<sup>III</sup>). As<sup>III</sup> er den farmakologisk aktive form af arsen(III)oxid.

#### Fordeling

Fordelingsvolumen ( $V_d$ ) for As<sup>III</sup> er stort (> 400 l), hvilket tyder på en betydelig fordeling ind i vævene med en ubetydelig proteinbinding.  $V_d$  er også vægtafhængig og stiger med stigende kropsvægt. Totalt arsen akkumuleres hovedsagligt i lever, nyre og hjerte og i mindre grad i lunge, hår og negle.

#### Biotransformation

Metaboliseringen af arsen(III)oxid omfatter oxidering af arsen(III)syrling (As<sup>III</sup>), den aktive form af arsen(III)oxid, til arsen(V)syre (As<sup>V</sup>), såvel som oxidativ metylering til monometylarsonsyre (MMA<sup>V</sup>) og dimetylarsonsyre (DMA<sup>V</sup>) via metyltransferaser, primært i leveren. De pentavalente metabolitter, MMA<sup>V</sup> og DMA<sup>V</sup> optræder langsomt i plasma (cirka 10-24 timer efter første administration af arsen(III)oxid), men på grund af deres længere halveringstid, akkumuleres de mere ved gentagen dosering end As<sup>III</sup>. Akkumuleringsgraden af disse metabolitter afhænger af doseringsregimet. Omtrentlig akkumulering var fra 1,4 til 8-dobbelt ved gentagen administration sammenlignet med enkeltdosis. As<sup>V</sup> findes kun i relativt lave koncentrationer i plasma.

*In vitro* enzymatiske forsøg med humane levermikrosomer viste, at arsen(III)oxid ikke har nogen hæmmende virkning på substrater for de centrale cytochrom P450-enzymers såsom 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Stoffer, der er substrater for disse CYP-enzymers, forventes ikke at interagere med TRISENOX.

#### Elimination

Cirka 15 % af den indgivne TRISENOX-dosis udskilles i urinen som uændret As<sup>III</sup>. De metylerede metabolitter af As<sup>III</sup> (MMA<sup>V</sup>, DMA<sup>V</sup>) bliver primært udskilt i urinen. Plasmakoncentrationen af As<sup>III</sup> falder fra maksimal plasmakoncentration på en bifasisk måde med en gennemsnitlig terminal eliminationshalveringstid på 10-14 timer. Den totale clearance for As<sup>III</sup> i enkeltdosisintervallet 7-32 mg (administreret som 0,15 mg/kg) er 49 l/time, og den renale clearance er 9 l/time. Clearance er

ikke afhængig af personens vægt eller den indgivne dosis i det undersøgte dosisinterval. Den gennemsnitlige estimerede terminale eliminationshalveringstid for metabolitterne MMA<sup>V</sup> og DMA<sup>V</sup> er henholdsvis 32 timer og 70 timer.

#### Nedsat nyrefunktion

Plasmaclearance for As<sup>III</sup> var ikke ændret hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min) eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min). Plasmaclearance for As<sup>III</sup> hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance mindre end 30 ml/min) var 40 % lavere sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Systemisk eksponering for MMA<sup>V</sup> og DMA<sup>V</sup> syntes at være større hos patienter med nedsat nyrefunktion. Den kliniske konsekvens af dette er ukendt, men der sås ikke øget toksicitet.

#### Nedsat leverfunktion

Farmakokinetiske data fra patienter med hepatocellulært karcinom og let til moderat nedsat leverfunktion indikerer, at As<sup>III</sup> eller As<sup>V</sup> ikke akkumulerer efter infusion to gange ugentligt. Der blev ikke set nogen klar tendens til øget systemisk eksponering for As<sup>III</sup>, As<sup>V</sup>, MMA<sup>V</sup> eller DMA<sup>V</sup> ved faldende leverfunktionsniveau vurderet ved dosisnormaliseret (pr mg dosis) AUC.

#### Linearitet/non-linearitet

Den systemiske eksponering (AUC) synes at være lineær i hele dosisintervallet efter enkeltdosis fra 7 til 32 mg (indgivet som 0,15 mg/kg). Faldet fra maksimal plasmakoncentration af As<sup>III</sup> sker bifasisk og er karakteriseret ved en initial hurtig distributionsfase efterfulgt af en langsommere terminal eliminationsfase. Efter indgivelse af 0,15 mg/kg dagligt (n=6) eller to gange ugentligt (n=3) sås en cirka dobbelt så høj akkumulering af As<sup>III</sup> sammenlignet med en enkelt infusion. Denne akkumulering var en smule højere end forventet ud fra enkeltdosisresultater.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Begrænsede reproduktionstoksiske studier af arsenitrioxid i dyr indikerer embryotoksicitet og teratogenicitet (neuralrørsdefekter, anoftalmia og mikroftalmia) ved indgivelse 1-10 gange den anbefalede kliniske dosis (mg/m<sup>2</sup>). Der er ikke gennemført fertilitetsstudier med TRISENOX. Arsensammensætninger påfører kromosomafvigelse og morfologiske ændringer af pattedyrsceller *in vitro* og *in vivo*. Der er ikke gennemført nogen formelle karcinogenitetsstudier af arsenitrioxid ved intravenøs indgift. Dog er arsenitrioxid og andre uorganiske arsensammensætninger kendt som karcinogene for mennesker.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Natriumhydroxid  
Saltsyre (til pH-justering)  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforlideligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

### **6.3 Opbevaringstid**

TRISENOX 1 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
4 år.

### TRISENOX 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

3 år.

Efter fortynding i intravenøse opløsninger er TRISENOX kemisk og fysisk stabilt i 24 timer ved 15 °C-30°C og i 48 timer i køleskab ved 2 °C-8 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes umiddelbart. Hvis det ikke anvendes umiddelbart, er opbevaringstider og betingelser før anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C-8°C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og aseptiske forhold.

#### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlerne, se pkt. 6.3.

#### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

##### TRISENOX 1 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Glasampul (type I borsilicat) indeholdende 10 ml koncentrat. Hver pakning indeholder 10 ampuller.

##### TRISENOX 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

6 ml koncentrat i et klart hætteglas af type I borsilikat-glas med en prop af chlorbutylgummi (FluroTec-belagt prop) og en krympehætte af aluminium med en flip-top plasticknap. Hver pakning indeholder 10 hætteglas.

#### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

##### Klargøring af TRISENOX

Aseptisk teknik skal nøje overholdes under hele håndteringen af TRISENOX, da det ikke indeholder konserveringsmiddel.

TRISENOX skal fortyndes med 100 til 250 ml 50 mg/ml (5 %) glucose injektionsvæske, opløsning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske, opløsning umiddelbart efter udtrækning fra ampullen eller hætteglasset..

TRISENOX må ikke blandes med eller indgives i samme intravenøse slange samtidigt med andre lægemidler.

Den fortyndede infusionsvæske skal være klar og farveløs. Alle parenterale opløsninger skal nøje efterses for partikler og misfarvning forud for indgivelsen. Infusionsvæsken må ikke anvendes, hvis den indeholder fremmede partikler.

##### Bortskaffelse

TRISENOX er kun til engangsbrug, og alle ubrugte portioner fra hver ampul eller fra hvert hætteglas skal bortskaffes forsvarligt. Gem ikke de ikke-anvendte portioner til senere indgift.

Ikke anvendt lægemiddel, eventuelle genstande, der kommer i kontakt hermed, samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland



**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

TRISENOX 1 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
EU/1/02/204/001

TRISENOX 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
EU/1/02/204/002

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 5. marts 2002

Dato for seneste fornyelse: 5. marts 2007

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

Almac Pharma Services (Ireland) Limited  
Finnabair Industrial Estate,  
Dundalk, Co. Louth,  
A91 P9KD,  
Irland

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

TRISENOX 1 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
arsentrioxid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver ml koncentrat indeholder 1 mg arsenetrioxid  
Hver ampul med 10 ml indeholder 10 mg arsenetrioxid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer: natriumhydroxid, saltsyre, vand til injektionsvæsker

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
10 ampuller  
10 mg/10 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Intravenøs anvendelse efter fortynding  
Kun til engangsbrug  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Cytotoksisk: skal håndteres med forsigtighed

**8. UDLØBSDATO**

Anv. inden  
Læs indlægssedlen vedrørende det fortyndede produkts holdbarhed

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/02/204/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**AMPULETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

**TRISENOX** 1 mg/ml, sterilt koncentrat  
arsentrioxid  
i.v. anvendelse efter fortynding

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Kun til engangsbrug

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

10 mg/10 ml

**6. ANDET**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**ÆSKE TIL HÆTTEGLASSET MED 2 MG/ML**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

TRISENOX 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
arsentrioxid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver ml koncentrat indeholder 2 mg arsenetrioxid  
Hvert hætteglas med 6 mg indeholder 12 mg arsenetrioxid.

**NY KONCENTRATION**

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpemidler: natriumhydroxid, saltsyre, vand til injektionsvæsker

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

10 hætteglas  
12 mg/6 ml



**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Intravenøs anvendelse efter fortynding  
Kun til engangsbrug  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Cytotoksisk: skal håndteres med forsigtighed

**8. UDLØBSDATO**

Anv. inden

Læs indlægssedlen vedrørende det fortyndede produkts holdbarhed

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/02/204/002

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLAS 2 MG/ML**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

**TRISENOX** 2 mg/ml, sterilt koncentrat  
arsentrioxid  
i.v. anvendelse efter fortynding

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Kun til engangsbrug

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

12 mg/6 ml

**6. ANDET**

**NY KONCENTRATION**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### TRISENOX 1 mg/ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning arsentrioxid

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få TRISENOX
3. Sådan gives TRISENOX
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

TRISENOX anvendes til voksne patienter med nydiagnosticeret lav til intermediær risiko akut promyelocyt-leukæmi (APL), og til voksne patienter, hvis sygdom ikke har reageret på andre behandlinger. APL er en speciel type myeloid leukæmi, en sygdom, hvor der forekommer unormale hvide blodlegemer og unormal blødning og blå mærker.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at få TRISENOX**

TRISENOX skal indgives under tilsyn af en læge, der har erfaring med behandlingen af akut leukæmi.

#### **Du må ikke få TRISENOX**

Hvis du er allergisk over for arsenetrioxid eller et af de øvrige indholdsstoffer i TRISENOX (angivet i punkt 6).

#### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Du skal kontakte lægen eller sundhedspersonalet, før du får TRISENOX, hvis

- du har nedsat nyrefunktion,
- du har leverproblemer.

Din læge vil tage følgende forsigtighedsregler:

- Der vil blive taget prøver for at kontrollere mængden af kalium, magnesium, calcium og kreatinin i blodet, inden du får din første dosis TRISENOX.
- Du skal have taget et elektrokardiogram (ekg) inden din første dosis.
- Blodprøver (for kalium, calcium, magnesium og til kontrol af leverfunktionen) bør gentages under behandlingen med TRISENOX.
- Derudover vil du få taget et elektrokardiogram to gange ugentlig.
- Hvis der er risiko for, at du har en bestemt type unormal hjerterytme (f.eks. torsades de pointes eller QT-forlængelse), vil dit hjerte blive kontrolleret løbende.
- Din læge vil overvåge dit helbred under og efter behandlingen, da arsenetrioxid, det aktive stof i TRISENOX, kan forårsage andre kræftformer. Du skal fortælle om alle nye og usædvanlige symptomer og omstændigheder, når du ser lægen.
- Opfølgning af dine kognitive funktioner og din mobilitet, hvis du har risiko for B1-vitaminmangel.

## **Børn og unge**

TRISENOX anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

## **Brug af anden medicin sammen med TRISENOX**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Fortæl det især altid til lægen

– hvis du bruger forskellige typer medicin, som kan forårsage en ændring i din hjerterytme. Disse kan bl.a. være:

- visse typer antiarytmika (medicin, som bruges til at korrigere uregelmæssig hjerterytme, f.eks. kinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid)
- medicin til behandling af psykose (manglende realitetsopfattelse, f.eks. thioridazin)
- medicin til behandling af depression (f.eks. amitriptylin)
- visse typer medicin til behandling af bakterieinfektioner (f.eks. erythromycin og sparfloracin)
- visse typer medicin til behandling af allergier, f.eks. høfeber (antihistaminer, f.eks. terfenadin og astemizol)
- medicin, som medfører nedsat indhold af magnesium eller kalium i dit blod (f.eks. amphotericin B)
- cisaprid (medicin som bruges til at lindre visse maveproblemer)

Disse lægemidlers virkning på din hjerterytme kan forværres af TRISENOX. Du skal sørge for at fortælle din læge om al den medicin, du tager.

- hvis du tager eller for nyligt har taget medicin, der kan påvirke leveren. Vis beholderen eller pakningen til lægen, hvis du er i tvivl.

## **Brug af TRISENOX sammen med mad og drikke**

Der er ingen begrænsninger med hensyn til mad og drikke, mens du får TRISENOX.

## **Graviditet**

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for medicin.

Du må ikke få TRISENOX, hvis du er gravid, da det kan skade fosteret.

Hvis du er i den fødedygtige alder, skal du bruge sikker prævention under behandlingen med TRISENOX.

Hvis du er gravid, eller du bliver gravid under behandlingen med TRISENOX, skal du spørge din læge til råds.

Mænd skal bruge sikker prævention under behandlingen med TRISENOX.

## **Amning**

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen former for medicin.

Arsentrioxid i TRISENOX udskilles i mælken. Da TRISENOX kan være skadeligt for spædbørn, der ammes, må du ikke amme, så længe du får TRISENOX.

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

TRISENOX forventes ikke at påvirke eller påvirker kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis du mærker ubehag eller føler dig utilpas efter en TRISENOX-infusion, skal du vente, indtil symptomerne forsvinder, før du fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

## **TRISENOX indeholder natrium**

TRISENOX indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis. Det betyder, at medicinen i det væsentlige er natriumfri.

### 3. Sådan gives TRISENOX

#### Behandlingens varighed, og hvor tit du skal have TRISENOX

##### Patienter med nydiagnosticeret akut promyelocyt-leukæmi

Lægen vil give dig TRISENOX én gang om dagen som en infusion. I den første behandlingscyklus vil du blive behandlet hver dag i op til højst 60 dage, eller indtil lægen bestemmer, at din sygdom er i bedring. Hvis din sygdom reagerer positivt på TRISENOX, vil du få yderligere 4 behandlingscykluser. Hver cyklus består af 20 doser. Du vil få en dosis 5 dage om ugen (efterfulgt af en pause på 2 dage) i 4 uger efterfulgt af 4 ugers pause. Din læge beslutter nøjagtigt, hvor længe du skal fortsætte behandlingen med TRISENOX.

##### Patienter med akut promyelocyt-leukæmi, hvor sygdommen ikke har reageret på andre behandlinger

Lægen vil give dig TRISENOX én gang om dagen som en infusion. I den første behandlingscyklus vil du blive behandlet hver dag i op til højst 50 dage, eller indtil lægen bestemmer, at din sygdom er i bedring. Hvis din sygdom reagerer positivt på TRISENOX, vil du få yderligere en behandlingscyklus med 25 doser. Du vil få en dosis 5 dage om ugen (efterfulgt af en pause på 2 dage) i 5 uger. Lægen vil beslutte nøjagtigt, hvor længe du skal fortsætte behandlingen med TRISENOX.

#### Anvendelsesmåde og administrationsvej

TRISENOX skal fortyndes med en injektionsvæske, der indeholder enten glucose eller natriumchlorid.

TRISENOX gives normalt af en læge eller en sygeplejerske. Den gives som et drop (infusion) i en vene i løbet af 1-2 timer, men infusionen kan vare længere, hvis der optræder bivirkninger som blussen og svimmelhed.

TRISENOX må ikke blandes med andre lægemidler eller gives som infusion gennem samme slange som anden medicin.

#### Hvis din læge eller sundhedspersonalet giver dig for meget TRISENOX

Du kan opleve kramper, muskelsvaghed og forvirring. Hvis dette sker, skal behandlingen med TRISENOX omgående stoppes, og din læge vil behandle arsen-overdoseringen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Du skal straks fortælle det til lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever følgende bivirkninger, da disse kan være tegn på en alvorlig tilstand kaldet "differentieringssyndrom", som kan være dødelig:**

- vejrtrækningsbesvær
- hoste
- smerter i brystet
- feber

**Du skal straks fortælle det til lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever følgende bivirkninger, da disse kan være tegn på en allergisk reaktion:**

- vejrtrækningsbesvær
- feber
- pludselig vægtstigning
- ophobning af væske (f.eks. hævede hænder og fødder)
- besvimelse
- kraftig hjertebanken.

Mens du er i behandling med TRISENOX, kan du opleve nogle af følgende reaktioner:

*Meget almindelig: (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)*

- træthed (mæthed), smerter, feber, hovedpine
- kvalme, opkastning, diarré,
- svimmelhed, muskelsmerter, følelseløshed eller snurrende fornemmelser i huden,
- udslæt eller kløe,
- øget blodsukker, ødemer (hævelse som følge af væskeophobning),
- kortåndethed, hurtig hjerterytme (puls), unormalt hjertediagram (ekg),
- nedsat indhold af kalium eller magnesium i blodet, unormale prøver for leverfunktion inklusive forhøjet indhold af bilirubin eller gammaglutamyltransferase i blodet.

*Almindelig: (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)*

- nedsat antal blodceller (blodplader, røde og/eller hvide blodlegemer), øget antal hvide blodlegemer,
- kulderystelser, vægtstigning,
- feber på grund af infektion og lavt antal hvide blodlegemer, herpes zoster-infektion,
- smerter i brystet, blødning i lungerne, hypoksi (lavt iltniveau), væskeansamling omkring hjertet eller lungerne, lavt blodtryk, unormal hjerterytme (hjerteslag),
- krampeanfald, led- eller knoglesmerter, årebetændelse,
- forhøjet natrium eller magnesium, ketoner i blod og urin (ketoacidose), unormale prøver for nyrefunktion, nyresvigt,
- mavesmerter,
- hudrødme, opsvulmet ansigt, sløret syn

*Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)*

- lungebetændelse, blodforgiftning
- inflammation (betændelsesagtig tilstand) i lungerne som medfører smerter i brystet og åndenød, hjertesvigt
- væskemangel (dehydrering), forvirring
- cerebral sygdom (encefalopati, Wernickes encefalopati) med forskellige manifestationer, herunder problemer med at bruge arme og ben, talebesvær og forvirring

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på ampuletiketten og æsken.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Efter fortynding: Hvis præparatet ikke bruges umiddelbart efter fortynding, er opbevaringstider og betingelser din læges ansvar, og det vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2°C -8°C, medmindre fortyndingen har fundet sted i et sterilt miljø.

Brug ikke lægemidlet, hvis der er fremmede partikler i infusionsvæsken, eller hvis den er misfarvet.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.



## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### TRISENOX indeholder:

- Aktivt stof: arsen trioxid. Hver ml koncentrat indeholder 1 mg arsen trioxid. Hver ampul med 10 ml indeholder 10 mg arsen trioxid.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumhydroxid, saltsyre og vand til injektionsvæsker. Se punkt 2 "Trisenox indeholder natrium".

### Udseende og pakningsstørrelser

- TRISENOX er et koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat). TRISENOX leveres i glasampuller som en koncentreret, klar, farveløs, vandig opløsning. Hver æske indeholder 10 glasampuller til engangsbrug.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

### Fremstiller

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

Almac Pharma Services (Ireland) Limited; Finnabair Industrial Estate, Dundalk, Co. Louth, A91 P9KD, Irland

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

### Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

<-----  
----

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

ASEPTISK TEKNIK SKAL NØJE OVERHOLDES UNDER HELE HÅNDTERINGEN AF TRISENOX, DA DET IKKE INDEHOLDER KONSERVERINGSMIDDEL.

### Fortynding af TRISENOX

TRISENOX skal fortyndes før indgift.

Personalet skal uddannes i håndtering og fortynding af arsen trioxid og skal bruge passende beskyttelsesbeklædning.

Åbning af ampullen: Hold ampullen med TRISENOX med det farvede punkt opad og foran dig. Ryst eller bank let på ampullen for at få eventuel væske i skaftet ned i ampullens hoveddel. Tryk nu med tommelfingeren på det farvede punkt og knæk ampullen ved at holde godt fast om ampullens hoveddel med den anden hånd.

Fortynding: Før forsigtigt kanylen på en injektionssprøjte ind i ampullen og træk alt indholdet op. TRISENOX skal derefter straks fortyndes med 100 til 250 ml 50 mg/ml (5 %) glucose injektionsvæske, opløsning, eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid injektionsvæske, opløsning.

Ubrugte portioner fra hver ampul skal bortskaffes forsvarligt. Gem ikke de ikke-anvendte portioner til senere indgift.

### **Anvendelse af TRISENOX**

TRISENOX er kun til engangsbrug. Det må ikke blandes med eller indgives i samme intravenøse slange samtidigt med andre lægemidler.

TRISENOX skal indgives intravenøst over 1-2 timer. Infusionsvarigheden kan øges op til 4 timer, hvis der observeres vasomotoriske reaktioner. Et centralt venekateter er ikke påkrævet.

Den fortyndede infusionsvæske skal være klar og farveløs. Alle parenterale opløsninger skal nøje efterses for partikler og misfarvning forud for indgivelsen. Infusionsvæsken må ikke anvendes, hvis den indeholder fremmede partikler.

Efter fortynding i intravenøse opløsninger er TRISENOX kemisk og fysisk stabilt i 24 timer ved 15 °C -30 °C og i 48 timer i køleskab ved 2 °C -8 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes umiddelbart. Hvis det ikke anvendes umiddelbart, vil anvendelsesholdbarheden og -forholdene være at betragte som brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C -8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og aseptiske forhold.

### **Procedure for korrekt bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel, eventuelle genstande, der kommer i kontakt hermed samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## Indlægsseddel: Information til patienten

### TRISENOX 2 mg/ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning arsentrioxid

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få TRISENOX
3. Sådan gives TRISENOX
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

TRISENOX anvendes til voksne patienter med nydiagnosticeret lav til intermediær risiko akut promyelocyt-leukæmi (APL), og til voksne patienter, hvis sygdom ikke har reageret på andre behandlinger. APL er en speciel type myeloid leukæmi, en sygdom, hvor der forekommer unormale hvide blodlegemer og unormal blødning og blå mærker.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at få TRISENOX**

TRISENOX skal indgives under tilsyn af en læge, der har erfaring med behandlingen af akut leukæmi.

#### **Du må ikke få TRISENOX**

Hvis du er allergisk over for arsenetrioxid eller et af de øvrige indholdsstoffer i TRISENOX (angivet i punkt 6).

#### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Du skal kontakte lægen eller sundhedspersonalet, før du får TRISENOX, hvis

- du har nedsat nyrefunktion,
- du har leverproblemer.

Din læge vil tage følgende forsigtighedsregler:

- Der vil blive taget prøver for at kontrollere mængden af kalium, magnesium, calcium og kreatinin i blodet, inden du får din første dosis TRISENOX.
- Du skal have taget et elektrokardiogram (ekg) inden din første dosis.
- Blodprøver (for kalium, calcium, magnesium og til kontrol af leverfunktionen) bør gentages under behandlingen med TRISENOX.
- Derudover vil du få taget et elektrokardiogram to gange ugentlig.
- Hvis der er risiko for, at du har en bestemt type unormal hjerterytme (f.eks. torsades de pointes eller QT-forlængelse), vil dit hjerte blive kontrolleret løbende.
- Din læge vil overvåge dit helbred under og efter behandlingen, da arsenetrioxid, det aktive stof i TRISENOX, kan forårsage andre kræftformer. Du skal fortælle om alle nye og usædvanlige symptomer og omstændigheder, når du ser lægen.
- Opfølgning af dine kognitive funktioner og din mobilitet, hvis du har risiko for B1-vitaminmangel.

## **Børn og unge**

TRISENOX anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

## **Brug af anden medicin sammen med TRISENOX**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Fortæl det især altid til lægen

– hvis du bruger forskellige typer medicin, som kan forårsage en ændring i din hjerterytme. Disse kan bl.a. være:

- visse typer antiarytmika (medicin, som bruges til at korrigere uregelmæssig hjerterytme, f.eks. kinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid)
- medicin til behandling af psykose (manglende realitetsopfattelse, f.eks. thioridazin)
- medicin til behandling af depression (f.eks. amitriptylin)
- visse typer medicin til behandling af bakterieinfektioner (f.eks. erythromycin og sparfloracin)
- visse typer medicin til behandling af allergier, f.eks. høfeber (antihistaminer, f.eks. terfenadin og astemizol)
- medicin, som medfører nedsat indhold af magnesium eller kalium i dit blod (f.eks. amphotericin B)
- cisaprid (medicin som bruges til at lindre visse maveproblemer)

Disse lægemidlers virkning på din hjerterytme kan forværres af TRISENOX. Du skal sørge for at fortælle din læge om al den medicin, du tager.

- hvis du tager eller for nyligt har taget medicin, der kan påvirke leveren. Vis beholderen eller pakningen til lægen, hvis du er i tvivl.

## **Brug af TRISENOX sammen med mad og drikke**

Der er ingen begrænsninger med hensyn til mad og drikke, mens du får TRISENOX.

## **Graviditet**

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for medicin.

Du må ikke få TRISENOX, hvis du er gravid, da det kan skade fosteret.

Hvis du er i den fødedygtige alder, skal du bruge sikker prævention under behandlingen med TRISENOX.

Hvis du er gravid, eller du bliver gravid under behandlingen med TRISENOX, skal du spørge din læge til råds.

Mænd skal bruge sikker prævention under behandlingen med TRISENOX.

## **Amning**

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen former for medicin.

Arsentrioxid i TRISENOX udskilles i mælken. Da TRISENOX kan være skadeligt for spædbørn, der ammes, må du ikke amme, så længe du får TRISENOX.

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

TRISENOX forventes ikke at påvirke eller påvirker kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis du mærker ubehag eller føler dig utilpas efter en TRISENOX-infusion, skal du vente, indtil symptomerne forsvinder, før du fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

## **TRISENOX indeholder natrium**

TRISENOX indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis. Det betyder, at medicinen i det væsentlige er natriumfri.

### 3. Sådan gives TRISENOX

#### Behandlingens varighed, og hvor tit du skal have TRISENOX

##### Patienter med nydiagnosticeret akut promyelocyt-leukæmi

Lægen vil give dig TRISENOX én gang om dagen som en infusion. I den første behandlingscyklus vil du blive behandlet hver dag i op til højst 60 dage, eller indtil lægen bestemmer, at din sygdom er i bedring. Hvis din sygdom reagerer positivt på TRISENOX, vil du få yderligere 4 behandlingscykluser. Hver cyklus består af 20 doser. Du vil få en dosis 5 dage om ugen (efterfulgt af en pause på 2 dage) i 4 uger efterfulgt af 4 ugers pause. Din læge beslutter nøjagtigt, hvor længe du skal fortsætte behandlingen med TRISENOX.

##### Patienter med akut promyelocyt-leukæmi, hvor sygdommen ikke har reageret på andre behandlinger

Lægen vil give dig TRISENOX én gang om dagen som en infusion. I den første behandlingscyklus vil du blive behandlet hver dag i op til højst 50 dage, eller indtil lægen bestemmer, at din sygdom er i bedring. Hvis din sygdom reagerer positivt på TRISENOX, vil du få yderligere en behandlingscyklus med 25 doser. Du vil få en dosis 5 dage om ugen (efterfulgt af en pause på 2 dage) i 5 uger. Lægen vil beslutte nøjagtigt, hvor længe du skal fortsætte behandlingen med TRISENOX.

#### Anvendelsesmåde og administrationsvej

TRISENOX skal fortyndes med en injektionsvæske, der indeholder enten glucose eller natriumchlorid.

TRISENOX gives normalt af en læge eller en sygeplejerske. Den gives som et drop (infusion) i en vene i løbet af 1-2 timer, men infusionen kan vare længere, hvis der optræder bivirkninger som blussen og svimmelhed.

TRISENOX må ikke blandes med andre lægemidler eller gives som infusion gennem samme slange som anden medicin.

#### Hvis din læge eller sundhedspersonalet giver dig for meget TRISENOX

Du kan opleve kramper, muskelsvaghed og forvirring. Hvis dette sker, skal behandlingen med TRISENOX omgående stoppes, og din læge vil behandle arsen-overdoseringen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Du skal straks fortælle det til lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever følgende bivirkninger, da disse kan være tegn på en alvorlig tilstand kaldet "differentieringssyndrom", som kan være dødelig:**

- vejrtrækningsbesvær
- hoste
- smerter i brystet
- feber

**Du skal straks fortælle det til lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever følgende bivirkninger, da disse kan være tegn på en allergisk reaktion:**

- vejrtrækningsbesvær
- feber
- pludselig vægtstigning
- ophobning af væske (f.eks. hævede hænder og fødder)
- besvimelse
- kraftig hjertebanken.

Mens du er i behandling med TRISENOX, kan du opleve nogle af følgende reaktioner:

*Meget almindelig: (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)*

- træthed (mæthed), smerter, feber, hovedpine
- kvalme, opkastning, diarré,
- svimmelhed, muskelsmerter, følelseløshed eller snurrende fornemmelser i huden,
- udslæt eller kløe,
- øget blodsukker, ødemer (hævelse som følge af væskeophobning),
- kortåndethed, hurtig hjerterytme (puls), unormalt hjertediagram (ekg),
- nedsat indhold af kalium eller magnesium i blodet, unormale prøver for leverfunktion inklusive forhøjet indhold af bilirubin eller gammaglutamyltransferase i blodet.

*Almindelig: (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)*

- nedsat antal blodceller (blodplader, røde og/eller hvide blodlegemer), øget antal hvide blodlegemer,
- kulderystelser, vægtstigning,
- feber på grund af infektion og lavt antal hvide blodlegemer, herpes zoster-infektion,
- smerter i brystet, blødning i lungerne, hypoksi (lavt iltniveau), væskeansamling omkring hjertet eller lungerne, lavt blodtryk, unormal hjerterytme (hjerteslag),
- krampeanfald, led- eller knoglesmerter, årebetændelse,
- forhøjet natrium eller magnesium, ketoner i blod og urin (ketoacidose), unormale prøver for nyrefunktion, nyresvigt,
- mavesmerter,
- hudrødme, opsvulmet ansigt, sløret syn

*Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)*

- lungebetændelse, blodforgiftning
- inflammation (betændelsesagtig tilstand) i lungerne som medfører smerter i brystet og åndenød, hjertesvigt
- væskemangel (dehydrering), forvirring
- cerebral sygdom (encefalopati, Wernickes encefalopati) med forskellige manifestationer, herunder problemer med at bruge arme og ben, talebesvær og forvirring

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglasetiketten og æsken.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Efter fortynding: Hvis præparatet ikke bruges umiddelbart efter fortynding, er opbevaringstider og betingelser din læges ansvar, og det vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2°C -8°C, medmindre fortyndingen har fundet sted i et sterilt miljø.

Brug ikke lægemidlet, hvis der er fremmede partikler i infusionsvæsken, eller hvis den er misfarvet.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### TRISENOX indeholder:

- Aktivt stof: arsen trioxid. Hver ml koncentrat indeholder 2 mg arsen trioxid. Hvert hætteglas med 6 ml indeholder 12 mg arsen trioxid.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumhydroxid, saltsyre og vand til injektionsvæsker. Se punkt 2 ”Trisenox indeholder natrium”.

### Udseende og pakningsstørrelser

- TRISENOX er et koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat). TRISENOX leveres i hætteglas som en koncentreret, klar, farveløs, vandig opløsning. Hver æske indeholder 10 hætteglas til engangsbrug.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

### Fremstiller

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

### Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

<-----  
----

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

ASEPTISK TEKNIK SKAL NØJE OVERHOLDES UNDER HELE HÅNDTERINGEN AF TRISENOX, DA DET IKKE INDEHOLDER KONSERVERINGSMIDDEL.

### Fortynding af TRISENOX

TRISENOX skal fortyndes før indgift.

Personalet skal uddannes i håndtering og fortynding af arsen trioxid og skal bruge passende beskyttelsesbeklædning.

**FORSIGTIG, BEMÆRK NY KONCENTRATION (2 mg/ml)**

Fortynding: Før forsigtigt kanylen på en injektionssprøjte ind i hætteglasset og træk det påkrævede volumen op. TRISENOX skal derefter straks fortyndes med 100 til 250 ml 50 mg/ml (5 %) glucose injektionsvæske, opløsning, eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid injektionsvæske, opløsning.

Ubrugte portioner fra hvert hætteglas skal bortskaffes forsvarligt. Gem ikke de ikke-anvendte portioner til senere indgift.

### Anvendelse af TRISENOX

TRISENOX er kun til engangsbrug. Det må ikke blandes med eller indgives i samme intravenøse slange samtidigt med andre lægemidler.

TRISENOX skal indgives intravenøst over 1-2 timer. Infusionsvarigheden kan øges op til 4 timer, hvis der observeres vasomotoriske reaktioner. Et centralt venekateter er ikke påkrævet.

Den fortyndede infusionsvæske skal være klar og farveløs. Alle parenterale opløsninger skal nøje efterses for partikler og misfarvning forud for indgivelsen. Infusionsvæsken må ikke anvendes, hvis den indeholder fremmede partikler.

Efter fortynding i intravenøse opløsninger er TRISENOX kemisk og fysisk stabilt i 24 timer ved 15 °C -30 °C og i 48 timer i køleskab ved 2 °C -8 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes umiddelbart. Hvis det ikke anvendes umiddelbart, vil anvendelseholdbarheden og -forholdene være at betragte som brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C -8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og aseptiske forhold.

#### **Procedure for korrekt bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel, eventuelle genstande, der kommer i kontakt hermed samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.