

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TRISENOX 1 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml TRISENOX enthält 1 mg Arsentrioxid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Sterile, klare, farblose wässrige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

TRISENOX wird angewendet zur Induktion einer Remission und Konsolidierung bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender/refraktärer akuter Promyelozytenleukämie (APL), die durch Vorhandensein einer t(15;17)-Translokation und/oder des Promyelozytenleukämie/Retinsäurerezeptor-alpha (PML/RAR-alpha) Gens gekennzeichnet ist. Die Patienten sollten zuvor mit einem Retinoid und Chemotherapie behandelt worden sein.

Das Ansprechen anderer Subtypen der akuten myeloischen Leukämie auf TRISENOX wurde nicht untersucht.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

TRISENOX darf nur unter Aufsicht eines in der Behandlung akuter Leukämien erfahrenen Arztes gegeben werden und die in Abschnitt 4.4 beschriebenen speziellen Überwachungsvorschriften müssen eingehalten werden. Für Erwachsene und ältere Patienten wird dieselbe Dosierung empfohlen.

Induktionstherapie

TRISENOX ist täglich intravenös mit einer gleichbleibenden Dosierung von 0,15 mg/kg/Tag zu geben, bis eine Knochenmarkremission erreicht wird (Blastenanteil weniger als 5 % der Knochenmarkzellen und keine leukämischen Zellen mehr nachweisbar). Tritt bis zum 50. Tag keine Knochenmarkremission ein, muss die Therapie abgesetzt werden.

Konsolidierungstherapie

Die Konsolidierungsbehandlung ist 3 bis 4 Wochen nach Beenden der Induktionstherapie einzuleiten. TRISENOX wird intravenös mit einer Dosierung von 0,15 mg/kg/Tag 25 mal gegeben. TRISENOX wird täglich an fünf Tagen pro Woche, gefolgt von zwei Tagen Pause für die Dauer von 5 Wochen angewendet.

Verzögerung, Änderung und Wiederaufnahme der Dosis

Die Behandlung mit TRISENOX ist auszusetzen, anzupassen oder jederzeit vorzeitig abzusetzen, falls es zu einer toxischen Reaktion von Grad 3 oder höher nach den Allgemeinen Toxizitätskriterien (Common Toxicity Criteria) des National Cancer Institute kommt und eine Verbindung zur TRISENOX-Therapie als möglich eingeschätzt wird. Patienten, die solche als mit TRISENOX in Ver-

bindung stehenden Wirkungen erfahren, dürfen die Behandlung erst wieder aufnehmen, wenn sich die toxischen Vorkommnisse zurückgebildet haben bzw. die Abweichung, die zur Therapie-Unterbrechung führte, zum Ausgangsstatus zurückgekehrt ist. In diesen Fällen wird die Behandlung mit 50 % der vorher gegebenen Tagesdosis wiederaufgenommen. Sofern die toxischen Vorkommnisse innerhalb von 3 Tagen nach Wiederaufnahme der Therapie bei reduzierter Dosis nicht wiederkehren, kann die Tagesdosis wieder auf 100 % der Ausgangsdosis erhöht werden. Patienten, die ein erneutes Auftreten der Toxizität erfahren, müssen von der Behandlung ausgeschlossen werden.

Zu EKG- und Elektrolyt-Abnormalitäten, siehe Abschnitt 4.4.

Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion

Da nur begrenzt Daten zu allen Arten von Leber- und Nierenfunktionsstörungen verfügbar sind, ist bei der Anwendung von TRISENOX bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von TRISENOX bei Kindern im Alter bis 17 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten für Kinder im Alter von 5 bis 16 Jahren werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden. Es liegen keine Daten zu Kindern unter 5 Jahren vor.

Art der Anwendung

TRISENOX ist intravenös über einen Zeitraum von 1–2 Stunden zu infundieren. Bei akuter vasomotorischer Reaktion kann die Infusionsdauer auf bis zu 4 Stunden ausgedehnt werden. Ein zentraler Venenkatheter ist nicht erforderlich. Aufgrund ihrer Symptomatik und zur angemessenen Überwachung müssen die Patienten zu Beginn der Therapie hospitalisiert werden.

Hinweise zur Zubereitung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Klinisch instabile APL-Patienten tragen ein besonderes Risiko; daher ist eine häufigere Kontrolle der Elektrolytwerte, des Blutzuckerspiegels und der hämatologischen Parameter sowie der Leber-, Nieren- und Gerinnungsparameter erforderlich.

Leukozyten-Aktivierungssyndrom (APL-Differenzierungssyndrom):

Bei 27 % der mit TRISENOX behandelten APL-Patienten kam es zu Symptomen, die dem Syndrom der Retinsäure-aktivierten akuten Promyelozytenleukämie (RA-APL) oder APL-Differenzierungssyndrom vergleichbar waren. Das Syndrom ist durch Fieber, Dyspnoe, Gewichtszunahme, Lungeninfiltrate und Pleura- oder Perikardergüsse mit oder ohne Leukozytose gekennzeichnet

net und kann einen tödlichen Verlauf nehmen. Über eine wirksame Behandlung dieses Syndroms liegen keine genauen Erkenntnisse vor, allerdings scheint die Gabe hochdosierter Steroide beim ersten Verdacht auf ein APL-Differenzierungs-Syndrom die Symptome zu verringern. Bei den ersten Anzeichen, die auf dieses Syndrom hindeuten könnten (ungeklärtes Fieber, Dyspnoe und/oder Gewichtszunahme, abnormale Befunde bei Thoraxauskultation oder auffälligen Röntgenbefunden), ist unverzüglich und unabhängig von der Leukozytenzahl ein hochdosiertes Steroid (10 mg Dexamethason, zweimal täglich intravenös) für die Dauer von mindestens 3 Tagen oder länger zu geben, bis die Symptome abgeklungen sind. Bei den meisten Patienten muss TRISENOX während der Behandlung eines APL-Differenzierungssyndroms nicht abgesetzt werden. Es wird empfohlen, parallel zur Steroidbehandlung keine Chemotherapie durchzuführen, da keine Erfahrung mit der gleichzeitigen Anwendung von Steroiden und einer Chemotherapie bei der Behandlung eines TRISENOX-induzierten Leukozyten-Aktivierungssyndroms vorliegt. Die Ergebnisse seit dem Inverkehrbringen legen nahe, dass bei Patienten mit anderen Malignomen ein ähnliches Syndrom auftreten kann. Die betreffenden Patienten sind wie vorstehend beschrieben zu überwachen und zu behandeln.

Abweichungen im Elektrokardiogramm (EKG):

Arsentrioxid kann zur Verlängerung der QT-Zeit und zum kompletten AV-Block führen. Durch QT-Verlängerung kann es zur ventrikulären Arrhythmie vom Typ Torsade de Pointes mit möglicherweise tödlichem Ausgang kommen. Eine Vorbehandlung mit Anthracyclinen kann das Risiko einer Verlängerung der QT-Zeit erhöhen. Das Risiko für Torsade de Pointes korreliert mit dem Ausmaß der QT-Verlängerung, mit der gleichzeitigen Gabe weiterer QT-verlängernder Therapeutika (beispielsweise Antiarrhythmika der Klasse Ia und III (z.B. Chinidin, Amiodaron, Sotalol, Dofetilid), Antipsychotika (z.B. Thioridazin), Antidepressiva (z.B. Amitriptylin), einige Makrolid-Antibiotika (z.B. Erythromycin), einige Antihistaminika (z.B. Terfenadin und Astemizol), einige Chinolon-Antibiotika (z.B. Sparfloxacin) und andere Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie die QT-Zeit verlängern (z.B. Cisaprid)), einer Torsade de Pointes in der Vorgeschichte, einer vorbestehenden Verlängerung der QT-Zeit, Herzinsuffizienz, der Einnahme von Nicht-Kaliumsparenden Diuretika, Amphotericin B bzw. Umständen, die zu einer Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie führen. In klinischen Studien kam es bei 40 % der mit TRISENOX behandelten Patienten zu mindestens einer frequenzkorrigierten QT-Verlängerung (QTc) auf mehr als 500 msec. Die Verlängerung von QTc wurde 1 bis 5 Wochen nach Infusion von TRISENOX beobachtet, hatte sich aber bis zum Ende der 8. Woche nach Infusion von TRISENOX wieder auf die Ausgangswerte normalisiert. Eine asymptomatische Torsade de Pointes trat bei einer Patientin (die verschiedene Begleitmedikationen, darunter Amphotericin B, erhielt) während der Induktionstherapie mit Arsentrioxid bei APL-Rezidiv auf.

Empfehlungen zur EKG- und Elektrolyt-Überwachung:

Vor Einleitung einer TRISENOX-Therapie muss ein EKG mit 12 Ableitungen vorliegen; und Serum-Elektrolyte (Kalium, Calcium und Magnesium) sowie der Kreatininspiegel sind zu bestimmen. Vorbestehende Elektrolytverschiebungen müssen korrigiert und Therapeutika mit bekannter QT-verlängernder Wirkung – wenn möglich -abgesetzt werden. Patienten mit Risikofaktoren für eine QTc-Verlängerung oder Risikofaktoren für Torsade de Pointes sollten überwacht und einer kontinuierlichen Herzüberwachung (EKG) unterzogen werden. Bei QTc-Intervallen von mehr als 500 msec müssen korrektive Maßnahmen vor Erwärmen einer TRISENOX-Therapie abgeschlossen und der QTc-Wert anhand von wiederholten EKGs überprüft sein. Während einer Therapie mit TRISENOX ist darauf zu achten, dass die Kalium-Konzentrationen immer über 4 mEq/l und die Magnesium-Konzentrationen über 1,8 mg/dl liegen. Erreichen Patienten eine absolute QT-Zeit von > 500 msec, müssen sie erneut untersucht und gleichzeitig bestehende Risikofaktoren unverzüglich korrigiert werden; hierbei ist das Nutzen/Risiko-Verhältnis zwischen Fortsetzen und Aussetzen der TRISENOX-Therapie abzuwägen. Treten Synkopen oder schneller bzw. unregelmäßiger Herzschlag auf, so ist der Patient stationär aufzunehmen und kontinuierlich zu überwachen, die Serumelektrolyte sind zu bestimmen, und die TRISENOX-Therapie ist zu unterbrechen, bis die QTc-Zeit auf unter 460 msec zurückgegangen ist, die Elektrolytverschiebungen korrigiert wurden und keine Synkopen oder Rhythmusstörungen mehr auftreten. Zur Beeinflussung des QTc-Intervalls durch TRISENOX während der Infusion liegen keine Erkenntnisse vor. Ein EKG ist während der Induktions- und der Konsolidierungsphase mindestens zweimal wöchentlich aufzuzeichnen, bei klinisch instabilen Patienten häufiger.

Dosisverzögerung und -anpassung:

Die Behandlung mit TRISENOX ist auszusetzen, anzupassen oder jederzeit vorzeitig abzusetzen, falls es zu einer toxischen Reaktion von Grad 3 oder höher nach den Allgemeinen Toxizitätskriterien (Common Toxicity Criteria) des National Cancer Institute kommt und eine Verbindung zur TRISENOX-Therapie als möglich eingeschätzt wird. (siehe Abschnitt 4.2)

Laboruntersuchungen:

Elektrolytwerte, Blutzuckerspiegel und hämatologische Parameter sowie die Leber-, Nieren- und Gerinnungsparameter eines Patienten sind während der Induktionsphase mindestens zweimal wöchentlich, bei klinisch instabilen Patienten auch häufiger, zu kontrollieren. Während der Konsolidierungsphase sind sie mindestens einmal wöchentlich durchzuführen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Da nur begrenzt Daten zu allen Arten von Nierenfunktionsstörungen zur Verfügung stehen, wird bei der Anwendung von TRISENOX bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Vorsicht empfohlen. Die Erfahrung bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht ausrei-

chend, um zu beurteilen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Die Anwendung von TRISENOX bei Dialysepatienten wurde nicht untersucht.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Da nur begrenzt Daten zu allen Arten von Leberfunktionsstörungen zur Verfügung stehen, wird bei der Anwendung von TRISENOX bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht empfohlen. Die Erfahrung bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist nicht ausreichend, um zu beurteilen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Ältere Patienten:

Zur Anwendung von TRISENOX bei älteren Patienten liegen nur im begrenzten Umfang klinische Daten vor. Bei diesen Patienten ist Vorsicht erforderlich.

Hyperleukozytose:

Bei einigen Patienten trat unter Behandlung mit TRISENOX eine Hyperleukozytose auf ($\geq 10 \times 10^9/\mu\text{l}$). Dabei schienen die Ausgangswerte für die Leukozytenzahl weder mit der Entwicklung einer Hyperleukozytose noch mit den ermittelten Höchstwerten für die Leukozytenzahl zu korrelieren. Die Hyperleukozytose wurde in keinem Fall mit einer zusätzlichen Chemotherapie behandelt und bildete sich bei Fortsetzen der TRISENOX-Therapie zurück. Mit Ausnahme eines Patienten, bei dem in der Konsolidierungsphase eine Leukozytenzahl von $22 \times 10^9/\mu\text{l}$ bestimmt wurde, lagen die Werte während der Konsolidierung mit $< 10 \times 10^9/\mu\text{l}$ niedriger als während der Induktionsphase. Zu einer Leukozytose kam es bei 20 Patienten (50%); jedoch gingen die Leukozytenzahlen bis zum Erreichen der Knochenmarkremission zurück oder normalisierten sich wieder, so dass eine zytotoxische Chemotherapie bzw. eine Leukopharesis nicht erforderlich war.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurde keine formale Erhebung pharmakokinetischer Interaktionen zwischen TRISENOX und anderen Therapeutika durchgeführt. Während der Behandlung mit TRISENOX ist eine Verlängerung der QT/QTc-Intervalle zu erwarten und es wurden Torsades de Pointes und totaler Herzblock beschrieben. Bei Patienten, die Arzneimittel erhalten oder erhalten haben, die bekanntermaßen eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie verursachen, wie Diuretika oder Amphotericin B, kann das Risiko einer Torsade de Pointes erhöht sein. Vorsicht ist geboten, wenn TRISENOX zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, die erwiesenermaßen eine Verlängerung des QT/QTc Intervalls bewirken, wie beispielsweise Makrolidantibiotika, das Neuroleptikum Thioridazin, oder Arzneimittel, die eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie verursachen. Weitere Informationen über QT-verlängernde Arzneimittel sind in Abschnitt 4.4 enthalten. Der Einfluss von TRISENOX auf die Wirksamkeit anderer antileukämischer Arzneimittel ist nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Verhütung bei Männern und Frauen

Männer und Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit TRISENOX eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Arsentrioxid hat sich im Tiermodell als embryotoxisch und teratogen erwiesen (siehe Abschnitt 5.3). Es existieren keine Untersuchungen zur Behandlung Schwangerer mit TRISENOX. Wird das Arzneimittel während einer Schwangerschaft eingesetzt oder wird die Patientin während der Therapie schwanger, so muss sie über die mögliche Schädigung des Fetus informiert werden.

Stillzeit

Arsentrioxid wird in die Muttermilch ausgeschieden. Aufgrund der Möglichkeit schwerwiegender, TRISENOX-bedingter Nebenwirkungen beim Säugling, darf vor und während des gesamten Behandlungszeitraums nicht gestillt werden.

Fertilität

Es wurden keine klinischen oder präklinischen Fertilitätsstudien mit TRISENOX durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen von CTC Grad 3 und 4 traten bei 37 % der Patienten in klinischen Studien auf. Die häufigsten Nebenwirkungen umfassten Hyperglykämie, Hypokaliämie, Neutropenie und erhöhte Alaninaminotransferase-Spiegel (ALT). Wie aus hämatologischen Bestimmungen hervorging, kam es bei 50 % der APL-Patienten zur Leukozytose.

Erwartungsgemäß traten in dieser Patientengruppe schwerwiegende Nebenwirkungen häufig auf (1–10%). Dabei wurden Fälle von APL-Differenzierungssyndrom (3), Leukozytose (3), QT-Verlängerung (4, davon 1 mit Torsade de Pointes), Vorhofflimmern/Vorhofflattern (1), Hyperglykämie (2) und verschiedene schwerwiegende Nebenwirkungen, die mit Blutungen, Infektionen, Schmerzen, Diarrhoe oder Übelkeit verbunden waren, TRISENOX zugeschrieben.

Generell gingen die während der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse mit der Zeit zurück, was möglicherweise durch eine Besserung der Grunderkrankung bedingt war. Insgesamt vertrugen die Patienten die Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie besser als die Induktionstherapie. Dies ist wahrscheinlich auf eine Überlagerung von Nebenwirkungen und dem in der frühen Behandlungsphase nicht beherrschten Krankheitsprozess sowie auf die zahlreichen Arzneimittel zurückzuführen, die zur Kontrolle der Symptome und des Krankheitsgeschehens erforderlich sind.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während klinischer Studien und/oder nach Markteinführung berichtet. Die Nebenwirkungen sind unten als bevorzugte Begriffe nach MedDRA als System-Organ-Klasse und mit der während klinischer TRISENOX-Studien mit 52 Patienten mit refraktärer/rezidivierter APL beobachteten Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1

Während der TRISENOX-Therapie entwickelten 14 der 52 Patienten der APL-Studien eines oder mehrere Symptome eines APL-Differenzierungssyndroms, das durch Fieber, Dyspnoe, Gewichtszunahme, Lungeninfiltrate und Pleura- oder Perikardergüsse mit oder ohne Leukozytose gekennzeichnet war (siehe Abschnitt 4.4). Bei 27 Patienten kam es während der Induktion zu einer Leukozytose (Leukos: $\geq 10 \times 10^9/\mu\text{l}$); dabei lagen die Werte in 4 Fällen über 100.000 μl . Die Ausgangswerte für die Leukozytenzahl korrelierten in diesen Studien nicht mit der Entstehung einer Leukozytose, und die Leukozytenwerte waren in der Konsolidierungsphase niedriger als während der Induktion. In diesen Untersuchungen wurde eine Leukozytose nicht mit Chemotherapeutika behandelt. Arzneimittel, die die Leukozytenzahl senken, führen oft zu einer Exazerbation der Leukozytose-bedingten toxischen Reaktionen; keiner der Standard-Therapieansätze hat sich hier bisher als wirksam erwiesen. Ein Patient, der im Rahmen eines Compassionate-Use-Programms behandelt wurde, starb nach Gabe von Chemotherapeutika zur Senkung der Leukozytenzahl an einem Zerebralinfarkt infolge der Leukozytose. Hier ist Verlaufsbeobachtung die empfohlene Vorgehensweise; eine Intervention sollte auf Ausnahmefälle beschränkt bleiben.

In den Hauptstudien lag die Sterblichkeit durch die Blutungen einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) sehr hoch ($> 10\%$), was mit den Literaturangaben über die Frühsterblichkeit übereinstimmt.

Arsentrioxid kann eine Verlängerung der QT-Zeit auslösen (siehe Abschnitt 4.4). Eine QT-Verlängerung wiederum kann eine ventrikuläre Arrhythmie vom Typ Torsade de Pointes verursachen, die unter Umständen zum Tod führt. Das Risiko für Torsade de Pointes korreliert mit dem Ausmaß der QT-Verlängerung, mit der gleichzeitigen Gabe weiterer QT-verlängernder Therapeutika, einer Torsade de Pointes in der Vorgeschichte, einer vorbestehenden Verlängerung der QT-Zeit, Herzinsuffizienz, der Einnahme von Nicht-Kaliumsparenden Diuretika bzw. Umständen, die zu einer Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie führen. Eine asymptomatische Torsade de Pointes trat bei einer Patientin (die parallel verschiedene Arzneimittel, darunter Amphotericin B, erhielt) während der Induktionstherapie mit Arsentrioxid bei APL-Rezidiv auf. Sie erreichte die

Tabelle 1

	Alle Grade	Grade ≥ 3
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Herpes zoster	Häufig	Nicht bekannt
Sepsis	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Pneumonie	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Febrile Neutropenie	Häufig	Häufig
Leukozytose	Häufig	Häufig
Neutropenie	Häufig	Häufig
Panzytopenie	Häufig	Häufig
Thrombozytopenie	Häufig	Häufig
Anämie	Häufig	Nicht bekannt
Leukopenie	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Lymphopenie	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Hyperglykämie	Sehr häufig	Sehr häufig
Hypokaliämie	Sehr häufig	Sehr häufig
Hypomagnesiämie	Sehr häufig	Häufig
Hypernatriämie	Häufig	Häufig
Ketoazidose	Häufig	Häufig
Hypermagnesiämie	Häufig	Nicht bekannt
Dehydration	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Flüssigkeitsretention	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen		
Verwirrheitszustand	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems		
Parästhesien	Sehr häufig	Häufig
Schwindel	Sehr häufig	Nicht bekannt
Kopfschmerzen	Sehr häufig	Nicht bekannt
Krampfanfälle	Häufig	Nicht bekannt
Augenerkrankungen		
Verschwommenes Sehen	Häufig	Nicht bekannt
Herzkrankungen		
Tachykardie	Sehr häufig	Häufig
Perikarderguß	Häufig	Häufig
Ventrikuläre Extrasystolen	Häufig	Nicht bekannt
Herzversagen	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Ventrikuläre Tachykardie	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Gefäßkrankungen		
Vaskulitis	Häufig	Häufig
Hypotonie	Häufig	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Differenzierungssyndrom	Sehr häufig	Sehr häufig
Dyspnoe	Sehr häufig	Häufig
Hypoxie	Häufig	Häufig
Pleuraerguss	Häufig	Häufig
Pleuritissschmerz	Häufig	Häufig
Blutungen der Lungenalveolen	Häufig	Häufig
Pneumonitis	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Diarrhö	Sehr häufig	Häufig
Erbrechen	Sehr häufig	Nicht bekannt
Übelkeit	Sehr häufig	Nicht bekannt
Bauchschmerzen	Häufig	Häufig

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle 1

	Alle Grade	Grade ≥ 3
Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Pruritus	Sehr häufig	Nicht bekannt
Hautausschlag	Sehr häufig	Nicht bekannt
Erythem	Häufig	Häufig
Gesichtsödem	Häufig	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Myalgie	Sehr häufig	Häufig
Arthralgie	Häufig	Häufig
Knochenschmerzen	Häufig	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Nierenversagen	Häufig	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Fieber	Sehr häufig	Häufig
Schmerzen	Sehr häufig	Häufig
Fatigue	Sehr häufig	Nicht bekannt
Ödeme	Sehr häufig	Nicht bekannt
Brustschmerzen	Häufig	Häufig
Schüttelfrost	Häufig	Nicht bekannt
Untersuchungen		
Erhöhte Alaninaminotransferase	Sehr häufig	Häufig
Erhöhte Aspartataminotransferase	Sehr häufig	Häufig
Verlängertes QT-Intervall	Sehr häufig	Häufig
Hyperbilirubinämie	Häufig	Häufig
Erhöhtes Blutkreatinin	Häufig	Nicht bekannt
Gewichtszunahme	Häufig	Nicht bekannt
Gamma-Glutamyltransferase erhöht*	Nicht bekannt*	Nicht bekannt*

* In der CALGB-Studie C9710 wurde unter den 200 Patienten, die TRISENOX-Konsolidierungszyklen (Zyklus 1 und Zyklus 2) erhielten, in 2 Fällen eine erhöhte GGT (Grad 3 oder höher) berichtet, während im Kontrollarm kein Fall auftrat.

Konsolidierungsphase ohne weiteren Nachweis einer QT-Verlängerung.

Periphere Neuropathien, mit den typischen Parästhesien/Dysästhesien, zählen zu den häufigen und wohlbekannten Wirkungen von natürlich vorkommendem Arsen. Lediglich zwei Patienten brachen die Behandlung aufgrund dieser Nebenwirkung vorzeitig ab, wobei einer innerhalb des anschließenden Behandlungsplans weiterhin TRISENOX erhielt. Symptome einer Neuropathie entwickelten sich bei 44 % der Patienten; sie waren meist schwach bis mäßig ausgeprägt und bildeten sich bei Beenden der TRISENOX-Therapie zurück.

Von einem Differenzierungssyndrom, wie dem Retinsäuresyndrom, wurde nach Markteinführung auch bei der Behandlung von anderen Tumoren als APL mit TRISENOX berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,

D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Symptomen einer schweren akuten Arsenvergiftung (z. B. Krämpfen, Muskelschwäche und Verwirrtheit), ist die Behandlung mit TRISENOX unverzüglich abbrechen und eine Chelattherapie mit Penicillamin bei einer täglichen Dosis ≤ 1 g pro Tag kann erwogen werden. Die Dauer der Behandlung mit Penicillamin muss unter Berücksichtigung der Laborwerte für Arsen im Urin festgelegt werden. Bei Patienten, die Arzneimittel nicht oral einnehmen können, kann Dimercaprol erwogen werden, das in einer Dosis von 3 mg/kg intramuskulär im vierstündigen Abstand solange gegeben wird, bis die unmittelbar lebensbedrohlichen Toxizitätszeichen sich zurückgebildet haben. Danach kann Penicillamin bei einer täglichen Dosis ≤ 1 g pro Tag gegeben werden. Bei Entwicklung einer Koagulopathie wird die orale Gabe des Komplexbildners Dimercaptosuccinsäure-Succimer (nach DCI) empfohlen, der während der ersten 5 Tage in einer Dosierung von 10 mg/kg bzw. 350 mg/m² alle 8 Stunden und während der folgenden 2 Wochen alle 12 Stunden gegeben werden sollte. Bei Patienten mit schwerer akuter Arsenüberdosis ist eine Dialyse zu erwägen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Andere antineoplastische Mittel,
ATC-Code: L01XX27

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von TRISENOX ist nicht vollständig geklärt. Arsentrioxid induziert *in vitro* morphologische Veränderungen und eine Fragmentierung der Desoxyribonukleinsäure (DNS), wie sie für die Apoptose von NB4-Zellen der menschlichen Promyelozytenleukämie charakteristisch sind. Arsentrioxid verursacht darüber hinaus eine Schädigung bzw. den Abbau des Fusionsproteins PML/RAR- α .

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

TRISENOX wurde in zwei offenen Studien ohne Vergleichsgruppe an 52 APL-Patienten geprüft, die zuvor ein Anthracyclin und ein Retinoid erhalten hatten. Eine Studie (n = 12) wurde monozentrisch, die andere multizentrisch an 9 Institutionen (n = 40) durchgeführt. Die Patienten der ersten Studie erhielten eine mittlere Dosis von 0,16 mg/kg/Tag TRISENOX (Bereich 0,06 bis 0,20 mg/kg/Tag), den Patienten der multizentrischen Studie wurde eine fixe Dosis von 0,15 mg/kg/Tag gegeben. TRISENOX wurde über 1 bis 2 Stunden intravenös infundiert. Die Therapie wurde fortgesetzt, bis das Knochenmark frei von Leukämiezellen war oder maximal 60 Behandlungstage abgeschlossen waren. Konnte eine Vollremission erreicht werden, schloss sich die Konsolidierungstherapie mit TRISENOX an, die 25 zusätzliche Dosen über einen fünföchigen Zeitraum umfasste. Die Konsolidierungstherapie wurde in der monozentrischen Studie 6 Wochen (Bereich: 3–8 Wochen) nach der Induktion und in der multizentrischen Studie 4 Wochen (Bereich 3–6 Wochen) nach der Induktion aufgenommen. Eine Vollremission (VR) wurde definiert als das Fehlen sichtbarer Leukämiezellen im Knochenmark und die periphere Regeneration von Thrombozyten und Leukozyten.

Bei Patienten der monozentrischen Studie trat ein Rezidiv nach 1–6 vorangegangenen Therapien, bei zweien nach Stammzelltransplantation auf. Bei Patienten in der multizentrischen Studie trat ein Rezidiv nach 1–4 Therapiezyklen auf; hier hatten 5 Patienten zuvor eine Stammzelltransplantation erhalten. Das Durchschnittsalter lag in der monozentrischen Studie bei 33 Jahren (Bereich 9–75 Jahre) und in der multizentrischen Studie bei 40 Jahren (Bereich 5–73 Jahre).

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 auf Seite 5 zusammengefasst.

An der monozentrischen Studie nahmen 2 Kinder (< 18 Jahre) teil, die beide eine Vollremission erreichten. In die Multi-Center-Studie wurden 5 Kinder (< 18 Jahre) einbezogen, von denen 3 eine VR erreichten. Es wurden keine Kinder unter 5 Jahren behandelt.

Bei 7 Patienten der monozentrischen Studie und 18 Patienten der multizentrischen Studie wurde nach der Konsolidierung eine

Tabelle 2

	Monozentrische Studie n = 12	Multizentrische Studie n = 40
TRISENOX Dosis, mg/kg/Tag (Mittelwert, Bereich)	0,16 (0,06–0,20)	0,15
Vollremission (VR)	11 (92 %)	34 (85 %)
Dauer bis zur Knochenmarksremission (Medianwert)	32 Tage	35 Tage
Dauer bis VR (Medianwert)	54 Tage	59 Tage
Überlebensrate nach 18 Monaten	67 %	66 %

Erhaltungstherapie mit TRISENOX durchgeführt. Nach Abschluss des TRISENOX-Programms erhielten 3 Patienten der monozentrischen und 15 der multizentrischen Studie eine Stammzelltransplantation. Die nach Kaplan-Meier berechnete mittlere Dauer der VR betrug für die monozentrische Studie 14 Monate; sie wurde bei den Patienten der multizentrischen Studie noch nicht erreicht. Bei der letzten Kontrolle nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 28 Monaten (25 bis 29 Monate) lebten noch 6 der 12 Patienten der monozentrischen Studie. In der multizentrischen Studie lebten nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 16 Monaten (9 bis 25 Monate) noch 27 der 40 Patienten. Die nachfolgende Darstellung gibt die Überlebensschätzwerte nach Kaplan-Meier über die Zeit von 18 Monaten für beide Studien wieder.

Der Tabelle 3 ist die zytogenetische Bestätigung einer Konversion zu einem normalen Genotypus und der Nachweis der PML/RAR- α -Konversion zum Normalzustand anhand des RT-PCR Assays (Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion) zu entnehmen.

Ein Ansprechen war für alle Altersgruppen (Bereich 6–75 Jahre) der klinischen Prüfungen nachweisbar. Die Ansprechrate war für beide Geschlechter ähnlich. Zum Einfluss von TRISENOX auf den APL-Subtyp mit t(11;17) und t(5;17) Chromosomentranslokation liegen keine Erfahrungen vor.

Kinder und Jugendliche

Die Erfahrung mit Kindern ist begrenzt. 5 von 7 Patienten unter 18 Jahren (im Alter von 5 bis 16 Jahren), die mit TRISENOX mit der empfohlenen Dosierung von 0,15 mg/kg/Tag behandelt wurden, erzielten eine vollständige Remission (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aus der anorganischen, lyophilisierten Form von Arsentrioxid entsteht in Lösung sofort das Hydrolyseprodukt Arsenige Säure (As^{III}). As^{III} ist die pharmakologisch aktive Form von Arsentrioxid.

Verteilung

As^{III} weist ein großes Verteilungsvolumen (V_D) auf (> 400l). Das deutet darauf hin, dass sich As^{III} mit einer geringen Proteinbindung signifikant im Gewebe verteilt. V_D ist zudem vom Körpergewicht abhängig und steigt mit zunehmendem Körpergewicht an. Arsen akkumuliert hauptsächlich in der Leber, in den Nieren sowie im Herz und

in geringerem Ausmaß in der Lunge, in den Haaren und in den Nägeln.

Biotransformation

Der hauptsächlich in der Leber stattfindende Metabolismus von Arsentrioxid umfasst die Oxidation von Arseniger Säure (As^{III}) – der aktiven Form von Arsentrioxid – zu Arsensäure (As^{V}) ebenso wie die oxidative Methylierung durch Methyltransferasen zu Monomethylarsonsäure (MMA^{V}) und Dimethylarsinsäure (DMA^{V}). Die fünfwertigen Metaboliten MMA^{V} und DMA^{V} erscheinen langsam im Plasma (ungefähr 10–24 Stunden nach der ersten Verabreichung von Arsentrioxid), aber aufgrund ihrer langen Halbwertszeit akkumulieren die fünfwertigen Metaboliten bei Gabe einer Mehrfachdosis stärker als As^{III} . Das Ausmaß der Akkumulation dieser Metaboliten ist abhängig vom Dosierungsschema. Die Akkumulation bei Gabe einer Mehrfachdosis beträgt annähernd das 1,4- bis 8-fache im Vergleich zur Gabe von Einzeldosen. As^{V} liegt im Plasma nur in relativ niedriger Konzentration vor.

In enzymatischen *in vitro* Studien mit humanen Lebermikrosomen stellte sich heraus, dass Arsentrioxid keine inhibitorische Aktivität auf die Substrate der wichtigsten Cytochrom-P450-Enzyme besitzt (wie zum Beispiel 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11). Bei Arzneimitteln, die Substrate dieser P450-Enzyme sind, erwartet man keine Interaktionen mit TRISENOX.

Elimination

Ungefähr 15 % der verabreichten TRISENOX-Dosis werden unverändert mit dem Urin als As^{III} ausgeschieden. Die methylierten Metaboliten von As^{III} (MMA^{V} , DMA^{V}) werden hauptsächlich mit

dem Urin ausgeschieden. Die Plasmakonzentration von As^{III} nimmt nach Erreichen der Plasmaspitzenkonzentration in einem zweiphasigen Verlauf ab, mit einer durchschnittlichen terminalen Eliminationshalbwertszeit von 10–14 Stunden. Die totale Clearance von As^{III} beträgt bei Gabe von Einzeldosen von 7–32 mg (verabreicht als 0,15 mg/kg) 49 l/h, die renale Clearance beträgt 9 l/h. Die Clearance ist weder vom Körpergewicht noch von einer Dosis, die oberhalb des untersuchten Dosierungsbereichs liegt, abhängig. Die durchschnittlich erwartete terminale Eliminationshalbwertszeit der Metaboliten MMA^{V} und DMA^{V} beträgt 32 bzw. 70 h.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Plasma-Clearance von As^{III} veränderte sich bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) oder moderat eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clea-

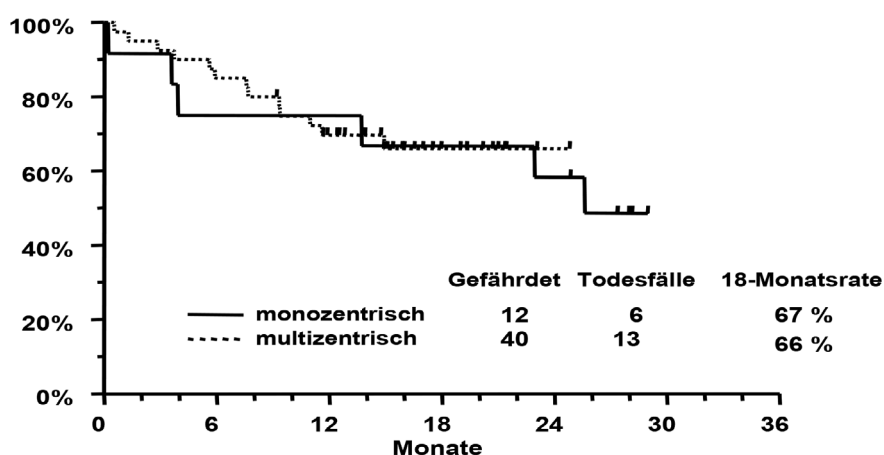


Tabelle 3

Zytogenetische Ergebnisse nach Therapie mit TRISENOX

	monozentrische Pilotstudie n mit VR = 11	multizentrische Studie n mit VR = 34
Konventionelle Zytogenetik [t(15;17)]		
Nicht vorhanden	8 (73 %)	31 (91 %)
Vorhanden	1 (9 %)	0 %
Nicht auswertbar	2 (18 %)	3 (9 %)
RT-PCR für PML/RAR α		
Negativ	8 (73 %)	27 (79 %)
Positiv	3 (27 %)	4 (12 %)
Nicht auswertbar	0	3 (9 %)

rance 30–49 ml/min) nicht. Die Plasma-Clearance von As^{III} bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) war 40 % niedriger als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion scheint die Bioverfügbarkeit von MMA^V und DMA^V anzusteigen. Die klinischen Auswirkungen hiervon sind nicht bekannt, es wurde aber keine erhöhte Toxizität festgestellt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Pharmakokinetische Daten von Patienten mit Leberzellkarzinom, die eine leicht bis moderat eingeschränkte Leberfunktion aufweisen, zeigen dass As^{III} oder As^V bei einer zweimal wöchentlichen Infusion nicht akkumuliert. Bei abnehmender Leberfunktion wurde kein klarer Trend zu einer Erhöhung der Bioverfügbarkeit von As^{III}, As^V, MMA^V oder DMA^V festgestellt. Dies wurde mit Hilfe der auf die Dosis normalisierten AUC (pro mg der Dosis) beurteilt.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei einem absoluten Einzeldosisbereich von 7 bis 32 mg (verabreicht als 0,15 mg/kg) scheint die Bioverfügbarkeit (AUC) linear zu sein. Der Abfall der Plasmaspitzenkonzentration von As^{III} erfolgt in zwei Phasen und wird charakterisiert durch eine initial schnelle Verteilung, gefolgt von einer langsameren terminalen Elimination. Nach einer Verabreichung von 0,15 mg/kg (tägliches (n = 6) oder zweimal wöchentliches (n = 3) Dosierungsschema) kam es im Vergleich zu einer Einzelinfusion zu einer nahezu zweifachen Akkumulation von As^{III}. Die Akkumulation war etwas höher, als man es aus den Ergebnissen der Gabe von Einzeldosen erwartet hatte.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus begrenzten tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität von Arsenitoxid ergibt sich ein embryotoxisches und teratogenes Potential (Neuralrohrdefekte, Anophthalmus und Mikrophthalmus) bei Dosierungen, die dem 1- bis 10-fachen der empfohlenen klinischen Dosis entsprechen (mg/m²). Fertilitätsstudien wurden mit TRISENOX nicht durchgeführt. Arsenverbindungen induzieren *in vitro* und *in vivo* Chromosomenaberrationen und morphologische Veränderungen der Säugerzelle. Es wurden keine formalen Studien zur Kanzerogenität von Arsenitoxid durchgeführt; jedoch gelten Arsenitoxid und andere anorganische Arsenverbindungen beim Menschen als karzinogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid
Salzsäure zur pH-Einstellung
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Nach Verdünnung in intravenösen Lösungen ist TRISENOX für 24 Stunden bei 15 °C–30 °C und für 48 Stunden gekühlt (2 °C–8 °C) chemisch und physikalisch stabil. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer der Aufbewahrung und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung verantwortlich. Wobei in der Regel 24 Stunden bei 2 °C–8 °C nicht überschritten werden sollten, es sei denn die Verdünnung fand unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampulle zu 10 ml aus Borsilikatglas Typ I.
Jede Packung enthält 10 Ampullen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung von TRISENOX

Da TRISENOX keine Konservierungstoffe enthält, muss die Handhabung des Arzneimittels unter strengsten aseptischen Bedingungen erfolgen.

TRISENOX muss unmittelbar nach Aufziehen aus der Ampulle mit 100 bis 250 ml einer 50 mg/ml (5 %) Glucose-Injektionslösung oder einer 9 mg/ml (0,9 %) physiologischen Kochsalz-Injektionslösung verdünnt werden. Nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Verbleibende Restmengen in der Ampulle müssen ordnungsgemäß entsorgt werden. Nicht verwendete Mengen nicht zur späteren Anwendung aufbewahren.

TRISENOX darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt bzw. in derselben Infusionsleitung gemeinsam mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

TRISENOX wird intravenös über 1–2 Stunden infundiert. Treten vasomotorische Reaktionen auf, so kann die Infusionsdauer auf 4 Stunden ausgedehnt werden. Ein zentraler Venenkatheter ist nicht erforderlich.

Die verdünnte Lösung muss klar und farblos sein. Parenterale Lösungen müssen vor der Anwendung immer auf Partikel und Verfärbung kontrolliert werden. Die zubereitete Lösung nicht verwenden, wenn (Fremd-)Partikel sichtbar sind.

Vorgehensweise zur ordnungsgemäßen Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel, alle Materialien, die mit dem Arzneimittel in Kontakt waren oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5

2031 GA Haarlem
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/204/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

05. März 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

05. März 2007

10. STAND DER INFORMATION

November 2014

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt