

## TRISENOX

M R EF

**Teva**

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 1 mg/ml  
(Tillhandahålls ej) (klar, färglös)

Cancerläkemedel som bromsar tumörers tillväxt

**Aktiv substans:**

Arseniktrioxid

**ATC-kod:**

L01XX27

Läkemedel från Teva omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

TRISENOX koncentrat till infusionsvätska, lösning 1 mg/ml och 2 mg/ml

**FASS-text:** Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 05/2023.

## 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 promyelocytic leukaemia/retinoic-acid-receptor-alpha (PML/RAR-alfa).

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

## Kontraindikationer

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

## Dosering

TRISENOX ska ges under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av akut leukemi. De speciella övervakningsprocedurer som beskrivs i avsnitt Varningar och försiktighet 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 uppnåts. 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 uppnåts (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 Varningar och försiktighet för EKG-, elektrolytavvikelser och levertoxicitet.

### Särskilda populationer

#### *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 Varningar och försiktighet och Biverkningar).

### **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 Farmakodynamik 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 iakttas. 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 Hållbarhet, förvaring och hantering.

## **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-terapin avbryts permanent vid behandling av APL-differentieringssyndrom. Så snart tecknen och symtomen har av klingat 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. sparfloxacin) och andra enskilda läkemedel som man vet ökar QT-intervallet (t.ex. cisaprid)), tidigare torsade de pointes, befintlig förlängning av QT-intervall et, 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 asymptomatisk 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 Biverkningar). 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 msek 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 msek 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 msek 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 msek, 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 Biverkningar). 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 Dosering).

### **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.

### **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.

### **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 Varningar och försiktighet om levertoxicitet samt avsnitt Biverkningar). 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 iakttas 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 Biverkningar). 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 x 10 <sup>3</sup> /μl | 500 mg fyra gånger dagligen   |
| >50 x 10 <sup>3</sup> /μl   | 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.

### Encefalopati

Fall av encefalopati har rapporterats vid behandling med arseniktrioxid. Wernickes encefalopati efter behandling med arseniktrioxid har rapporterats hos patienter med vitamin B1-brist. Patienter som löper risk för B1-brist ska kontrolleras noggrant för tecken och symtom på encefalopati efter att arseniktrioxid satts in. Vissa patienter återhämtade sig med tillskott av vitamin B1.

### Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## 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 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 Varningar och försiktighet.

### 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 Varningar och försiktighet och Biverkningar).

#### **Andra läkemedel mot leukemi**

TRISENOX inverkan på andra leukemiläkemedel är inte känd.

#### **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 Varningar och försiktighet och Biverkningar).

#### **Andra läkemedel mot leukemi**

TRISENOX inverkan på andra leukemiläkemedel är inte känd.

## **Graviditet**

#### **Födelsekontroll hos män och kvinnor**

På grund av risken för genotoxicitet med arsenikföreningar (se avsnitt Prekliniska uppgifter) ska fertila kvinnor använda effektiv preventivmetod under behandling med TRISENOX och under 6 månader efter avslutad behandling.

Män ska använda effektiv preventivmetod och förordas att inte göra en kvinna gravid medan de får TRISENOX och under 3 månader efter avslutad behandling.

#### **Graviditet**

Arseniktrioxid har visat sig vara embryotoxiskt och teratogent i djurstudier (se avsnitt Prekliniska uppgifter). 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 bröstmjolk. På grund av risken för allvarliga biverkningar av TRISENOX hos spädbarn och barn som ammas, måste amningen avbrytas före och under administrering och inte återupptas förrän två veckor efter den sista dosen.

## **Fertilitet**

Inga kliniska eller prekliniska fertilitetsstudier har genomförts med TRISENOX.

## **Trafik**

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

## **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 Farmakodynamik) 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 $\geq 3$     |
|--------------------------------------|---------------------|---------------------|
| <b>Infektioner och infestationer</b> |                     |                     |
| Herpes zoster                        | Vanliga             | Ingen känd frekvens |
| Sepsis                               | Ingen känd frekvens | Ingen känd frekvens |
| Lunginflammation                     | Ingen känd frekvens | Ingen känd frekvens |
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>       |                     |                     |
| 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 |

|                                                | Alla grader         | Grader ≥3           |
|------------------------------------------------|---------------------|---------------------|
| Lymfopeni                                      | Ingen känd frekvens | Ingen känd frekvens |
| <b>Metabolism och nutrition</b>                |                     |                     |
| 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 |
| <b>Psykiska störningar</b>                     |                     |                     |
| Förvirring                                     | Ingen känd frekvens | Ingen känd frekvens |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b>      |                     |                     |
| Parestesi                                      | Mycket vanliga      | Vanliga             |
| Yrsel                                          | Mycket vanliga      | Ingen känd frekvens |
| Huvudvärk                                      | Mycket vanliga      | Ingen känd frekvens |
| Kramper                                        | Vanliga             | Ingen känd frekvens |
| Encefalopati, Wernickes encefalopati           | Ingen känd frekvens | Ingen känd frekvens |
| <b>Ögon</b>                                    |                     |                     |
| Suddig syn                                     | Vanliga             | Ingen känd frekvens |
| <b>Hjärtat</b>                                 |                     |                     |
| 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 |
| <b>Blodkärl</b>                                |                     |                     |
| Vaskulit                                       | Vanliga             | Vanliga             |
| Hypotoni                                       | Vanliga             | Ingen känd frekvens |
| <b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> |                     |                     |
| 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 |
| <b>Magtarmkanalen</b>                          |                     |                     |
| Diarré                                         | Mycket vanliga      | Vanliga             |
| Kräkningar                                     | Mycket vanliga      | Ingen känd frekvens |
| Illamående                                     | Mycket vanliga      | Ingen känd frekvens |
| Buksmärta                                      | Vanliga             | Vanliga             |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                 |                     |                     |

|                                                                    | Alla grader         | Grader $\geq 3$     |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|
| Pruritus                                                           | Mycket vanliga      | Ingen känd frekvens |
| Hudutslag                                                          | Mycket vanliga      | Ingen känd frekvens |
| Erytem                                                             | Vanliga             | Vanliga             |
| Ansiktsödem                                                        | Vanliga             | Ingen känd frekvens |
| <b>Muskoskeletala systemet och bindväv</b>                         |                     |                     |
| Myalgi                                                             | Mycket vanliga      | Vanliga             |
| Artralgi                                                           | Vanliga             | Vanliga             |
| Smärta i benvävnad                                                 | Vanliga             | Vanliga             |
| <b>Njurar och urinvägar</b>                                        |                     |                     |
| Njursvikt                                                          | Vanliga             | Ingen känd frekvens |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> |                     |                     |
| 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 |
| <b>Undersökningar</b>                                              |                     |                     |
| 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  $\geq 3$  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 Varningar och försiktighet).

Tjugosju patienter hade leukocytos ( $VB \geq 10 \times 10^3/\mu l$ ) under induktion och 4 av dessa hade värden över 100 000/ $\mu l$ . 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 Varningar och försiktighet). 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 förlängt 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 Varningar och försiktighet).

#### *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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## Överdoser

Om symptom förekommer som tyder på svår akut arseniktoxicitet (t.ex. konvulsioner, muskelsvaghet och förvirring) ska behandling med TRISENOX omedelbart avbrytas och keleringsterapi beaktas med penicillamin med en daglig dos på  $\leq 1$  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  $\leq 1$  gram per dag. Vid förekomst av koagulopati rekommenderas oral administrering av keleringsmedlet dimerkaptobärnstenssyra succimer (dimercaptosuccinic acid succimer (DCI)) 10 mg/kg eller 350 mg/m<sup>2</sup> 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.

## Farmakodynamik

### 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 $\alpha$  genom RT-PCR eller mikrofläckig PML nukleär distribution i leukemiska celler inkluderades. Inga data finns tillgängliga om patienter med avvikande translokationer som t(11;17) (PLZF/RAR $\alpha$ ). Patienter med signifikanta arytmier, EKG-avvikelse (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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> dag 2, 4, 6 och 8 och ATRA oralt med 45 mg/m<sup>2</sup> dagligen fram till CR. Under konsolideringen fick patienterna idarubicin med 5 mg/m<sup>2</sup> dag 1 till 4 och ATRA med 45 mg/m<sup>2</sup> dagligen i 15 dagar, och därefter mitoxantron intravenöst med 10 mg/m<sup>2</sup> dag 1 till 5 och sedan ATRA igen med 45 mg/m<sup>2</sup> dagligen i 15

dagarna och slutligen en engångsdos idarubicin med  $12 \text{ mg/m}^2$  och ATRA med  $45 \text{ mg/m}^2$  dagligen i 15 dagar. Varje konsolideringsomgång inleddes vid hematologisk återhämtning efter föregående omgång, som definierades som ett absolut neutrofiltal på  $>1,5 \times 10^9/\text{l}$  och trombocyter  $>100 \times 10^9/\text{l}$ . Patienterna i ATRA+kemoterapigruppen fick även underhållsbehandling i upp till 2 år, bestående av 6-merkaptopurin oralt med  $50 \text{ mg/m}^2$  dagligen, metotrexat intramuskulärt med  $15 \text{ mg/m}^2$  i veckan samt ATRA med  $45 \text{ mg/m}^2$  dagligen i 15 dagar var 3:e månad.

De viktigaste effektsresultaten sammanfattas i tabell 3 nedan:

Tabell 3

| Resultatmått                                  | ATRA +<br>TRISENOX<br>(n = 77)<br>[%] | ATRA +<br>kemoterapi<br>(n = 79)<br>[%] | Konfidensintervall<br>(KI)                         | P-värde                                                                                  |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2-årig händelsefri överlevnad (EFS)           | 97                                    | 86                                      | 95 % KI för differensen, 2-22 procentandelspunkter | $p < 0,001$<br>för icke-inferioritet<br>$p = 0,02$<br>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  $0,16 \text{ mg/kg/dag}$  TRISENOX (intervall:  $0,06$  till  $0,20 \text{ mg/kg/dag}$ ) och patienterna i multicenterstudien fick en fast dos på  $0,15 \text{ mg/kg/dag}$ . 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).

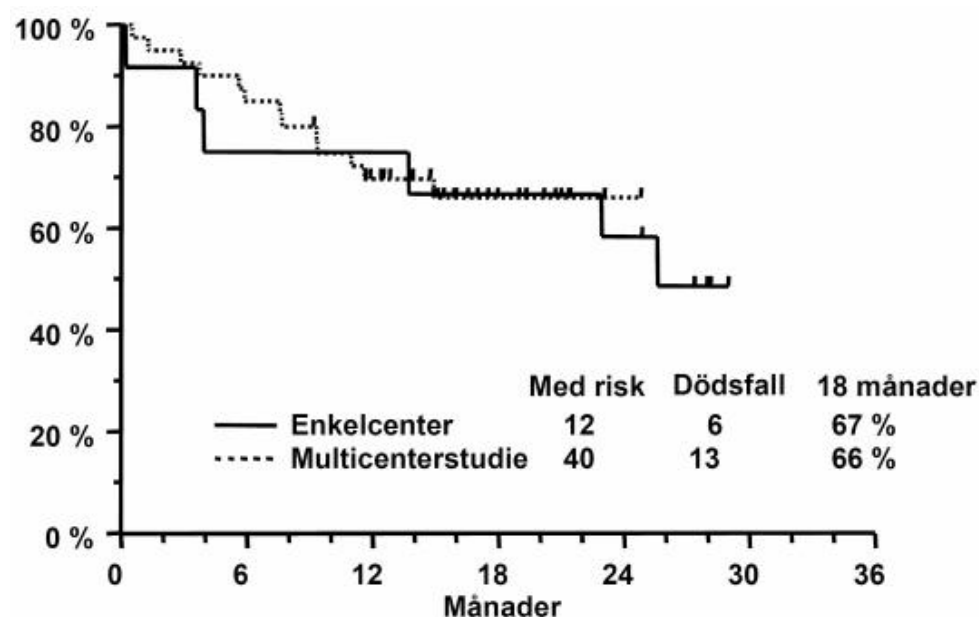
Resultaten sammanfattas i tabell 4 nedan.

Tabell 4

|                                                | Enkelcenterprövning<br>N=12 | Multicenterprövning<br>N=40 |
|------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| TRISENOX-dos, mg/kg/dag<br>(median, intervall) | 0,16 (0,06 - 0,20)          | 0,15                        |
| Fullständig remission (FR)                     | 11 (92 %)                   | 34 (85 %)                   |
| Tid fram till benmärgsremission<br>(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<br>N med CR = 11 | Multicenterprövning<br>N med CR = 34 |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Konventionell cytogenetik [t(15;17)] |                                                 |                                      |
| <b>Avsaknad</b>                      | 8 (73 %)                                        | 31 (91 %)                            |
| <b>Förekomst</b>                     | 1 (9 %)                                         | 0 %                                  |
| <b>Kan ej utvärderas</b>             | 2 (18 %)                                        | 3 (9 %)                              |
| RT-PCR för PML/-RAR $\alpha$         |                                                 |                                      |
| <b>Negativ</b>                       | 8 (73 %)                                        | 27 (79 %)                            |
| <b>Positiv</b>                       | 3 (27 %)                                        | 4 (12 %)                             |
| <b>Kan ej utvärderas</b>             | 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).

## Pediatrisk 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 Dosering).

## Farmakokinetik

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

## Distribution

Distributionsvolymen ( $V_d$ ) för  $\text{As}^{\text{III}}$  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 ( $\text{As}^{\text{III}}$ ), den aktiva formen av arseniktrioxid, till arseniksyra ( $\text{As}^{\text{V}}$ ), samt en oxidativ metylering till monometylarseniksyra ( $\text{MMA}^{\text{V}}$ ) och dimetylarseniksyra ( $\text{DMA}^{\text{V}}$ ) med hjälp av metyltransferas primärt i levern. De pentavalenta metaboliterna  $\text{MMA}^{\text{V}}$  och  $\text{DMA}^{\text{V}}$  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  $\text{As}^{\text{III}}$  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.  $\text{As}^{\text{V}}$  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 metabolerna 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 metabolerna  $MMA^V$  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 (kreatininclearance mindre än 30 ml/min.) var 40 % lägre än för patienter med normal njurfunktion. (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Systemiexponering 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 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.

## Prekliniska uppgifter

Begränsade reproduktiva toxicitetsstudier av arseniktrioxid på djur indikerar embryotoxicitet och teratogenicitet (neuralrörsdefekter, anoftalmi och mikroftalmi) vid administrering av 1-10 gånger den rekommenderade kliniska dosen ( $mg/m^2$ ). 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.

# Innehåll

## Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

### TRISENOX 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje ml koncentrat innehåller 1 mg arseniktrioxid.

Varje ampull om 10 ml innehåller 10 mg arseniktrioxid.

### TRISENOX 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje ml koncentrat innehåller 2 mg arseniktrioxid.

Varje injektionsflaska om 6 ml innehåller 12 mg arseniktrioxid.

## Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid

Saltsyra (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

# Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

# Miljöpåverkan

## Arseniktrioxid

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av arseniktrioxid kan inte uteslutas då det inte finns tillräckliga ekotoxikologiska data.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att arseniktrioxid är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Arseniktrioxid har låg potential att bioackumuleras.

## Detaljerad miljöinformation

### Miljörisk

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 2,96 \cdot 10^{-6} \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 0,01975 kg (total sold amount API in Sweden year 2020, data from IQVIA). *Reduction of A may be justified based on metabolism data.*

R = X % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden =  $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref 1)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

No data available so cannot be calculated.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)  
Cannot be calculated due to unavailable PNEC.

### **Nedbrytning**

No data is available.

### **Bioackumulering**

Estimated  $\text{LogK}_{\text{ow}} = -2,98$  (Ref 2)

If  $\text{LogK}_{\text{ow}} < 4$  at pH 7 the substance has low potential for bioaccumulation.

### **Referenser**

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.  
[http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/information\\_requirements\\_en.htm](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm).
2. ChemSpider, 2021-10-20.  
<http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.452539.html>

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

### **Hållbarhet**

**TRISENOX 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning**  
4 år.

**TRISENOX 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning**  
4 år.

Efter spädning i intravenösa lösningar är TRISENOX kemiskt och fysiskt stabilt i 24 timmar vid 15-30 °C och 72 timmar i kylskåpstemperatur (2-8°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 2-8 °C, såvida inte beredning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **Särskilda anvisningar för destruktion**

#### **Beredning av TRISENOX**

Aseptisk teknik måste iakttas 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 eller injektionsflaskan.

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

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**

TRISENOX är endast avsett för engångsbruk, och eventuell oanvänd lösning i varje ampull eller varje injektionsflaska ska kasseras på rätt sätt. Spara inte överbliven lösning för senare administrering.

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

## **Egenskaper hos läkemedelsformen**

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).  
Klar, färglös vattenlösning.

## **Förpackningsinformation**

*Koncentrat till infusionsvätska, lösning 1 mg/ml klar, färglös  
10 x 10 milliliter ampull (fri prissättning), tillhandahålls ej  
Koncentrat till infusionsvätska, lösning 2 mg/ml klar, färglös  
10 x 6 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF*