

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION (trioxyde d'arsenic)

Pour injection

Ampoule, 10 mg/10 mL (1 mg/mL)

Fiole, 12 mg/6 mL (2 mg/mL)

Antinéoplasique

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto, Ontario
M1B 2K9

Date de rédaction:
le 2 janvier 2019

Numéro de contrôle de la présentation: 221154

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	21
SURDOSAGE.....	23
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	26
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	26
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	26
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	28
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	28
ESSAIS CLINIQUES	28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	31
TOXICOLOGIE.....	34
RÉFÉRENCES.....	38
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	43

Pr^rTEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION
Trioxyde d'arsenic

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux
Perfusion intraveineuse	Ampoule 10 mg/10 mL (1 mg/mL) Fiole, 12 mg/6 mL (2 mg/mL)	Acide chlorhydrique pour l'ajustement du pH, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION (trioxyde d'arsenic) est indiqué en traitement d'induction de la rémission et en consolidation chez le patient atteint de leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) réfractaire à un traitement à base d'un rétinoïde et d'une anthracycline, ou ayant rechuté après un tel traitement, et dont la LAP est caractérisée par la présence de la translocation t(15;17) ou l'expression du gène PML-RAR α .

Cette indication est fondée sur un taux de réponse complète. La durée de la rémission induite par TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION n'a pas été déterminée.

On n'a pas évalué le taux de réponse sous TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION pour d'autres sous-types de leucémie aiguë myéloïde.

Gériatrie (> 65 ans) :

On dispose de peu de données cliniques sur l'emploi de TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION chez les personnes âgées atteintes de LAP réfractaire ou en rechute. La prudence est de rigueur dans cette population.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 5 ans dont la LAP est en rechute.

On dispose de peu de données cliniques sur l'emploi de TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION chez les enfants et les adolescents de > 5 ans et de < 18 ans atteints de LAP en rechute ou réfractaire (*voir* **ESSAIS CLINIQUES**).

TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION doit être employé avec prudence chez les enfants et les adolescents. On doit toujours surveiller étroitement l'apparition d'effets toxiques chez ces patients, l'exposition à TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION étant probablement plus forte que chez les adultes (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**,

Populations particulières et états pathologiques). La posologie du médicament doit être ajustée chez l'enfant ou l'adolescent obèse (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique*).

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à l'arsenic ou à l'un des ingrédients non médicinaux du produit. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.

L'emploi de TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **Syndrome de différenciation LAP**

Ce syndrome peut être mortel. Dès l'apparition de signes ou de symptômes évocateurs du syndrome, on doit amorcer une corticothérapie à forte dose (10 mg de dexaméthasone par voie i.v., 2 fois/jour) immédiatement (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités*).

- **Effets toxiques aigus de nature cardiaque (trouble du rythme)**

- Le trioxyde d'arsenic peut allonger l'intervalle QT et entraîner un bloc auriculo-ventriculaire complet. L'allongement de l'intervalle QT peut mener à une torsade de pointes, tachyarythmie ventriculaire polymorphe qui peut être mortelle (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire*).
- Si le patient développe une syncope, une tachycardie ou une arythmie, il doit être hospitalisé afin d'être surveillé. On doit évaluer les électrolytes sériques et mettre fin au traitement par TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique*).
- Une surveillance particulière des paramètres électrocardiographiques et des électrolytes s'impose (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire*).
 - Avant d'amorcer un traitement par TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION, on doit faire un ECG à 12 dérivation et doser les électrolytes sériques (potassium, calcium et magnésium) ainsi que la créatinine; les anomalies électrolytiques préexistantes (y compris l'hypokaliémie, l'hypocalcémie et l'hypomagnésémie) doivent aussi être corrigées.
 - Si l'intervalle QTc dépasse 500 msec, des mesures correctives doivent être prises, et on doit ensuite réévaluer l'intervalle QTc à l'aide d'une série d'ECG avant d'envisager l'administration de TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION. Le traitement par TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR

- INJECTION peut être amorcé si l'intervalle QTc est inférieur à 430 msec chez l'homme et à 450 msec chez la femme.
- L'usage concomitant de médicaments qui allongent l'intervalle QT ou perturbent les taux d'électrolytes doit être évité (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament*).
 - TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION doit être administré sous la supervision d'un médecin ayant de l'expérience dans la prise en charge des patients atteints de leucémie aiguë.

Généralités

Syndrome de différenciation LAP

Chez certains patients atteints de LAP et traités par le trioxyde d'arsenic pour injection, des symptômes semblables à ceux d'un syndrome LAP-acide rétinoïque (LAP-AR) ou syndrome de différenciation LAP ont été observés. On devrait envisager ce diagnostic en présence de l'un des signes et des symptômes suivants : dyspnée, fièvre inexpliquée, gain pondéral, œdème périphérique, hypotension inexpliquée, insuffisance rénale aiguë ou insuffisance cardiaque congestive, à plus forte raison si la radiographie thoracique révèle la présence d'infiltrats pulmonaires interstitiels ou d'épanchements pleuropéricardiques avec ou sans hyperleucocytose. Ce syndrome peut être mortel. La prise en charge du syndrome n'a pas fait l'objet d'une étude approfondie, mais l'utilisation de corticostéroïdes à forte dose dès l'apparition des premiers signes semble atténuer les signes et les symptômes. Dès l'apparition de signes évocateurs du syndrome, on doit amorcer immédiatement une corticothérapie à forte dose (10 mg de dexaméthasone par voie i.v., 2 fois/jour), quelle que soit la numération leucocytaire, et la poursuivre pendant au moins 3 jours, jusqu'à ce que les signes et les symptômes se soient atténués. Il convient d'interrompre temporairement le traitement par TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION en présence d'un syndrome de différenciation LAP grave (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*).

Syndrome de lyse tumorale

On a signalé un syndrome de lyse tumorale chez l'un des sujets des essais cliniques traités par le trioxyde d'arsenic pour injection.

Carcinogénèse et mutagenèse

On n'a pas réalisé d'études en bonne et due forme sur le pouvoir carcinogène de la solution TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION pour administration intraveineuse. On sait toutefois que le principe actif de TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION, à savoir le trioxyde d'arsenic, est carcinogène pour l'être humain (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, TOXICOLOGIE*).

Lors de tests *in vitro* visant à évaluer la capacité d'engendrer des mutations génétiques, l'arsenic s'est révélé inactif ou a fait montre d'une activité extrêmement faible. L'arsenic s'est révélé clastogène *in vivo* et *in vitro* (*voir TOXICOLOGIE, Potentiel génotoxique*).

Cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QT

On doit s'attendre à un allongement de l'intervalle QT pendant un traitement par le trioxyde d'arsenic. Des torsades de pointes et des morts subites ont également été signalées.

La torsade de pointes peut être asymptomatique ou se manifester par des étourdissements, des palpitations, des syncopes ou des crises convulsives. Si elle persiste, la torsade de pointes peut évoluer vers une fibrillation ventriculaire et la mort subite cardiaque.

Le risque de torsade de pointes est lié à l'ampleur de l'allongement de l'intervalle QT, ou à l'administration concomitante de médicaments qui allongent l'intervalle QT ou diminuent les taux d'électrolytes. La prise concomitante de médicaments qui allongent l'intervalle QT ou perturbent les taux d'électrolytes doit être évitée (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament*).

Si l'on suspecte un risque accru de torsade de pointes chez un patient, on doit se montrer particulièrement prudent pendant un traitement par TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION.

Voici une liste non exhaustive des facteurs de risque de torsade de pointes dans la population générale :

- sexe féminin;
- âge de 65 ans ou plus;
- intervalle QT/QTc plus long que la normale dès le départ;
- présence de variantes génétiques modifiant les canaux ioniques cardiaques ou les protéines régulatrices, en particulier le syndrome du QT long congénital;
- antécédents familiaux de mort subite cardiaque avant 50 ans;
- maladie cardiaque (p. ex. ischémie myocardique ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, hypertrophie ventriculaire gauche, cardiomyopathie, trouble de la conduction);
- antécédents d'arythmie (surtout arythmies ventriculaires, fibrillation auriculaire ou cardioversion récente en raison d'une fibrillation auriculaire);
- déséquilibres électrolytiques (p. ex. hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie) ou problèmes qui pourraient causer des déséquilibres électrolytiques (p. ex. troubles de l'alimentation);
- bradycardie (< 50 battements par minute);
- manifestations neurologiques aiguës (p. ex. hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien);
- diabète sucré;
- neuropathie autonome.

On ne doit pas administrer TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION à un patient dont l'intervalle QT/QTc dépasse 500 msec (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Bloc auriculo-ventriculaire complet : La littérature fait état de blocs auriculo-ventriculaires complets associés au trioxyde d'arsenic, notamment chez un patient atteint de LAP.

Augmentation de la fréquence cardiaque : On a signalé des cas d'augmentation de la fréquence cardiaque sous trioxyde d'arsenic pour injection. La prudence s'impose en présence de troubles qu'une hausse de la fréquence cardiaque pourrait aggraver, tels qu'une tachyarythmie ou une cardiopathie ischémique.

Hématologique

Hyperleucocytose

Le traitement par le trioxyde d'arsenic pour injection a été associé à l'apparition d'une hyperleucocytose (nombre de leucocytes $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$) chez certains patients atteints de LAP en rechute ou réfractaire. Il n'y avait aucun lien entre le nombre de leucocytes de départ et l'apparition d'une hyperleucocytose ni entre le nombre de leucocytes de départ et le nombre maximal de leucocytes. On n'a pas eu recours à une autre chimiothérapie pour traiter l'hyperleucocytose. Pendant la consolidation, le nombre de leucocytes n'était pas aussi élevé que pendant le traitement d'induction.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Le traitement par le trioxyde d'arsenic pour injection a été associé à une élévation des transaminases. Lors des essais cliniques, cette hausse des transaminases s'est, dans la majorité des cas, résorbée sans interruption du traitement par le trioxyde d'arsenic pour injection.

Neurologique

La neuropathie périphérique, caractérisée par des paresthésies/dysesthésies, constitue un effet fréquent et bien connu de l'arsenic dans l'environnement. On a observé des cas graves et/ou irréversibles de neuropathie périphérique chez des patients traités par le trioxyde d'arsenic pour injection.

Fonction sexuelle/Reproduction

On n'a pas étudié l'effet de l'arsenic sur la fertilité chez l'être humain de manière systématique. Lors des études chez l'animal, on a observé des effets toxiques sur les testicules, notamment une diminution du poids testiculaire et une insuffisance de la spermatogenèse. Le trioxyde d'arsenic s'est révélé embryotoxique et tératogène chez l'animal (*voir TOXICOLOGIE*).

Populations particulières

Femmes enceintes : TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION peut nuire au fœtus et provoquer un avortement spontané s'il est administré à une femme enceinte. Les femmes doivent éviter de tomber enceintes pendant le traitement et au cours des 3 mois qui suivent son arrêt. Il convient de signaler immédiatement toute grossesse.

Si une patiente devient enceinte pendant le traitement, on doit l'informer des risques pour le fœtus.

Femmes qui allaitent : L'arsenic passe dans le lait maternel. Comme TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION peut provoquer des effets indésirables graves chez le nourrisson, la patiente ne doit pas allaiter pendant qu'elle reçoit TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION ni au cours des 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

Hommes : L'arsenic peut se retrouver dans le sperme du patient traité par TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION. Pendant le traitement par TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION et au cours des 3 mois qui suivent son arrêt, le patient ayant des rapports sexuels avec une femme enceinte ou apte à procréer doit utiliser un condom.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 5 ans dont la LAP est en rechute.

On dispose de peu de données cliniques sur l'emploi du trioxyde d'arsenic pour injection chez les enfants et les adolescents de > 5 ans et de < 18 ans atteints de LAP en rechute ou réfractaire (*voir ESSAIS CLINIQUES*).

La dose d'un enfant ou d'un adolescent obèse doit être déterminée en fonction de son poids corporel idéal (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique*).

Gériatrie (≥ 65 ans) : On dispose de peu de données cliniques sur l'emploi du trioxyde d'arsenic pour injection chez les personnes âgées atteintes de LAP en rechute ou réfractaire. La prudence est de rigueur dans cette population.

Insuffisance rénale : On dispose de peu de données dans cette population, quelle que soit la gravité de l'atteinte. L'emploi de TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION chez l'insuffisant rénal commande la prudence. On doit demeurer à l'affût des effets toxiques chez tous les insuffisants rénaux. Selon les données limitées à notre disposition chez les patients en insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min), l'exposition au trioxyde d'arsenic pourrait être plus grande et une réduction de la posologie pourrait s'imposer. L'insuffisance rénale pourrait conduire à une surdose de TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION, possiblement mortelle en l'absence de traitement (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale*).

On n'a pas étudié l'emploi de TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION chez le patient dialysé.

Insuffisance hépatique : On dispose de peu de données dans cette population, quelle que soit la gravité de l'atteinte. L'emploi de TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION chez l'insuffisant hépatique commande la prudence. On doit demeurer à l'affût des effets toxiques chez tous les insuffisants hépatiques, surtout en présence d'une insuffisance grave (classe C de Child-Pugh), qui peut nécessiter une réduction de la dose (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique*).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Électrocardiographie : Avant d'amorcer un traitement par TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION, on doit faire un ECG à 12 dérivations et doser les électrolytes sériques (potassium, calcium et magnésium) ainsi que la créatinine; on doit corriger les anomalies électrolytiques

préexistantes et, si possible, arrêter l'administration des médicaments qui allongent l'intervalle QT (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Le patient doit passer un ECG deux fois par semaine – et plus souvent en cas d'instabilité clinique – pendant l'induction et la consolidation. Chez le patient qui présente des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT ou de torsade de pointes, on devrait envisager l'ECG ambulatoire.

Si l'intervalle QTc dépasse 500 msec, des mesures correctives doivent être prises, et on doit ensuite réévaluer l'intervalle QTc à l'aide d'une série d'ECG avant d'envisager l'administration de TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION. On peut amorcer un traitement par TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION si l'intervalle QTc est inférieur à 430 msec chez l'homme et à 450 msec chez la femme.

Surveillance des paramètres biologiques : Le médecin devrait demander des tests sanguins et faire évaluer les électrolytes (potassium, calcium et magnésium), la glycémie, les paramètres hématologiques, les fonctions hépatique et rénale ainsi que les paramètres de coagulation du patient au moins deux fois par semaine – et plus souvent en cas d'instabilité clinique – pendant la phase d'induction, et au moins une fois par semaine durant la consolidation.

Durant le traitement par TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION, la kaliémie doit demeurer supérieure à 4 mEq/L et la magnésémie, supérieure à 1,8 mg/dL.

Autres paramètres à surveiller : Chez le patient obèse, on doit surveiller de près l'apparition d'une réaction toxique aiguë et grave à l'arsenic (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques*).

Chez tous les patients, on doit demeurer à l'affût d'une hypoxie et de l'apparition d'un infiltrat pulmonaire et d'un épanchement pleural.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables les plus fréquents lors de l'essai multicentrique ont été les suivants : nausées, toux, fatigue, pyrexie, céphalées, vomissements, tachycardie, diarrhée et hypokaliémie.

Une hyperleucocytose, mise en évidence par un bilan sanguin, est survenue chez 50 % des sujets de l'essai multicentrique atteints de LAP. L'hyperleucocytose a été considérée comme un effet indésirable chez 10 % des patients.

Les réactions indésirables graves attribuées au trioxyde d'arsenic pour injection ont été les suivantes : syndrome de différenciation LAP, hyperleucocytose, allongement de ≥ 500 msec de l'intervalle QTc (dont 1 cas avec torsade de pointes), fibrillation/flutter auriculaire, hyperglycémie et diverses réactions graves telles qu'hémorragies, infections, douleurs, diarrhée et nausées. Les effets indésirables ayant conduit à un ajustement de la dose ont été les suivants : douleurs thoraciques, infection bactérienne, infection des voies respiratoires supérieures, hausse de la créatininémie, douleurs des extrémités, hypoesthésies, paresthésies, hématurie et insuffisance rénale.

Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très précises, les taux d'effets indésirables observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

On a recueilli des données d'innocuité chez 52 patients atteints de LAP en rechute ou réfractaire dans le cadre de deux essais cliniques non comparatifs menés en mode ouvert avec groupe unique sur le trioxyde d'arsenic pour injection. Lors d'un essai multicentrique, 40 patients ont reçu la dose recommandée, soit 0,15 mg/kg, et 28 de ces derniers se sont rendus au terme des phases d'induction et de consolidation. En outre, 12 autres patients atteints de LAP en rechute ou réfractaire ont reçu des doses généralement proches de la posologie recommandée dans le cadre d'un essai monocentrique.

Le nombre cumulatif médian de doses administrées pendant l'induction a été de 34,2 (extrêmes : 14-60) et de 31,5 (extrêmes : 5-39) dans les essais multicentrique et monocentrique, respectivement. Le nombre cumulatif médian de doses administrées pendant la consolidation a été de 25 (extrêmes : 14-42) et de 25 (extrêmes : 25-25) dans les essais multicentrique et monocentrique, respectivement.

Le traitement par le trioxyde d'arsenic pour injection a été associé à l'apparition d'une hyperleucocytose (leucocytes $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$) chez 20 des 40 sujets de l'essai multicentrique.

Sur 40 patients atteints de LAP et traités par le trioxyde d'arsenic pour injection, 9 ont eu des symptômes évocateurs du syndrome de différenciation LAP.

Le Tableau 1 ci-après rend compte – d'après la terminologie du MedDRA, version 16.0, et du CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) du *National Cancer Institute*, version 1 – des effets indésirables non hématologiques apparus pendant le traitement chez au moins 5 % des patients qui recevaient le trioxyde d'arsenic pour injection à la posologie recommandée, soit 0,15 mg/kg/jour, lors de l'essai multicentrique.

Tableau 1 : Effets indésirables non hématologiques (tous grades confondus) observés chez ≥ 5 % des patients, selon les principaux systèmes ou organes, lors de l'essai multicentrique

Appareil ou organe / Effet indésirable	Essai multicentrique n = 40			
	Tous les effets indésirables, quel qu'en soit le grade		Grades 3 et 4	
Nombre de patients ayant eu des effets indésirables pendant le traitement	n	%	n	%
Tous systèmes confondus	40	100	27	68
Troubles cardiaques				
Tachycardie	22	55		

Appareil ou organe / Effet indésirable	Essai multicentrique n = 40			
	Tous les effets indésirables, quel qu'en soit le grade		Grades 3 et 4	
Nombre de patients ayant eu des effets indésirables pendant le traitement	n	%	n	%
Palpitations	4	10		
Arythmie	2	5		
Tachycardie sinusale	2	5		
Troubles otiques et labyrinthiques				
Otalgies	3	8		
Acouphènes	2	5		
Troubles oculaires				
Irritation oculaire	4	10		
Vue brouillée	4	10		
Sécheresse oculaire	3	8		
Œdème palpébral	2	5		
Douleurs oculaires	2	5		
Troubles digestifs				
Nausées	30	75		
Diarrhée	25	63		
Vomissements	23	58		
Douleurs abdominales	15	38	3	8
Constipation	11	28	1	3
Douleurs abdominales hautes	8	20	1	3
Dyspepsie	4	10		
Hémorragie buccale	4	10		
Distension abdominale	3	8		
Abdomen sensible	3	8		
Diarrhée hémorragique	3	8	1	3
Sécheresse buccale	3	8		
Incontinence fécale	3	8		
Hémorragie digestive	3	8	1	3
Bulles sur la muqueuse buccale	3	8		
Flatulences	2	5		
Gingivorragie	2	5		
Hémorroïdes	2	5		
Ulcère labial	2	5		
Douleurs buccales	2	5		
Proctalgie	2	5		
Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration				
Fatigue	27	68	2	5
Pyrexie	25	63	2	5
Œdème	18	45		
Œdème périphérique	17	43	1	3
Frissons	15	38		

Appareil ou organe / Effet indésirable	Essai multicentrique n = 40			
	Tous les effets indésirables, quel qu'en soit le grade		Grades 3 et 4	
Nombre de patients ayant eu des effets indésirables pendant le traitement	n	%	n	%
Douleurs thoraciques	10	25	2	5
Douleurs au point d'injection	9	23		
Douleurs	7	18	1	3
Érythème au point d'injection	5	13		
Asthénie	4	10	2	5
Crépitations	4	10		
Œdème au point d'injection	4	10		
Œdème facial	3	8		
Hémorragie au point d'injection	3	8	1	3
Réaction au point d'injection	3	8		
Malaise	3	8		
Gêne thoracique	2	5		
Gêne	2	5	1	3
Inflammation au point d'injection	2	5		
Tuméfaction locale	2	5	1	3
Inflammation de la muqueuse	2	5		
Tuméfaction	2	5		
Troubles hépatobiliaires				
Ictère	2	5		
Troubles du système immunitaire				
Hypersensibilité au médicament	2	5	1	3
Infections et infestations				
Sinusite	8	20		
Herpès	5	13		
Infection des voies respiratoires supérieures	5	13	1	3
Pneumonie ^a	5	13	2	5
Infection bactérienne	3	8	1	3
Zona	3	8		
Infection au point d'injection	3	8		
Rhinopharyngite	3	8		
Candidose buccale	2	5		
Sepsie	2	5	2	5
Infection à staphylocoque	2	5		
Traumatismes, intoxications et complications opératoires				
Douleurs périopératoires	5	13	1	3
Lacération	3	8		
Examens				
Allongement de l'intervalle QT à l'ECG	13	33	1	3
Baisse de la magnésémie	11	28		

Appareil ou organe / Effet indésirable	Essai multicentrique n = 40			
	Tous les effets indésirables, quel qu'en soit le grade		Grades 3 et 4	
Nombre de patients ayant eu des effets indésirables pendant le traitement	n	%	n	%
Élévation du taux d'alanine aminotransférase	9	23	3	8
Anomalie de l'ECG	9	23		
Élévation du taux d'aspartate aminotransférase	5	13	1	3
Élévation de la lactico-déshydrogénase sanguine	5	13	2	5
Gain pondéral	5	13		
Bruits de la respiration anormaux	4	10		
Élévation du taux de phosphatases alcalines	3	8	1	3
Baisse du fibrinogène sanguin	3	8	1	3
Hémoculture positive	3	8	1	3
Hausse de l'urée sanguine	3	8		
Culture positive	3	8	1	3
Perte pondérale	3	8		
Souffle cardiaque	2	5		
Souffle cardiaque fonctionnel	2	5		
Pouls anormal	2	5		
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypokaliémie	20	50	5	13
Hyperglycémie	18	45	5	13
Diminution de l'appétit	15	38		
Hypomagnésémie	11	28		
Hyperkaliémie	7	18	2	5
Hypocalcémie	4	10		
Hypoglycémie	3	8		
Acidose	2	5	1	3
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs				
Arthralgies	13	33	3	8
Myalgies	10	25	2	5
Douleurs osseuses	9	23	4	10
Dorsalgies	7	18	1	3
Cervicalgies	5	13		
Douleurs des extrémités	5	13	2	5
Douleurs dans la mâchoire	2	5		
Troubles du système nerveux				
Céphalées	25	63	1	3
Paresthésies	13	33	2	5
Étourdissements	10	25		

Appareil ou organe / Effet indésirable	Essai multicentrique n = 40			
	Tous les effets indésirables, quel qu'en soit le grade		Grades 3 et 4	
Nombre de patients ayant eu des effets indésirables pendant le traitement	n	%	n	%
Hypoesthésies	5	13		
Tremblements	5	13		
Convulsions	3	8	2	5
Somnolence	3	8	1	3
Coma	2	5	2	5
Léthargie	2	5	1	3
Neuropathie périphérique	2	5	1	3
Troubles psychiatriques				
Insomnie	17	43	1	3
Anxiété	13	33	1	3
Dépression	8	20		
Agitation	3	8		
État confusionnel	2	5		
Changement de l'état mental	2	5	1	3
Troubles rénaux et urinaires				
Hématurie	5	13		
Insuffisance rénale	3	8	1	3
Atteinte de la fonction rénale	3	8		
Oligurie	2	5		
Protéinurie	2	5		
Incontinence urinaire	2	5		
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires				
Hémorragie vaginale	5	13		
Métrorragies	3	8		
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	26	65		
Dyspnée	16	40	4	10
Douleurs oropharyngées	16	40		
Épistaxis	10	25		
Hypoxie	9	23	4	10
Épanchement pleural	8	20	1	3
Dyspnée d'effort	6	15		
Syndrome de toux des voies respiratoires supérieures	5	13		
Respiration sifflante	5	13		
Râles	4	10		
Dysphonie	3	8		
Hémoptysie	3	8	1	3

Appareil ou organe / Effet indésirable	Essai multicentrique n = 40			
	Tous les effets indésirables, quel qu'en soit le grade		Grades 3 et 4	
Nombre de patients ayant eu des effets indésirables pendant le traitement	n	%	n	%
Rhonchi	3	8		
Tachypnée	3	8		
Infiltration pulmonaire	2	5	1	3
Congestion nasale	2	5		
Douleurs pleurétiques	2	5	2	5
Pneumothorax	2	5		
Toux productive	2	5		
Rhinite allergique	2	5		
Rhinorrhée	2	5		
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Dermatite	18	45		
Prurit	13	33		
Ecchymose	8	20		
Sécheresse de la peau	6	15		
Érythème	5	13	1	3
Hyperhidrose	5	13		
Sueurs nocturnes	3	8		
Pétéchies	3	8		
Hyperpigmentation cutanée	3	8		
Lésion cutanée	3	8		
Urticaire	3	8		
Vésicules	2	5		
Desquamation	2	5		
Troubles vasculaires				
Hypotension	10	25		
Bouffées vasomotrices	4	10		
Hypertension	4	10		
Pâleur	4	10		
Hémorragie	3	8		

^a Cas répartis comme suit : pneumonie lobaire (1 patient), pneumonie (1 patient), pneumonie à *Klebsiella* (1 patient), pneumonie à *Moraxella* (1 patient), pneumonie à staphylocoque (1 patient).

Observations électrocardiographiques : Les résultats groupés de 56 sujets des essais cliniques de phase I et II dont les données d'ECG étaient évaluables une fois le trioxyde d'arsenic parvenu à l'état d'équilibre révèlent un allongement graduel de l'intervalle QTc; ainsi, à l'état d'équilibre, l'allongement moyen \pm l'écart type (ET) est de 47 ± 5 msec, avec une demi-vie moyenne \pm ET de 6 ± 2 jours. Chez 26 de ces 56 patients (46 %), on compte au moins un tracé d'ECG comportant un intervalle QTc plus long que 500 msec. Toujours chez ces mêmes patients, on a enregistré une augmentation de la fréquence cardiaque d'environ 10 battements par minute. Nous n'avons aucune

donnée quant à l'effet de TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION sur l'intervalle QTc durant la perfusion.

Chez 13 des 40 sujets (33 %) de l'essai multicentrique, l'allongement de l'intervalle QT figure parmi les effets indésirables et chez 9 des 40 patients (23 %), un tracé d'ECG anormal figure parmi les effets indésirables. Une torsade de pointes est survenue durant le traitement d'induction par le trioxyde d'arsenic pour une LAP en rechute chez un patient (qui recevait aussi de l'amphotéricine B).

Effets indésirables chez les enfants et les adolescents : Les manifestations ci-après ont été considérées comme des effets indésirables du traitement par le trioxyde d'arsenic pour injection administré à raison de 0,15 mg/kg/jour chez 5 jeunes patients (5-18 ans; médiane : 7 ans) atteints de LAP en rechute ou réfractaire qui participaient à l'essai multicentrique pivot : troubles cardiaques (bradycardie), troubles digestifs (diarrhée hémorragique), troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration (œdème, pyrexie), examens diagnostiques (hausse du taux d'alanine aminotransférase, tracé d'ECG anormal, allongement de l'intervalle QT sur l'ECG, irrégularité de la fréquence cardiaque, gain pondéral), troubles du métabolisme et de la nutrition (hyperglycémie, hypokaliémie), troubles de l'appareil locomoteur, des tissus conjonctifs et des os (arthralgies, épanchement articulaire, myalgies, dorsalgies), troubles du système nerveux (étourdissements, tremblements), troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (dyspnée, épanchement pleural), affections de la peau et des tissus sous-cutanés (pétéchies, éruption cutanée), troubles vasculaires (bouffées vasomotrices). L'hypokaliémie (n = 1) a été considérée comme une réaction grave.

En outre, on a attribué au traitement par le trioxyde d'arsenic pour injection à raison de 0,15 mg/kg/jour les effets indésirables ci-après, survenus chez 9 jeunes patients (5-18 ans; médiane : 14 ans) atteints de LAP en rechute ou réfractaire et participant à une étude exploratoire : troubles digestifs (stomatite, inflammation du cæcum), troubles du métabolisme et de la nutrition (hyponatrémie, hypoalbuminémie, hypophosphatémie et hausse de la lipase), insuffisance cardiaque congestive, troubles respiratoires (syndrome de détresse respiratoire aiguë, infiltration pulmonaire, pneumopathie inflammatoire, œdème pulmonaire, détresse respiratoire, syndrome de fuite capillaire), névralgies et énurésie. L'œdème pulmonaire (n = 1) et l'inflammation du cæcum (n = 1) ont été considérés comme des réactions graves.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Dans l'essai multicentrique, la valeur minimale de chaque marqueur hématologique était faible, et il y eut peu d'amélioration au cours de l'essai. On a observé une élévation transitoire des leucocytes chez les patients ayant présenté une hyperleucocytose.

Chez 6 patients, le nombre de leucocytes était au départ $> 5 \times 10^3/\mu\text{L}$; chez 5 de ces patients, il a augmenté au-delà de $10 \times 10^3/\mu\text{L}$ pendant le traitement d'induction. Chez 14 autres patients dont les valeurs de base étaient $< 5 \times 10^3/\mu\text{L}$, les leucocytes ont augmenté à $> 10 \times 10^3/\mu\text{L}$ pendant l'induction. Dans cet essai, il ne semblait pas y avoir de lien entre le nombre initial de leucocytes et l'apparition d'une hyperleucocytose ni entre le nombre initial et le nombre maximal de leucocytes. Chez tous les patients ayant présenté une hyperleucocytose, le nombre de leucocytes était en baisse ou s'était normalisé spontanément au moment de l'arrêt du traitement par le trioxyde d'arsenic pour injection, au terme de la phase d'induction.

Le Tableau 2 rend compte des effets indésirables hématologiques apparus pendant le traitement chez au moins 5 % des patients qui recevaient le trioxyde d'arsenic pour injection à la posologie recommandée, soit 0,15 mg/kg/jour, lors de l'essai multicentrique.

Tableau 2 : Effets indésirables hématologiques (tous grades confondus) observés chez ≥ 5 % des patients, selon les principaux systèmes ou organes, lors de l'essai multicentrique

Appareil ou organe / Effet indésirable	Essai multicentrique n = 40			
	Tous les effets indésirables, quel qu'en soit le grade		Grades 3 et 4	
Nombre de patients ayant eu des effets indésirables pendant le traitement	n	%	n	%
Troubles sanguins et lymphatiques				
Anémie	8	20	2	5
Thrombocytopénie	7	18	5	13
Neutropénie fébrile	5	13	3	8
Hyperleucocytose	4	10	1	3
Neutropénie	4	10	4	10
Coagulation intravasculaire disséminée	3	8	3	8
Adénopathie	3	8		

Pendant l'essai multicentrique, les données de biochimie sanguine de la plupart des patients sont demeurées stables ou, en cas d'anomalie, sont revenues à la normale avant la fin du traitement.

Des déséquilibres électrolytiques figuraient parmi les effets indésirables dans l'essai multicentrique. Des cas d'hypokaliémie (20; 50 %), d'hypomagnésémie (11; 28 %), d'hyperkaliémie (7; 18 %), d'hypocalcémie (4; 10 %), d'acidose (2; 5 %), d'hypermagnésémie (1; 3 %) et d'hypophosphatémie (1; 3 %) ont été signalés.

Chez 11 des 40 sujets de l'essai multicentrique, les valeurs de l'aspartate aminotransférase, de l'alanine aminotransférase, de la bilirubine ou des phosphatases alcalines ont été multipliées par > 5 par rapport aux valeurs de départ. Cependant, on n'a décelé chez aucun patient une valeur répondant aux critères de toxicité rénale (créatininémie > 4 fois la limite supérieure de la normale).

Effets indésirables observés moins souvent au cours des essais cliniques (< 5 %)

Troubles sanguins et lymphatiques : polynucléose neutrophile

Troubles cardiaques : bradycardie, cardiomyopathie, trouble de la conduction, épanchement péricardique, péricardite, extrasystoles supraventriculaires, torsade de pointes, extrasystoles ventriculaires

Troubles otiques et labyrinthiques : hémorragie de l'oreille, gêne dans l'oreille, surdité partielle, léger épanchement dans l'oreille, troubles vestibulaires

Troubles oculaires : blépharite, troubles conjonctivaux, hémorragie conjonctivale, conjonctivite, ptosis, œdème périorbitaire, photopsie, hyperémie oculaire, hémorragie rétinienne

Troubles digestifs : douleurs abdominales basses, ulcère anal, colite, gorge sèche, dysphagie, selles fréquentes, douleurs gastro-intestinales, ulcère gastrique, hypertrophie gingivale, hématomérose, iléus, sécheresse labiale, œsophagite, coloration anormale de la langue, affection de la langue

Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration : trouble de la démarche, syndrome pseudogrippal, induration au point d'injection, thrombose au point d'injection, ulcère muqueux, vésicule muqueuse, sensibilité au toucher

Troubles du système immunitaire : réaction du greffon contre l'hôte

Infections et infestations : sinusite aiguë, bronchite, cellulite, infection à *Clostridium*, bactériémie à entérocoque, folliculite, mycose, infection, infection localisée, otite moyenne, pharyngite, choc septique, septicémie à staphylocoque, amygdalite, trachéite, infection urinaire, infection vaginale, infection virale

Traumatismes, intoxications et complications opératoires : hémorragie postopératoire, lésion des tissus mous, réaction transfusionnelle, drainage d'une plaie

Examens diagnostiques : allongement du temps de céphaline activé, anomalie de la moelle osseuse prélevée par biopsie, hausse de la chlorémie, hausse de la créatininémie, baisse de la tension artérielle, baisse de l'urée sanguine, baisse du taux de gaz carbonique, baisse du débit cardiaque, culture de gorge positive, culture de plaie positive, baisse de l'hémoglobine, hausse de la fréquence cardiaque, bruits du cœur anormaux, présence de sang occulte dans les selles, élévation du nombre de leucocytes

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète sucré, hypermagnésémie, hypophosphatémie, trouble du métabolisme, polydipsie, syndrome de lyse tumorale

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : douleurs à l'aîne, épanchement articulaire, raideur articulaire, crampes musculaires, secousses musculaires, faiblesse musculaire, sensation de lourdeur

Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris les kystes et les polypes) : métastases méningées, papillome cutané

Troubles du système nerveux : aphonie, dysgueusie, hémorragie intracrânienne, hyporéflexie, tremblement intentionnel, myasthénie, troubles de l'élocution, stupeur, syncope, vision canalaire

Troubles psychiatriques : humeur dépressive, désorientation, nervosité, agitation

Troubles rénaux et urinaires : douleurs vésicales, chromaturie, dysurie, néphropathie, pollakiurie

Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires : dysfonction érectile, symptômes ménopausiques, ménorragie, pertes vaginales

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : syndrome de détresse respiratoire aiguë, asthme, atélectasie, bronchospasme, ulcère pharyngé, pneumopathie inflammatoire, hémorragie intra-alvéolaire, hémorragie pulmonaire, détresse respiratoire, congestion sinusale, stridor

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : alopecie, escarre de décubitus, éruption exfoliative, hyperkératose, ongle incarné, éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption prurigineuse

Troubles vasculaires : thrombose veineuse profonde, thrombose jugulaire, hypotension orthostatique, vascularite

Effets indésirables observés après la commercialisation

On a observé les réactions qui suivent au cours de la surveillance assurée à l'échelle mondiale après la commercialisation. Comme la taille de la population visée est incertaine, on ne peut pas toujours en évaluer la fréquence avec exactitude.

Troubles cardiovasculaires : bloc auriculo-ventriculaire, mort subite cardiaque, torsade de pointes, extrasystoles ventriculaires associées à l'allongement de l'intervalle QT et tachycardie ventriculaire associée à l'allongement de l'intervalle QT

Troubles du système nerveux : neuropathie périphérique

Troubles hématologiques : pancytopénie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : On a signalé la survenue d'un syndrome de différenciation rappelant le syndrome de l'acide rétinoïque chez des patients traités par le trioxyde d'arsenic pour injection pour un cancer autre que la LAP.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

- L'utilisation concomitante de médicaments qui allongent l'intervalle QT ou perturbent les taux d'électrolytes doit être évitée (*voir Interactions médicament-médicament*).

Aperçu

Aucune étude sur les interactions entre TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION et d'autres médicaments n'a été réalisée. Cependant, vu les propriétés pharmacocinétiques du trioxyde d'arsenic, la possibilité d'interactions médicament-médicament importantes ne peut être exclue.

Interactions médicament-médicament

Médicaments qui allongent l'intervalle QT : L'usage concomitant de TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION et d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT doit être évité. Dans la mesure du possible, on devrait interrompre la prise de tels médicaments pendant le

traitement par TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION. La liste qui suit ne se veut pas exhaustive; elle n'énumère que quelques-uns des médicaments associés à un allongement de l'intervalle QT et/ou à une torsade de pointes. La classe chimique/pharmacologique est précisée si certains membres de la classe – mais pas forcément la totalité – ont été associés à un allongement de l'intervalle QT et/ou à une torsade de pointes :

- antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, procaïnamide, disopyramide);
- antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, ibutilide, dronedarone);
- antiarythmiques de classe IC (p. ex. flécaïnide, propafénone);
- antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone);
- antidépresseurs (p. ex. fluoxétine, citalopram, venlafaxine, amitriptyline, imipramine, maprotiline);
- opioïdes (p. ex. méthadone);
- macrolides antibiotiques et analogues (p. ex. érythromycine, clarithromycine, télichromycine, tacrolimus);
- antibiotiques de la famille des quinolones (p. ex. moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine);
- antipaludéens (p. ex. quinine, chloroquine);
- antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- dompéridone;
- antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (p. ex. dolasétron, ondansétron);
- inhibiteurs de tyrosine kinases (p. ex. vandétanib, sunitinib, nilotinib, lapatinib);
- inhibiteurs d'histone désacétylases (p. ex. vorinostat);
- agonistes des récepteurs bêta-2 adrénergiques (p. ex. salmétérol, formotérol).

Médicaments pouvant diminuer les taux d'électrolytes : Durant le traitement par TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION, on doit éviter la prise concomitante de médicaments pouvant perturber les taux d'électrolytes, dont voici une liste non exhaustive :

- diurétiques de l'anse, thiazidiques et apparentés;
- laxatifs et lavements;
- amphotéricine B;
- corticostéroïdes à forte dose.

Anthracyclines : Un traitement antérieur par une anthracycline peut accroître le risque d'allongement de l'intervalle QT.

Ces listes de médicaments susceptibles d'interagir les uns avec les autres ne sont pas exhaustives. Il convient de consulter des sources à jour pour connaître tous les médicaments qui allongent l'intervalle QT ou perturbent les taux d'électrolytes, qu'il s'agisse d'agents nouvellement homologués ou de médicaments dont on vient de découvrir ces effets.

Médicaments pouvant modifier la concentration d'arsenic

Lors d'études non cliniques, on a constaté que la protéine de résistance multiple aux médicaments et la glycoprotéine P intervenaient dans l'efflux de l'arsenic. L'administration concomitante de médicaments qui inhibent fortement ces transporteurs risque donc de diminuer l'efflux de l'arsenic et ainsi d'augmenter la concentration tissulaire d'arsenic.

Médicaments dont la concentration peut être modifiée en présence de trioxyde d'arsenic

Lors d'études non cliniques, le traitement par l'arsenic a intensifié l'activité des isoenzymes CYP3A4 et CYP2A du cytochrome P₄₅₀. Par ailleurs, des observations indirectes faites lors d'études non cliniques donnent à penser que l'arsenic pourrait intensifier l'activité d'autres isoenzymes, les CYP2B1/2 (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE*). Il est dès lors possible que la concentration systémique de médicaments qui sont des substrats de ces isoenzymes diminue chez le patient recevant du trioxyde d'arsenic en concomitance.

Interactions médicament-aliment

On n'a pas étudié les interactions entre TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION et les aliments chez l'être humain. Lors d'études non cliniques, on a observé une diminution du métabolisme de l'arsenic chez des souris et des lapins dont l'alimentation était pauvre en méthionine, en choline ou en protéines, ce qui semble indiquer qu'un organisme en état de carence nutritionnelle sera moins apte à assurer la méthylation et, par le fait même, la détoxification de l'arsenic.

Interactions médicament-herbe médicinale

On n'a pas étudié l'interaction entre TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION et les plantes médicinales.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

On n'a pas établi les interactions avec les épreuves de laboratoire.

Effets du médicament sur le style de vie

On n'a pas étudié les effets du médicament sur la capacité de conduire un véhicule et de faire fonctionner des machines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION doit être administré sous la supervision d'un médecin ayant de l'expérience dans la prise en charge des patients atteints de leucémie aiguë. On doit suivre les instructions de surveillance décrites à la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire**.

Les anomalies électrolytiques préexistantes doivent être corrigées avant le début du traitement par TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION.

On ne doit pas administrer TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION aux patients dont l'intervalle QT/QTc de départ dépasse 500 msec, à moins d'adopter des mesures correctives et de réévaluer l'intervalle QT/QTc par des ECG en série.

L'établissement de la posologie en fonction du poids corporel total chez un patient obèse peut

entraîner une concentration plasmatique et tissulaire des composés arsenicaux plus élevée que prévu. Chez le patient obèse, on doit surveiller de près l'apparition d'une réaction toxique aiguë et grave à l'arsenic.

Le nombre total de doses de TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION ne doit pas dépasser le nombre maximal de doses recommandé pour les traitements d'induction et de consolidation.

Posologie recommandée et ajustement posologique

On recommande le schéma d'administration ci-après:

- **Induction** : Administrer TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION par voie intraveineuse à raison de 0,15 mg/kg/jour jusqu'à la rémission médullaire. Mettre fin au traitement en cas d'effets toxiques importants, dès leur apparition. Ne pas administrer plus de 60 doses, au total, pendant la phase d'induction.
- **Consolidation** : Amorcer le traitement de consolidation de 3 à 6 semaines après la fin de la phase d'induction. Administrer TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION par voie intraveineuse à raison de 0,15 mg/kg/jour pour un total de 25 doses réparties sur une période pouvant atteindre 5 semaines.

Chez un enfant ou un adolescent obèse, la dose doit être déterminée en fonction du poids corporel idéal.

Les patients dont l'intervalle QT/QTc absolu dépasse 500 msec pendant le traitement par TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION doivent être réévalués, et on doit prendre immédiatement des mesures pour corriger les facteurs de risque concomitants. L'interruption du traitement par TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION doit être envisagée.

Durant le traitement par TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION, la kaliémie doit demeurer supérieure à 4 mEq/L et la magnésémie, supérieure à 1,8 mg/dL.

Si le patient développe une syncope, une tachycardie ou une arythmie, il doit être hospitalisé aux fins de surveillance et de dosage des électrolytes. Le traitement par TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION doit être interrompu jusqu'à ce que l'intervalle QTc tombe sous le seuil de 460 msec, que les anomalies électrolytiques aient été corrigées et que la syncope et l'arythmie aient disparu.

Administration

Ampoules et fioles

TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION doit être dilué dans 100 à 250 mL de solution injectable de dextrose à 5 %, USP, ou de chlorure de sodium à 0,9 %, USP, dans le respect des techniques d'asepsie et immédiatement après son retrait de l'ampoule. L'ampoule et la fiole de TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION sont à usage unique et ne contiennent pas d'agent de conservation. Jeter comme il se doit toute portion inutilisée de l'ampoule ou de la fiole. Ne pas conserver la solution restante aux fins d'administration ultérieure.

TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION ne doit pas être mélangé à d'autres produits médicaux ni administré dans le même cathéter intraveineux.

TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION est administré par perfusion intraveineuse sur une période de 1 à 2 heures. En cas de réactions vasomotrices aiguës, la perfusion peut durer jusqu'à 4 heures. Nul besoin d'installer un cathéter veineux central.

SURDOSAGE

En présence de symptômes évoquant une réaction toxique aiguë et grave à l'arsenic (p. ex. convulsions, faiblesse musculaire et confusion), il faut cesser immédiatement l'administration de TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION et envisager le recours à un chélateur. En cas d'intoxication aiguë à l'arsenic, il est d'usage d'administrer du dimercaprol à une posologie de 3 mg/kg par voie intramusculaire toutes les 4 heures jusqu'à ce que les effets toxiques menaçant le pronostic vital de façon immédiate se soient atténués. En cas de surdosage, la surveillance par ECG est recommandée.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Bien que le mode d'action de TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION ne soit pas complètement élucidé, des constatations *in vitro* probantes révèlent une action multimodale, probablement fonction de la dose.

Le trioxyde d'arsenic a eu des effets de différenciation sur 6 lignées cellulaires de LAP primitives et 2 lignées cellulaires de LAP transformées (NB4 et MR2). À faible dose (0,1-0,5 µmol/L), le trioxyde d'arsenic a favorisé une différenciation cellulaire partielle, tandis qu'à forte dose (0,5-5 µmol/L), il a entraîné des changements morphologiques et une fragmentation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) caractéristiques de l'apoptose.

En outre, le trioxyde d'arsenic exerce d'autres effets essentiels; ainsi, il lèse ou dégrade la protéine de fusion PML-RAR α et inhibe la croissance ainsi que l'angiogénèse (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE*).

Pharmacocinétique

Mis en solution, le trioxyde d'arsenic inorganique et lyophilisé forme immédiatement un produit d'hydrolyse : l'acide arsénieux (As^{III}). C'est principalement sous la forme d' As^{III} que le trioxyde d'arsenic exerce son activité pharmacologique. Les principaux métabolites pentavalents sont l'acide monométhylarsonique (AMMA^{V}) et l'acide diméthylarsinique (ADMA^{V}), qui s'ajoutent à l'acide arsénique (As^{V}), issu de l'oxydation de l' As^{III} . Bien qu'ils n'aient pas été dosés lors des études pharmacocinétiques sur le trioxyde d'arsenic pour injection, les métabolites trivalents intermédiaires (AMMA^{III} et ADMA^{III}) ont été décelés dans l'urine humaine sous forme de métabolites stables. On ignore l'importance clinique de ces métabolites trivalents méthylés, mais d'après des études non cliniques, ils sont actifs (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique*).

On a étudié la pharmacocinétique des divers composés arsenicaux ($[\text{As}^{\text{III}}]$, $[\text{As}^{\text{V}}]$, $[\text{AMMA}^{\text{V}}]$ et $[\text{ADMA}^{\text{V}}]$) chez quelques patients atteints de LAP ou d'un autre cancer avancé ayant reçu une dose quotidienne de 0,15 mg/kg, soit 5 jours/semaine pendant 5 semaines, soit 2 fois/semaine pendant 4 semaines, le tout suivi d'une période de récupération de 2 semaines. Selon les données pharmacocinétiques restreintes dont on dispose, l'exposition systémique (ASC) semble linéaire dans l'éventail posologique considéré (dose totale de 7 à 32 mg, à raison de 0,15 mg/kg).

Le pic plasmatique d' As^{III} a été atteint à la fin de la perfusion (2 heures). La concentration plasmatique a diminué de manière biphasique ; une phase de distribution initiale rapide a été suivie d'une phase d'élimination terminale, plus lente; la demi-vie d'élimination moyenne était de 10 à 14 heures. Après l'administration d'une dose de 0,15 mg/kg 1 fois/jour ou 2 fois/semaine, l' As^{III} s'est accumulé environ 2 fois plus qu'après une perfusion unique. Les principaux métabolites pentavalents, l' AMMA^{V} et l' ADMA^{V} , mettent du temps à apparaître dans le plasma (10 à 24 heures après la première administration de trioxyde d'arsenic), mais, étant donné leur longue demi-vie, ils s'accumulent davantage au fil des doses que l' As^{III} . Selon les données pharmacocinétiques restreintes dont on dispose, la demi-vie d'élimination terminale moyenne des métabolites AMMA^{V} et ADMA^{V} est de 32 et 70 heures, respectivement. L'accumulation de ces métabolites est fonction du schéma posologique. L'accumulation approximative a été de 1,4 à 8 fois plus élevée après des doses multiples qu'après une dose unique. On trouve de l' As^{V} dans le plasma, mais en quantité relativement faible.

Distribution : Le volume de distribution (V_{ss}) de l' As^{III} est élevé (> 400 L), ce qui témoigne d'une large distribution dans les tissus corporels et d'une liaison négligeable aux protéines. Bien que le V_{ss} soit fonction du poids corporel – plus le poids est élevé, plus le V_{ss} augmente – cette corrélation ne s'applique pas forcément chez les patients obèses, car rien n'indique que les composés arsenicaux se distribuent dans les tissus adipeux. L'arsenic total s'accumule principalement dans le foie, les reins, le cœur et, dans une moindre mesure, les poumons, les cheveux et les ongles.

Métabolisme : Le métabolisme du trioxyde d'arsenic comporte une méthylation qui s'opère principalement dans le foie : les méthyltransférases transforment le composé en AMMA^{V} et en ADMA^{V} , métabolites moins cytotoxiques. Une oxydation de l' As^{III} en As^{V} se produit également, possiblement dans de nombreux tissus, sous l'effet de processus tant enzymatiques que non enzymatiques. On trouve de l' As^{V} dans le plasma après l'administration de trioxyde d'arsenic, mais en quantité relativement faible.

Excrétion : Environ 15 % de la dose de TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION administrée est excrétée dans l'urine sous forme inchangée (As^{III}). Le reste est excrété principalement dans l'urine, sous la forme des métabolites de l' As^{III} issus de la méthylation (AMMA^{V} : 10-20 %, ADMA^{V} : 60-70 %). La clairance totale de l' As^{III} s'établit à 49 L/h et sa clairance rénale, à 9 L/h. Après des doses multiples, la clairance totale de l' As^{III} diminue de 45 %. Cette baisse de la clairance totale pourrait contribuer à l'accumulation de l' As^{III} . La clairance est indépendante du poids corporel et de la dose administrée dans l'éventail posologique allant de 7 à 32 mg.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : Bien que l'on dispose de peu de données sur l'emploi de TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION chez les enfants et les adolescents atteints de LAP en rechute ou réfractaire, on s'attend à ce que l'exposition au médicament soit > 50 % plus élevée dans cette population que chez les adultes (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie*).

Gériatrie : On n'a pas étudié l'effet de l'âge sur les paramètres pharmacocinétiques de TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie*).

Sexe : On n'a pas étudié l'effet du sexe sur les paramètres pharmacocinétiques de TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION.

Race : On n'a pas étudié l'effet de la race sur les paramètres pharmacocinétiques de TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION.

Insuffisance hépatique : On a évalué l'effet d'une atteinte hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques de l' As^{III} , de l' As^{V} et des métabolites pentavalents (AMMA^{V} et ADMA^{V}) après l'administration de 0,25 à 0,50 mg/kg de trioxyde d'arsenic à des patients aux prises avec un carcinome hépatocellulaire. Les patients avaient une fonction hépatique normale ($n = 4$) ou présentaient une atteinte hépatique légère (classe A de Child-Pugh, $n = 12$), modérée (classe B de Child-Pugh, $n = 3$) ou grave (classe C de Child-Pugh, $n = 1$). On n'a pas observé, selon ces données limitées, de franche tendance à la hausse de l'exposition systémique à l' As^{III} , à l' As^{V} , à l' AMMA^{V} ni à l' ADMA^{V} en présence d'une fonction hépatique défaillante, si l'on en juge par l'aire sous la courbe (ASC) normalisée en fonction de la dose (dose par mg) obtenue dans les groupes dont l'atteinte hépatique était légère ou modérée. Les données provenant de patients en insuffisance hépatique grave sont insuffisantes. On doit demeurer à l'affût des effets toxiques dans cette population (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Insuffisance hépatique*).

Insuffisance rénale : On a évalué l'effet d'une atteinte rénale sur les paramètres pharmacocinétiques de l' As^{III} , de l' As^{V} et des métabolites pentavalents (AMMA^{V} et ADMA^{V}) chez 20 patients atteints d'un cancer à un stade avancé. Les patients avaient une fonction rénale normale (clairance de la créatinine [Cl_{Cr}] > 80 mL/min, $n = 6$) ou présentaient une atteinte rénale légère (Cl_{Cr} : 50-80 mL/min, $n = 5$), modérée (Cl_{Cr} : 30-49 mL/min, $n = 6$) ou grave (Cl_{Cr} < 30 mL/min, $n = 3$). Après l'administration du produit 2 fois/semaine à raison de 0,15 mg/kg en perfusion de 2 heures, l' $\text{ASC}_{0-\infty}$ moyenne de l' As^{III} était comparable chez les patients dont les reins fonctionnaient normalement et ceux qui présentaient une atteinte rénale légère ou modérée.

Toutefois, dans le groupe en insuffisance rénale grave, l' $ASC_{0-\infty}$ moyenne de l' As^{III} était environ 48 % plus élevée et la clairance plasmatique, 40 % plus faible, que chez les patients exempts d'atteinte fonctionnelle rénale.

Quant à l'exposition systémique à l' $AMMA^V$ et à l' $ADMA^V$, elle était globalement plus élevée en présence d'une atteinte rénale; on ignore cependant les conséquences cliniques de cette exposition accrue. Enfin, la concentration plasmatique d' As^V était généralement inférieure au seuil de dosage chez les insuffisants rénaux (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Insuffisance rénale*).

L'emploi du trioxyde d'arsenic chez des patients dialysés n'a pas été étudié.

Polymorphisme génétique : On n'a pas étudié l'effet des polymorphismes génétiques sur les paramètres pharmacocinétiques de TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver le produit à une température ambiante stable (15 °C à 30 °C), à l'abri du gel.

Ampoule et fiole

Après dilution dans une solution de dextrose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 %, TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION est chimiquement et physiquement stable pendant 24 heures à la température ambiante et 48 heures au réfrigérateur.

Solution à usage unique seulement. Jeter comme il se doit toute portion inutilisée de l'ampoule ou la fiole. Ne pas conserver la solution restante aux fins d'administration ultérieure.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Manipuler et préparer le produit avec prudence. Le port de gants et de lunettes de protection est recommandé.

Il convient d'envisager l'application de méthodes adéquates de manipulation et de mise au rebut des anticancéreux. Il existe plusieurs publications sur le sujet. Il n'y a cependant pas consensus quant à la nécessité ou à la pertinence de l'ensemble des méthodes recommandées.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Ampoule

TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION contient 1 mg/mL de trioxyde d'arsenic.
Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION est une solution stérile, limpide et incolore dans une ampoule en verre de 10 mL à usage unique; offert en boîte de 10 ampoules.

Fiole

TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION contient 2 mg/mL de trioxyde d'arsenic.

Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION est une solution stérile, limpide et incolore dans une fiole en verre de 6 mL à usage unique; offert en boîte de 10 fioles.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

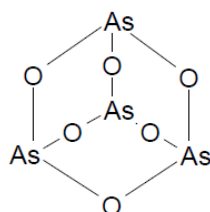
Substance médicamenteuse

Nom propre : Trioxyde d'arsenic

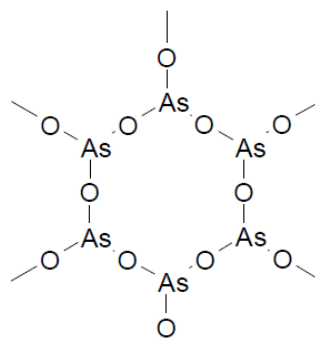
Nom chimique : acide arsénieux, anhydride arsénieux, oxyde arsénieux, sesquioxyde d'arsenic, arsenic blanc

Formule et poids moléculaires : As_2O_3 197,8 g/mol

Formule développée :



cubique



monoclinique

Propriétés physicochimiques : Le trioxyde d'arsenic est une poudre blanche ou transparente, cristalline et vitreuse; peu et extrêmement lentement soluble dans l'eau froide; soluble dans 15 parties d'eau bouillante, dans l'acide chlorhydrique dilué ainsi que dans une solution contenant un hydroxyde alcalin ou un carbonate; presque insoluble dans l'alcool, le chloroforme et l'éther.

ESSAIS CLINIQUES

Dans le cadre de deux essais non comparatifs menés en mode ouvert et ne comportant qu'un seul groupe, on a étudié le trioxyde d'arsenic pour injection chez 52 patients atteints de LAP en rechute ou réfractaire qui avaient auparavant reçu un schéma à base d'une anthracycline ou d'un rétinoïde. L'essai multicentrique pivot comptait 40 patients atteints de LAP en rechute ou réfractaire. Les données d'un essai monocentrique ayant réuni 12 patients viennent étayer les résultats de l'essai pivot. Les sujets de l'essai multicentrique ont reçu une dose fixe de 0,15 mg/kg/jour et les sujets de l'essai monocentrique ont reçu le trioxyde d'arsenic pour injection à raison de 0,16 mg/kg/jour (médiane; extrêmes : 0,06 à 0,20 mg/kg/jour; 2 patients ont reçu 0,15 mg/kg/dose). Pendant l'induction, le traitement était administré tous les jours jusqu'à la survenue du premier des événements suivants : rémission médullaire ou administration du nombre maximal de doses, soit 60. Les patients en rémission complète (RC) ont reçu 25 doses supplémentaires de trioxyde d'arsenic pour injection sur une période de 5 semaines en traitement de consolidation. Ce dernier a débuté 4 semaines (extrêmes : 3–6) après l'induction dans l'essai multicentrique et 6 semaines (extrêmes : 3–

8) après l'induction dans l'essai monocentrique.

Aspects démographiques et méthodologie de l'essai clinique

Tableau 3 : Portrait de la population des essais cliniques sur la LAP

Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Patients (n = nombre)	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
Essai pivot multicentrique, ouvert, groupe unique	Tous les jours, perfusion i.v. de trioxyde d'arsenic (1-4 heures) à raison de 0,15 mg/kg jusqu'à la RC ou à un maximum de 60 jours (induction), puis de 25 jours (consolidation)	n = 40	40 ans (5-73 ans)	Hommes : 40 % Femmes : 60 %
Essai monocentrique ouvert, groupe unique	Tous les jours, perfusion i.v. de trioxyde d'arsenic à raison de 5, 10, 15 mg ou de 0,15 mg/kg jusqu'à la RC ou à un maximum de 60 jours (induction), puis de 25 jours (consolidation)	n = 12	38 ans (9-75 ans)	Hommes : 67 % Femmes : 33 %

RC = rémission complète; i.v. = intraveineuse

Des 40 patients admis à l'étude multicentrique, 16 étaient des hommes et 24, des femmes. L'âge moyen de la population était de 39,6 ans (extrêmes : 5-73 ans). La population comptait 5 jeunes patients (< 18 ans). La répartition raciale était la suivante : 30 Caucasiens, 5 Noirs, 3 patients d'origine hispanique et 2 originaires des îles du Pacifique. Le nombre de mois écoulés depuis le tout premier diagnostic variait de 9 à 53,8 (moyenne : 22,7; médiane : 18,1). Dix-neuf patients avaient reçu 1 autre traitement avant leur admission, 17 en avaient reçu 2, 3 en avaient reçu 3 et 1 en avait reçu 4. Enfin, 5 patients avaient reçu une greffe de moelle osseuse (GMO) avant leur admission à l'essai.

Des 12 patients admis à l'essai monocentrique, 8 étaient des hommes et 4, des femmes. L'âge moyen de la population était de 38 ans (extrêmes : 9-75 ans). La population comptait 2 jeunes patients. La répartition raciale était la suivante : 9 Caucasiens et 3 Noirs. Le nombre de mois écoulés depuis le tout premier diagnostic variait de 11,9 à 61,6 (moyenne : 26,2; médiane : 21,1). Trois patients avaient reçu 1 autre traitement avant leur admission, 3 en avaient reçu 2 (1 avait également reçu une GMO) et 6 en avaient reçu ≥ 3 (1 patient avait reçu 6 autres traitements + une GMO). On a administré un minimum de 5 doses et un maximum de 64.

Dans les deux essais, le critère d'efficacité principal était le taux de RC après le traitement par le trioxyde d'arsenic. On estimait qu'il y avait RC en présence d'un échantillon de moelle osseuse contenant < 5 % de cellules blastiques, ≥ 3000 leucocytes/mm³ ou un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles ≥ 1500/mm³ et ≥ 100 000 plaquettes/mm³ dans le sang périphérique. Le jour de la survenue de la RC était celui où le dernier des critères était rempli. Outre ces critères de

réponse traditionnels, les marqueurs moléculaires de la LAP ont été évalués au moyen d'une transcription inverse – amplification en chaîne par polymérase (RT-PCR) portant sur la protéine PML-RAR α , propre à la LAP. Une analyse cytogénétique de la moelle osseuse a aussi été réalisée.

Résultats des essais

Trente-quatre des 40 patients (85 %) de l'essai multicentrique et 11 des 12 patients (92 %) de l'essai monocentrique ont obtenu une RC. Au total, c'est donc 45 des 52 patients (87 %) qui sont parvenus à une RC.

Dans l'essai multicentrique, la RC est survenue en 59 jours (médiane). Le suivi a duré de 280 à 791 jours.

Les résultats relatifs à l'efficacité obtenus dans les deux essais sont résumés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Résultats des essais monocentrique et multicentrique

	Essai monocentrique N = 12	Essai multicentrique N = 40
Dose de trioxyde d'arsenic, en mg/kg/jour (médiane; extrêmes)	0,16 (0,06-0,20)	0,15
RC	11 (92 %)	34 (85 %)
Délai d'obtention de la RC (médiane)	54 jours	59 jours

RC = rémission complète

Des 7 patients de moins de 18 ans atteints de LAP en rechute ou réfractaire et ayant reçu le trioxyde d'arsenic pour injection à la posologie recommandée, soit 0,15 mg/kg/jour, 5 ont obtenu une RC.

La population de l'essai multicentrique comptait 5 jeunes patients (< 18 ans), dont 3 ont obtenu une RC. La population de l'essai monocentrique comptait 2 jeunes patients (< 18 ans), et les deux ont obtenu une RC. Aucun enfant de moins de 5 ans n'a été traité dans ces deux essais.

On a obtenu confirmation cytogénétique de la conversion à un génotype normal chez 31 des 34 (91 %) sujets de l'essai multicentrique en RC, confirmation qui reposait dans la plupart des cas sur des paramètres moléculaires ainsi que des paramètres cytogénétiques classiques. La RT-PCR a révélé un retour à la normale chez 26 des 34 (76 %) patients en RC. Le Tableau 5 présente, pour les deux essais, le nombre de patients chez lesquels on a obtenu la confirmation cytogénétique de la conversion à un génotype normal et constaté, par RT-PCR, un retour à la normale en ce qui concerne la protéine PML-RAR α .

Tableau 5 : Paramètres cytogénétiques après le traitement par le trioxyde d'arsenic pour injection

	Essai monocentrique Patients en RC (n = 11)	Essai multicentrique Patients en RC (n = 34)
Paramètres cytogénétiques habituels [t(15;17)]		
Absente	8 (73 %)	31 (91 %)
Présente	1 (9 %)	1 (3 %)
Non évaluable	2 (18 %)	2 (6 %)
RT-PCR : PML-RARα		
Négative	8 (73 %)	26 (76 %)
Positive	3 (27 %)	5 (15 %)
Non évaluable	0	3 (9 %)

RC = rémission complète

On a obtenu des réponses dans tous les groupes d'âge étudiés (6 à 75 ans). Le taux de réponse était comparable chez les hommes et les femmes. La population ne comptait pas suffisamment de patients de race noire ou de descendance hispanique et asiatique pour que l'on puisse établir des taux de réponse relatifs, mais chacun de ces groupes compte des patients ayant répondu au traitement. On ignore l'effet de TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION sur les LAP impliquant les translocations variantes t(11;17) et t(5;17).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

Le mode d'action du trioxyde d'arsenic n'est pas complètement élucidé. Lors d'études réalisées au moyen de la lignée cellulaire NB4 (cellules leucémiques provenant de patients atteints de LAP), on a observé des changements morphologiques et une fragmentation de l'ADN caractéristiques de l'apoptose après l'exposition à une concentration de trioxyde d'arsenic équivalente à la concentration obtenue chez les patients atteints de LAP ayant participé à des essais cliniques en Chine (0,5 à 2,0 μ M). L'action pro-apoptotique du trioxyde d'arsenic sur les cellules LAP repose en partie sur le transfert et la dégradation de la protéine de fusion PML-RAR α .

Cette aptitude du trioxyde d'arsenic à induire l'apoptose des cellules leucémiques reposerait aussi, croit-on, sur l'activité d'enzymes régulatrices du contenu cellulaire en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). On pense, en effet, que des taux anormalement élevés d'H₂O₂ intracellulaire conduisent à l'apoptose par dégradation de la membrane mitochondriale, libération du cytochrome C, activation de la caspase et fragmentation de l'ADN. On a constaté que les taux de glutathion peroxydase et de catalase, enzymes assurant le catabolisme de la peroxydase, étaient plus faibles et les taux de H₂O₂, plus élevés, dans les cellules NB4 que dans d'autres lignées cellulaires moins sensibles aux effets apoptotiques de l'arsenic. L'inhibition de ces enzymes dans des cellules leucémiques U937 a augmenté la sensibilité de ces dernières aux effets apoptotiques du trioxyde d'arsenic, ce qui semble indiquer qu'une forte concentration de H₂O₂ est la clé ouvrant la voie apoptotique que nous venons de décrire.

L'arsenic altère de nombreuses voies de transduction de signaux dans la cellule et perturbe la fonction cellulaire de multiples façons. Par ces effets, il peut provoquer l'apoptose, inhiber la

croissance de même que l'angiogenèse et favoriser la différenciation. On a observé ces effets dans des cultures cellulaires et des modèles animaux ainsi que lors d'essais cliniques. La forme trivalente de l'arsenic rompt les groupes thiol de nombreuses protéines régulatrices. Le complexe pyruvate déshydrogénase est particulièrement sensible à cette réaction.

Dans les cellules leucémiques, l'apoptose est régulée par l'équilibre redox intracellulaire. La cible spécifique dans les cellules LAP t(15;17)-dépendantes est la PML-RAR α , protéine chimérique qui, croit-on, est le pivot de la plupart des LAP. En modulant la phosphorylation de la composante PML, le trioxyde d'arsenic favorise le transfert de la protéine PML-RAR α vers les corps nucléaires matures et ainsi sa dégradation protéasomale.

La mort précoce des patients atteints d'une LAP traitée par des agents chimiothérapeutiques d'emploi courant fait souvent suite à une coagulopathie grave causant des hémorragies, surtout cérébrales. Or, selon des études *in vitro*, le trioxyde d'arsenic et l'acide rétinoïque tout-*trans* (ATRA) pourraient agir sur la coagulopathie associée à la LAP en atténuant l'activité procoagulante et l'expression du gène de la thromboplastine.

Les effets du trioxyde d'arsenic sur un modèle murin *in vivo* sont identiques à ceux que l'on observe dans le traitement de la LAP chez l'être humain. Des souris nues ayant reçu par injection intrapéritonéale (i.p.) des cellules leucémiques provenant de souris transgéniques porteuses de la protéine PML-RAR α et exprimant des traits de LAP ont survécu pendant 61 jours en moyenne. Les souris receveuses traitées par le trioxyde d'arsenic (5,0 mg/kg i.p.) ont survécu pendant 76 jours en moyenne. Quant aux souris receveuses traitées à la fois par le trioxyde d'arsenic et l'ATRA, elles ont survécu environ 2 fois plus longtemps (105 jours) que les souris traitées par l'un ou l'autre médicament seul; il y a donc lieu de croire que ces deux médicaments agissent sur les cellules leucémiques de manière complémentaire, mais par des mécanismes indépendants l'un de l'autre. Enfin, la survie des souris transgéniques PML-RAR α non traitées a été brève (9 jours) et prolongée de façon comparable par le trioxyde d'arsenic (2,5 mg/kg) seul (37 jours) ou en association avec l'ATRA (72 jours).

Dans un modèle *in vivo* de LAP résistante à l'ATRA, créé par l'inoculation sous-cutanée (s.c.) de la lignée cellulaire UF-1 résistante à l'AR à des souris transgéniques atteintes d'immunodéficience combinée grave (SCID) et produisant le facteur stimulant la formation et le développement de colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF) humain, l'administration de trioxyde d'arsenic (9,43 mg/kg s.c.) pendant 21 jours a fait régresser le volume tumoral d'environ 50 % à 21 jours par rapport aux souris traitées par l'excipient ou l'ATRA. En outre, le trioxyde d'arsenic a réduit le volume de xénogreffons tumoraux transplantés chez des souris NOD (diabétiques non obèses)-SCID. Le mécanisme ayant mené à cette réduction du volume tumoral, étudié *in vitro*, semble cependant différer dans les deux modèles, le trioxyde d'arsenic ayant induit une différenciation en présence du GM-CSF et une apoptose en l'absence de ce facteur.

Le trioxyde d'arsenic confère aux lignées cellulaires néoplasiques et aux xénogreffes tumorales une sensibilité accrue à la radiothérapie. *In vivo*, on a établi un lien entre cette activité et l'effet antiangiogénique du trioxyde d'arsenic du fait que ce dernier peut diminuer le débit sanguin dans les xénogreffons tumoraux.

Pharmacocinétique

Dans les modèles animaux, l'arsenic se distribue rapidement dans les organes et les tissus fortement

irrigués (p. ex. le foie, les reins, les poumons et la rate). De 3 à 30 jours après l'administration, c'est dans la peau, les poils, les voies digestives hautes, l'épididyme, le cristallin et la glande thyroïde que les concentrations d'arsenic sont les plus élevées. L'arsenic franchit la barrière hémato-encéphalique dans les modèles animaux.

La méthylation constitue la principale voie métabolique de l'arsénite chez diverses espèces. Les deux métabolites trivalents (AMMA^{III} et ADMA^{III}) et les deux métabolites pentavalents (AMMA^V et ADMA^V) issus de la méthylation ont été détectés *in vivo*. Lors des études non cliniques, l'AMMA^{III} et l'AMMA^V se sont montrés plus toxiques que l'As^{III} et les composés arsenicaux trivalents, plus toxiques que les composés pentavalents analogues; quant à l'ADMA^V, il s'est révélé relativement peu toxique. Les métabolites méthylés de l'arsenic inorganique (soit l'AMMA^V et l'ADMA^V) stoppent la mitose dans des cellules de hamster chinois V79, mais ce n'est pas le cas du trioxyde d'arsenic. Les métabolites issus de la méthylation du trioxyde d'arsenic pourraient se montrer carcinogènes après une exposition à long terme. Enfin, l'ADMA^V a provoqué une aneuploïdie dans des cellules provenant de moelle osseuse de souris après l'administration intrapéritonéale d'une dose de 300 mg/kg.

On a observé une diminution du métabolisme de l'arsenic chez des souris et des lapins dont l'alimentation était pauvre en méthionine, en choline ou en protéines, ce qui semble indiquer qu'un organisme en état de carence nutritionnelle sera moins apte à assurer la méthylation et, par le fait même, la détoxification de l'arsenic. Lors des études menées chez l'animal, les réactifs qui inhibent les enzymes de méthylation (p. ex. l'adénosine oxydée au périodate) ont fait augmenter la concentration tissulaire d'arsenic inorganique. De même, le taux cellulaire de glutathion semble influencer sur le processus de méthylation; dès lors, le traitement par des réactifs (p. ex. le phorone) qui abaissent la concentration de glutathion a pour effet d'augmenter la toxicité de l'arsenic.

Les taux d'ARNm du *cyp2A4* et du *cyp2A5* de même que l'activité de la CYP2A se sont accrus de manière significative dans le foie de souris ICR après 10 jours de traitement par l'arsénite de sodium. En outre, le traitement par ce composé a intensifié l'activité de l'ARNm, des protéines et de la CYP3A4 dans l'intestin grêle de la souris transgénique CYP3A4, et cet effet était fonction de la dose. Cependant, dans chacun des cas, l'intensification de l'expression des protéines n'était pas aussi marquée que l'augmentation du taux d'ARNm. La durée du sommeil sous hexobarbitone a été réduite chez les rats ayant reçu des doses d'arsenic de 500 ppm (environ la moitié de la dose quotidienne recommandée chez l'être humain) ou plus, ce qui donne à penser que les enzymes hépatiques étaient plus actives (p. ex. CYP2B1 et CYP2B2).

L'arsenic(+3)méthyltransférase (AS3MT) catalyse la méthylation de l'arsénite en acide monométhylarsinique (AMMA), puis de l'AMMA en acide diméthylarsinique (ADMA).

Lors des études menées chez l'animal, les réactifs qui inhibent les enzymes de méthylation (p. ex. l'adénosine oxydée au périodate) ont fait augmenter la concentration tissulaire d'arsenic inorganique. De même, le taux cellulaire de glutathion semble influencer sur le processus de méthylation; dès lors, le traitement par des réactifs (p. ex. le phorone) qui abaissent la concentration de glutathion a pour effet d'augmenter la concentration de l'arsenic et sa toxicité.

Innocuité cardiovasculaire

Lors d'une étude comparative avec excipient et groupes parallèles menée chez des cobayes anesthésiés au moyen d'uréthane (N = 6-8/traitement), le trioxyde d'arsenic (0,15 mg/kg, 0,45 mg/kg et 1,5 mg/kg en perfusion intraveineuse de 2 h) n'a eu qu'un effet minime ou n'a pas eu

d'effet du tout sur la fréquence cardiaque du cobaye, mais il a provoqué un allongement dose-dépendant et statistiquement significatif de l'intervalle QT/QTc qui s'est accentué progressivement pendant la perfusion de 2 heures. Après cette perfusion de 2 heures, on a sacrifié les cobayes et excisé les piliers du cœur. On a observé, à 90 % de la repolarisation, une prolongation dose-dépendante et statistiquement significative de la durée du potentiel d'action chez les animaux ayant reçu 0,15, 0,45 mg/kg et 1,5 mg/kg de trioxyde d'arsenic, laquelle était plus prononcée en présence d'une stimulation de basse fréquence.

Pour explorer les effets du trioxyde d'arsenic sur la repolarisation des courants ioniques, on a analysé des cellules CHO transfectées (hERG ou KCNQ1+KCNE1). Le trioxyde d'arsenic a bloqué les courants I_{Kr} et I_{Ks} . De plus, le trioxyde d'arsenic a activé un autre courant indépendamment du temps; il a été établi, lors d'expériences ultérieures, qu'il s'agissait du courant I_{K-ATP} .

Après avoir isolé des myocytes ventriculaires de cobaye, on les a exposés pendant une nuit à 3 μ M de trioxyde d'arsenic appliqué par voie extracellulaire; celui-ci a significativement prolongé le potentiel d'action à 30 % et à 90 % de la repolarisation, augmenté les courants calciques et diminué les courants potassiques I_{Kr} . L'exposition au trioxyde d'arsenic pendant une nuit a réduit l'expression de surface des canaux hERG suivant une CI_{50} de 1,5 μ M dans des cellules HEK293 dans lesquelles on avait introduit le gène hERG par transfection stable; la réduction était fonction de la concentration.

TOXICOLOGIE

La toxicité des arsenicaux chez l'animal est fonction de l'espèce, du sexe, de l'âge, de la dose et de la durée de l'exposition. Ainsi, l'arsenic entrave l'activité d'enzymes et de cations essentiels ainsi que la bonne marche d'événements transcriptionnels dans les différentes cellules de l'organisme, et l'exposition à une dose élevée entraîne une multitude d'effets systémiques. On a observé des effets rénaux et hépatiques chez la souris, le rat, le chien et le singe adolescent; des effets sur le système nerveux et le sang chez le rat ainsi que des effets sur le sang chez le chien.

Toxicité aiguë

On a étudié la létalité d'une dose unique de trioxyde d'arsenic chez la souris. Chez la souris, la dose létale médiane (DL_{50}) de trioxyde d'arsenic a été respectivement de 10,7, 9,8 à 12,3, 11,0 à 11,8 et 25,8 à 47,6 mg/kg après l'administration par voie intraveineuse, sous-cutanée, intrapéritonéale et orale.

Toxicité de doses multiples

On a étudié la toxicité de doses multiples de trioxyde d'arsenic et d'arsenic trivalent administrées par diverses voies, à savoir orale, intrapéritonéale et intraveineuse, chez la souris, le rat, le chien et le singe.

Les effets du trioxyde d'arsenic ont été évalués chez le beagle après l'administration de perfusions intraveineuses pendant 90 jours, suivie d'une période d'observation de 28 jours. On a divisé 10 mâles et 10 femelles en 1 groupe témoin et 4 groupes traités (2 chiens/sexe/groupe). Le trioxyde d'arsenic a été administré par perfusion intraveineuse à une posologie maximale de 3,0 mg/kg/jour. Le produit était administré 1 fois/jour pendant 6 jours consécutifs chaque semaine, avec congé

thérapeutique le 7^e jour. La moitié des animaux ont été soumis à une période d'observation de 28 jours après l'arrêt du traitement. Cette étude a montré qu'après 90 jours d'un traitement à fortes doses par le trioxyde d'arsenic, il y avait accumulation d'arsenic dans les tissus et effets toxiques sur le foie (diminution de la densité cytoplasmique, noyaux déformés, absence de nucléole) chez les animaux traités à raison de 1,0 et 3,0 mg/kg/jour, sur les reins (diminution de la taille des glomus et des glomérules, diminution du nombre de vaisseaux sanguins, diminution ou augmentation de volume du bassinet et présence de cellules nécrosées ou inflammatoires dans la partie hypertrophiée du bassinet) à la dose de 3,0 mg/kg/jour et effets sur les érythrocytes (diminution du nombre d'érythrocytes et de l'hémoglobine, et augmentation du volume corpusculaire moyen) à la dose de 3,0 mg/kg/jour. La plupart de ces effets ont disparu après l'arrêt du traitement. Aucun animal ne portait de signe d'irritation au point d'injection imputable au trioxyde d'arsenic. On n'a observé aucun effet toxique notable chez les animaux ayant reçu 0,1 et 0,3 mg/kg/jour. Enfin, on n'a noté aucune anomalie tissulaire chez parmi les animaux traités à raison de 0,3 mg/kg/jour.

Par ailleurs, on a observé des effets sur le système nerveux, le sang, les reins et le foie chez des rats qui avaient consommé jusqu'à 13,8 mg/kg/jour d'arsénite de sodium dans leur ration alimentaire pendant une période ayant atteint 2 ans. Enfin, chez des chiens ayant consommé de l'arsénite de sodium dans leur ration alimentaire pendant une période qui a atteint 2 ans, on a noté une hausse de la mortalité et des altérations hépatiques dans le groupe ayant reçu la dose élevée, soit 3,125 mg/kg/jour.

Génotoxicité

Le potentiel mutagène de l'arsenic a été évalué au moyen de 4 tests *in vitro* : test d'Ames, test sur lymphome de souris, test sur lignée cellulaire transformée de hamster chinois V79, et test sur cellules embryonnaires de hamster syrien. Lors de ces tests *in vitro* visant à évaluer la capacité d'engendrer des mutations génétiques, l'arsenic s'est révélé inactif ou a fait montre d'une activité extrêmement faible. Le test d'Ames a été négatif. Lors du test sur cellules transformées V79, on a observé un effet comutagène, en association avec le N-méthyl-N-nitrosourée, en raison de l'inhibition de la réparation de l'ADN par l'arsenic. En outre, l'arsenic a provoqué des échanges de chromatides-sœurs et des aberrations chromosomiques dans des cellules embryonnaires de hamster syrien et des lymphocytes du sang périphérique humain. La concentration ayant provoqué des aberrations des chromatides se situe à 259,8 ng/mL. Cette dose est 6,9 à 10,7 fois plus élevée que la C_{max} moyenne de 24,3 à 37,7 ng-Eq/mL obtenue lors des essais cliniques, ce qui correspond à la marge de sécurité. Les effets clastogènes de l'arsénite de sodium ont été confirmés par un test *in vivo* du micronoyau chez la souris. Dans un éventail posologique de 0,5-10 mg/kg, l'arsénite a entraîné une augmentation linéaire et liée à la dose des micronoyaux dans la moelle osseuse de souris. Selon un test de létalité dominante chez la souris, les effets clastogènes dans la cellule somatique ne semblent pas devenir héréditaires par transmission à la cellule germinale.

L'étude des mécanismes possibles de génotoxicité révèle que l'arsenic peut entraver la réparation de l'ADN en inhibant les ADN-ligases, en amplifiant l'expression génique et en induisant une hyperméthylation ou une hypométhylation de l'ADN.

Vu le profil de génotoxicité, les effets génotoxiques de l'arsenic *in vitro* et ses effets carcinogènes chez l'être humain seraient plus probablement le fait d'altérations chromosomiques que de mutations ponctuelles.

Potentiel carcinogène

Les données épidémiologiques indiquent que l'arsenic cause des cancers de la peau, de la vessie, du rein, du foie, de la prostate et du poumon chez l'être humain. Voilà qui concorde avec les constatations de plus en plus nombreuses selon lesquelles l'arsenic serait à l'origine de lymphomes ou de leucémies et de lésions cancéreuses (et précancéreuses) de la peau, de la vessie, des poumons, du foie, des reins, du testicule, de l'utérus, des os et des yeux chez de nombreux animaux (souris, rat et hamster) ayant reçu de l'arsenic dans leur ration alimentaire et dans leur eau. Cependant, Waalkes et ses collaborateurs (2000) n'ont recueilli que des arguments limités témoignant d'un potentiel carcinogène par la voie d'administration cliniquement pertinente, à savoir intraveineuse. Des souris Swiss ont reçu de l'arséniate de sodium par voie intraveineuse (0,5 mg/kg) une fois par semaine pendant 20 semaines et ont été suivies pendant une période ayant atteint 96 semaines; on a observé des lésions précancéreuses dans l'utérus et les testicules, ainsi que dans le foie des femelles. Si l'on évalue à 35 grammes le poids corporel moyen d'une souris, la dose étudiée par Waalkes *et al.* (2000) équivaut à 0,018 mg d'arsénite de sodium/semaine ou à 0,0025 mg/jour. L'équivalent en arsenic serait une dose quotidienne de 0,001 mg-éq/jour. La posologie de trioxyde d'arsenic recommandée dans la monographie de produit est de 0,15 mg/kg/jour, soit l'équivalent de 4,0 mg-éq/jour chez un être humain de 70 kg. On estime que les données dose-réponse quantitatives issues de certaines études menées chez l'animal ne constituent pas un indicateur fiable du niveau d'exposition significatif chez l'être humain.

Effets sur le développement et la reproduction

On a étudié les effets toxiques du trioxyde d'arsenic sur la reproduction chez la souris, le rat et le hamster traités par diverses voies parentérales. Dans la plupart des études, on a utilisé l'arsenic sous forme inorganique, principalement les sels sodiques de l'arsénite et de l'arséniate.

L'arsenic franchit la barrière placentaire. Selon les données obtenues chez l'animal, l'arsenic pourrait, à des doses toxiques pour la mère, avoir des effets nocifs sur le développement chez diverses espèces, notamment en provoquant des malformations. Ainsi, l'arsénite de sodium a été administré à des hamsters gravides par voie intrapéritonéale à des doses de 2,5 mg/kg (9^e ou 10^e jour) ou de 5 mg/kg (8^e, 11^e ou 12^e jour), et le traitement des 11^e et 12^e jours à 5 mg/kg a entraîné une diminution de la croissance fœtale. En outre, les morts fœtales étaient significativement plus nombreuses après l'administration de la dose de 5 mg/kg les 8^e et 11^e jours. Par ailleurs, les fœtus exposés à l'arsenic le 8^e ou le 9^e jour étaient porteurs de malformations macroscopiques (micromélie, syndactylie, micrognathie, encéphalocèle, malformations faciales et torsion des pattes arrière). Enfin, des malformations du squelette (fusion des côtes) ont été observées après le traitement du 8^e ou du 10^e jour.

On a injecté à des souris gravides une dose unique, mortelle pour la mère (12 mg/kg), d'arsénite de sodium par voie intrapéritonéale pendant l'organogenèse : des malformations fœtales (exencéphalies, yeux ouverts et fusion des côtes) et des morts prénatales se sont produites, mais le traitement n'a eu aucun effet sur le poids fœtal. Des rates gravides ont reçu par voie intrapéritonéale, le 9^e jour de la gestation, 1, 5, 10 ou 15 mg/kg de trioxyde d'arsenic ou 5, 10, 20 et 35 mg/kg d'arséniate de sodium; on a observé des effets toxiques chez les mères, y compris la mort chez des rates qui avaient reçu 10 et 15 mg/kg de trioxyde d'arsenic et une diminution du poids corporel et des aliments consommés chez des rates qui avaient reçu 20 et 35 mg/kg d'arséniate de sodium. Chez les femelles traitées par 10 mg/kg de trioxyde d'arsenic, on a observé une augmentation des résorptions, une diminution du nombre de fœtus viables et une baisse du poids fœtal. L'administration intrapéritonéale de 10 mg/kg de trioxyde d'arsenic et de 10 et 35 mg/kg d'arséniate de sodium a accru l'incidence des malformations fœtales (exencéphalie,

microphthalmie/anophtalmie et autres anomalies craniofaciales). L'injection intrapéritonéale de 1 ou 5 mg/kg de trioxyde d'arsenic le 9^e jour de la gestation n'a pas eu d'effet toxique chez les mères ni d'effet délétère sur les paramètres intra-utérins.

Une série d'études a conduit au développement d'un modèle murin dans lequel l'arsenic inorganique agit totalement comme un agent carcinogène transplacentaire. Une brève exposition à l'arsenic *in utero*, dans l'eau des animaux, a donné lieu à la formation de diverses lésions malignes, bénignes et précancéreuses dans le foie, les poumons, la vessie, les surrénales, les reins, les ovaires, l'utérus, l'oviducte et le vagin de la progéniture une fois parvenue à l'âge adulte. On avance que la reprogrammation génotoxique faisant suite à une exposition du fœtus à l'arsenic pourrait comporter une programmation génétique aberrante.

On a constaté la présence d'effets toxiques testiculaires, notamment une insuffisance de la spermatogenèse, chez des animaux mâles ayant reçu des composés arsenicaux par voie intraveineuse ou orale. Chez des beagles ayant reçu des perfusions intraveineuses de trioxyde d'arsenic pendant 90 jours, on a noté une diminution des parois cellulaires internes des tubes séminifères ainsi qu'une baisse significative du nombre de spermatozoïdes, de spermatozoïdes et de spermatozoïdes à des doses de 1,0 mg/kg/jour ou plus. Par ailleurs, chez des souris mâles sacrifiées après 35 jours de traitement (7,5 mg/kg dans l'eau des animaux), les spermatozoïdes étaient moins mobiles, plus nombreux à présenter des anomalies morphologiques et moins viables. Dans un groupe parallèle, on a exposé des souris à une quantité équivalente d'arséniate de sodium, puis on les a laissés récupérer pendant 35 jours après le dernier jour de traitement. Au terme de cette période, les spermatozoïdes avaient retrouvé leur mobilité, mais les anomalies morphologiques plus nombreuses étaient toujours présentes. Lors d'une étude réalisée chez le rat, un traitement par l'arséniate de sodium (5 mg/kg dans l'eau des animaux pendant 4 semaines) s'est soldé par une diminution du poids testiculaire, du nombre de spermatozoïdes dans les épидидymes, du taux plasmatique de l'hormone folliculostimulante (FSH) et de l'hormone lutéinisante (LH), des taux de testostérone et de testostérone testiculaire ainsi que par une dégénérescence des cellules germinales. L'administration de gonadotrophine chorionique d'origine humaine avec l'arséniate de sodium a, dans une certaine mesure, prévenu la dégénérescence des cellules germinales et maintenu le poids testiculaire de même que la quantité de spermatozoïdes présents dans les épидидymes.

Tolérance locale

On a mené une étude subaiguë avec doses multiples chez le chien afin d'évaluer la tolérance locale aux injections intraveineuses de trioxyde d'arsenic. On n'a observé aucun signe clinique d'inflammation au point d'injection. Par ailleurs, selon l'analyse histopathologique de la zone entourant le point d'injection, aucun animal ne présentait d'anomalies macroscopiques. Enfin, on n'a pas décelé de nécrose ni de cellules inflammatoires dans la peau située autour du point d'injection.

RÉFÉRENCES

1. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Arsenic. ATSDR/TP-92/02. US Department of Health and Human Services. Atlanta, Géorgie : US Public Health Service. 2007.
2. Ahsan H, Chen Y, Kibriya MG, Slavkovich V, Parvez F, Jasmine F *et al.* Arsenic metabolism, genetic susceptibility, and risk of premalignant skin lesions in Bangladesh. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(6):1270-8.
3. Barbey JT, Pezzullo JC, Soignet SL. Effect of arsenic trioxide on QT interval in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 1^{er} oct. 2003;21(19):3609-15.
4. Beck LV. Action of adrenal hormones on lethal toxicities of certain organic compounds. *Proc Soc Exp Biol Med* 1951;78:392-7.
5. Bencko V. Oxygen consumption by mouse liver homogenate during drinking water arsenic exposure. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1972;16:42-6.
6. Byron WR, Bierbower GW, Brouwer JB, Hansen WH. Pathologic changes in rats and dogs from two-year feeding of sodium arsenite or sodium arsenate. *Toxicol Appl Pharm* 1967;10:139-47.
7. Chen GQ, Zhu J, Shi X-G, Ni JH, Zhong HJ, Si GY *et al.* In vitro studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia: As₂O₃ induces NB4 cell apoptosis with down regulation of Bcl-2 expression and modulation of PML-RAR alpha/PML proteins. *Blood* 1996;88:1052-61.
8. Chen Z, Wang ZY, Chen SJ. Acute promyelocytic leukemia: cellular and molecular basis of differentiation and apoptosis. *Pharmacol Ther* 1997;76:141-9.
9. Csanaky I, Gregus Z. Effect of phosphate transporter and methylation inhibitor drugs on the disposition of arsenate and arsenite in rats. *Toxicol Sci* 2001;63(1):29-36.
10. Csanaky I, Nemeti B, Gregus Z. Dose-dependent biotransformation of arsenite in rats – not S-adenosylmethionine depletion impairs arsenic methylation at high dose. *Toxicol* 2003;183:77-91.
11. Deknadt G, Leonard A, Arany J, Jenar-Du Buissen G, Delavignette E. In vivo studies in male mice on the mutagenic effects of inorganic arsenic. *Mutagenesis* 1986;1:33-4.
12. Drolet B, Simard C, Roden DM. Unusual effects of a QT-prolonging drug, arsenic trioxide, on cardiac potassium currents. *Circulation* 2004;109:26-9.
13. Eguchi N, Kuroda K, Endo G. Metabolites of arsenic induced tetraploids and mitotic arrest in cultured cells. *Arch Environ Contam Toxicol* 1997;32:141-145.
14. Ferreira M, Cerejeira MR, Nunes B, de Lourdes, Pereira M. Impairment of mice spermatogenesis by sodium arsenite. *Hum Exp Toxicol* 2011;000(00):1-13.
15. Ficker E, Kuryshev YA, Dennis AT, Obejero-Paz C, Wang L, Hawryluk P *et al.* Mechanisms of arsenic-induced prolongation of cardiac repolarization. *Mol Pharmacol* 2004;66 (1):33-44.
16. Fielder RJ, Dale EA, Williams SD. Toxicity Review 16. Inorganic Arsenic Compounds. Londres, Angleterre : HMSO Publication Center;1986:1-95.
17. Fox E, Razzouk BI, Widemann BC, Xiao S, O'Brien M, Goodspeed W *et al.* Phase 1 trial and pharmacokinetic study of arsenic trioxide in children and adolescents with refractory or relapsed acute leukemia, including acute promyelocytic leukemia or lymphoma. *Blood* 2008;111(2):556-573.
18. Harrison JWE, Packman EW, Abbott DD. Acute oral toxicity and chemical and physical properties of arsenic trioxides. *AMA Arch Ind Health* 1958;17:118-23.

19. Hayashi H, Kanisawa M, Yamanaka K, Ito T, Udaka N, Ohji H *et al.* Dimethylarsinic acid, a main metabolite of inorganic arsenics, has tumorigenicity and progression effects in the pulmonary tumors of A/J mice. *Cancer Lett* 1998;125:83-88.
20. Heywood R, Sortwell RJ. Arsenic intoxication in the rhesus monkey. *Toxicol Letters* 1979;3:137-44.
21. Hood RD, Harrison WP. Effects of prenatal arsenite exposure in the hamster. *Bull Environ Contam Toxicol* 1982;29:671-8.
22. Hood RD, Vedel-Macrande GC. Evaluation of the effect of BAL (2,3-dimercaptopropanol) on arsenite-induced teratogenesis in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984;73:1-7.
23. CIRC. Arsenic and arsenic compounds. In : Some inorganic and organometallic compounds. Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme, vol. 2. Lyon, France : Centre international de recherche sur le cancer; 1972:48-73.
24. CIRC. Arsenic and arsenic compounds. In : Some Metals and Metallic Compounds. Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme, vol. 23. Lyon, France : Centre international de recherche sur le cancer; 1980:39-141.
25. CIRC. Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme, vol. 100. A Review of Human Carcinogens. Part C: Arsenic, Metals, Fibres and Dusts. France, 2012.
26. CIRC. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1 to 42. In : Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme. 1987;7(suppl):100-6.
27. Itoh T, Zhang YF, Murai S, Saito H, Nagahama H, Miyate H *et al.* The effect of arsenic trioxide on brain monoamine metabolism and locomotor activity of mice. *Toxicol Lett* 1990;54(2-3):345-53.
28. Jana K, Jana S, Kumar Samanta P. Effects of chronic exposure to sodium arsenite on hypothalamo-pituitary-testicular activities in adult rats: Possible and estrogenic mode of action. *Reprod Biol Endocrin* 2006;4:9.
29. Jing Y, Dai J, Chalmers-Redman RME, Tatton WG, Waxman S. Arsenic trioxide selectively induces acute promyelocytic leukemia cell apoptosis via a hydrogen-dependent pathway. *Blood* 1999;94:2102-11.
30. Kashiwada E, Kuroda K, Endo G. Aneuploidy induced by dimethylarsinic acid in mouse bone marrow cells. *Mutat Res* 1998;413:33-38.
31. Kinjo K, Kizaki M, Muto A, Fukuchi Y, Umezawa A, Yamato K *et al.* Arsenic trioxide (As₂O₃)-induced apoptosis and differentiation in retinoic acid-resistant acute promyelocytic leukemia model in hGM-CSF-producing transgenic SCIN mice. *Leukemia* 2000;14:431-8.
32. Kinoshita A, Wanibuchi H, Morimura K, Wei M, Nakae D, Arai T *et al.* Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in Ogg1-deficient mice. *Cancer Sci* 2007;98(6):803-814.
33. Kobayashi Y, Hirano S. Effects of endogenous hydrogen peroxide and glutathione on the stability of arsenic metabolites in rat bile. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;232:33-40.
34. Lee HL, Chang LW, Wu JP, Ueng Y-F, Tsai M-H, Hsientang Hsieh DP *et al.* Enhancements of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) metabolism and carcinogenic risk via NNK/arsenic interaction. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;227(1):108-14.
35. Lee TC, Oshimura M, Barrett JC. Comparison of arsenic-induced cell transformation, cytotoxicity, mutation and cytogenetic effects in Syrian hamster embryo cells in culture. *Carcinogenesis* 1985;6:1421-6.
36. Lee TC, Tanaka N, Lamb PW, Gilmer TM, Barrett C. Induction of gene amplification by arsenic. *Report Science*. 1988;241:79-81.
37. Li JH, Rossman TG. Mechanism of comutagenesis of sodium arsenite with n-methyl-n-nitrosurea. *Biological Trace Element Research* 1989;21:373-81.

38. Life Systems, Inc. Clement International Corporation, United States. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for arsenic. U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 1993.
39. Lindgren A, Vahter M, Dencker L. Autoradiographic studies on the distribution of arsenic in mice and hamsters administered ⁷⁴As-arsenite or -arsenate. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1982;51(3):253-65.
40. Lynn S, Lai HT, Gurr JR, Jan KY. Arsenite retards DNA break rejoining by inhibiting DNA ligation. *Mutagenesis* 1997;12:353-8.
41. Mass MJ, Wang L. Arsenic alters cytosine methylation patterns of the promoter of the tumor suppressor gene p53 in human lung cells: a model for a mechanism of carcinogenesis. *Mutation Research* 1997;386:263-77.
42. Medina-Díaz IM, Estrada-Muñiz E, Reyes-Hernández OD, Ramírez P, Vega L, Elizondo G. Arsenite and its metabolites, MMA(III) and DMA(III), modify CYP3A4, PXR and RXR alpha expression in the small intestine of CYP3A4 transgenic mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009;239(2):162-8.
43. Miller WH Jr, Schipper HM, Lee JS, Singer J, Waxman S. Mechanisms of action of arsenic trioxide. *Cancer Res* 2002;62:3893-903.
44. Monzen H, Griffin RJ, Williams BW, Amano M, Ando S, Hasegawa T. Study of arsenic trioxide-induced vascular shutdown and enhancement with radiation in solid tumor. *Radiation Medicine* 2004;22:205-11.
45. Muto A, Kizaki M, Kawamura C, Matsushita H, Fukuchi Y, Umezawa A *et al.* A novel differentiation-inducing therapy for acute promyelocytic leukemia with a combination of arsenic trioxide and GM-CSF. *Leukemia* 2001;15:1176-84.
46. National Research Council. Disposition of inorganic arsenic. Arsenic in drinking water. Washington DC, National Academy of Sciences. 1999;150-76.
47. Oberly TJ, Piper CE, McDonald DS. Mutagenicity of metal salts in the L5178Y mouse lymphoma assay. *J Toxicol Env Health* 1982;9:367-76.
48. Ohnishi K, Yoshida H, Shigeno K, Nakamura S, Fujisawa S, Natio K *et al.* Arsenic trioxide therapy for relapsed or refractory Japanese patients with acute promyelocytic leukemia: need for careful electrocardiogram monitoring. *Leukemia* 2002;16:617-22.
49. Ohnishi K, Yoshida H, Shigeno K, Nakamura S, Fujisawa S, Natio K *et al.* Prolongation of the QT interval and ventricular tachycardia in patients treated with arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *Ann Inter Med* 2000;133(11):881-5.
50. Rego EM, He LZ, Warrell RP Jr, Wang ZG, Pandolfi PP. Retinoic acid (RA) and As₂O₃ treatment in transgenic models of acute promyelocytic leukemia (APL) unravel the distinct nature of the leukemogenic process induced by the PMLRARalpha and PLZF-RARalpha oncoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:10173-8.
51. Salim EI, Wanibuchi H, Morimura K, Wei M, Mitsushashi M, Yoshida K *et al.* Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in p53 heterozygous knockout and wild-type C57BL/6J mice. *Carcinogenesis* 2003;24(2):335-342.
52. Snider TH, Wienthes MG, Joinger RL, Fisher GL. Arsenic distribution in rabbits after Lewisite Administration and Treatment with British Anti-Lewisite (BAL)¹. *Fund Appl Toxicol* 1990;14:262-72.
53. Soffritti M, Belpoggi F, Esposti DD, Lambertini L. Results of a Long-Term Carcinogenicity Bioassay on Sprague-Dawley Rats Exposed to Sodium Arsenite Administered in Drinking Water. *Ann N.Y. Acad Sci* 2006;1076:578-591.

54. Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, Jhanwar S, Calleja E, Dardashti LJ *et al.* Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med* 1998;339(19):1341-8.
55. Soignet SL, Frankel SR, Douer D, Tallman MS, Kantarjian H, Calleja E *et al.* United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19(18):3852-60.
56. Stump DG, Holson JF, Fleeman TL, Nemec MD, Farr CH. Comparative Effects of Single Intraperitoneal or Oral Doses of Dosium Arsenate or Arsenic Trioxide During In Utero Development. *Teratology* 1999;60:283-291.
57. Tallman MS, Kwaan HC. Reassessing the hemostatic disorder associated with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1992;79:543-53.
58. Tice RR, Yager JW, Andrews P, Crecelius E. Effect of hepatic methyl donor status on urinary excretion and DNA damage in B6C3F1 mice treated with sodium arsenite. *Mutat Res* 1997;386(3):315-34.
59. Unnikrishnan, D, Dutcher JP, Varshneya N, Lucariello R, Api M, Garl S *et al.* Torsades de pointes in 3 patients with leukemia treated with arsenic trioxide. *Blood* 2001;97:1514-1516.
60. Vahter M. Mechanisms of arsenic biotransformation. *Toxicology* 2002;181-182:211-7.
61. Vahter M, Marafante E. Effects of low dietary intake of methionine, choline or proteins on the biotransformation of arsenite in the rabbit. *Toxicol Lett* 1987;37(1):41-6.
62. Waalkes MP, Keefer LK, Diwan BA. Induction of Proliferative Lesions of the Uterus, Testes, and Liver in Swiss Mice Given Repeated Injections of Sodium Arsenate: Possible Estrogenic Mode of Action. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000;155:24-35.
63. Waalkes MP, Liu J, Diwan BA. Transplacental arsenic carcinogenesis in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007;222:271-80.
64. Waalkes MP, Liu J, Ward JM, Diwan BA. Enhanced urinary bladder and liver carcinogenesis in male CD1 mice exposed to transplacental inorganic arsenic and postnatal diethylstilbestrol or tamoxifen. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006a;215:295-305.
65. Waalkes MP, Liu J, Ward JM, Powell DA, Diwan BA. Urogenital carcinogenesis in female CD1 mice induced by in utero arsenic exposure is exacerbated by postnatal diethylstilbestrol treatment. *Cancer Res* 2006b;66:1337-45.
66. Waalkes MP, Ward JM, Diwan BA. Induction of tumours of the liver, lung, ovary and adrenal in adult mice after brief maternal gestational exposure to inorganic arsenic: promotional effects of postnatal phorbol ester exposure on hepatic and pulmonary, but not dermal cancers. *Carcinogenesis* 2004;25:133-41.
67. Waalkes MP, Ward JM, Liu J, Diwan BA. Transplacental carcinogenicity of inorganic arsenic in drinking water: induction of hepatic, ovarian, pulmonary, and adrenal tumours in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003;186:7-17.
68. Weincke JK, Yager JW. Specificity of arsenite in potentiating cytogenetic damage induced by the DNA crosslinking agent diepoxybutane. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 1992;19:195-200.
69. Westervelt P, Brown RA, Adkins DR, Khoury H, Curtin P, Hurd D *et al.* Sudden death among patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *Blood* 15 juillet 2001;98(2):266-71.
70. Willhite CC, Ferm VH. Prenatal and developmental toxicology of arsenicals. *Adv Exp Med Biol* 1984;177:205-28.
71. Organisation mondiale de la Santé. Summary and recommendations for further research. Environmental Health 18. Arsenic. Genève, Organisation mondiale de la Santé. 1981;13-24.
72. Zhu J, Guo WM, Yao YY *et al.* Tissue factors on acute promyelocytic leukemia and endothelial cells are differentially regulated by retinoic acid, arsenic trioxide and chemotherapeutic agents. *Leukemia* 1999;13:1062-70.

73. Zuo C, Li P. Pathological observation of toxicity test of intravenously administered arsenic trioxide solution into beagle dogs for 90 days. *Cell Therapeutics Inc.* 1998.
74. Monographie de TRISENOX (trioxyde d'arsenic pour injection), Teva Canada Innovation.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{Pr}TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION

Trioxyde d'arsenic pour injection

Ampoule 10 mg/10 mL (1 mg/mL)

Fiole 12 mg/6 mL (2 mg/mL)

Ce dépliant – qui est la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente de TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION au Canada – a été conçu expressément pour les consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents sur TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION sert à traiter la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) réfractaire à un traitement à base d'un rétinoïde et d'une anthracycline, ou ayant rechuté après un tel traitement. La LAP est un type de leucémie myéloïde, maladie qui se caractérise par des globules blancs anormaux, des saignements anormaux et une tendance à faire des ecchymoses (ou bleus).

Effets de ce médicament :

Le trioxyde d'arsenic, ingrédient actif de TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION, est une substance chimique qu'on utilise en médecine depuis des années, notamment pour traiter la leucémie. On ne comprend pas complètement comment il agit. On pense qu'il empêche la production d'acide désoxyribonucléique (ADN), nécessaire à la croissance des cellules leucémiques. Le trioxyde d'arsenic pourrait tuer les cellules cancéreuses en dégradant une protéine de fusion présente dans ces dernières.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION si :

- vous êtes allergique ou hypersensible à l'arsenic ou à un des ingrédients non médicinaux de TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION.
- vous êtes enceinte ou vous allaitez.

Ingrédient médicinaux :

Trioxyde d'arsenic

Ingrédients non médicinaux :

Acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables

Formes posologiques :

Ampoule :

TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION est une solution concentrée limpide et stérile renfermant 10 mg de trioxyde d'arsenic. TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION est offert en ampoules de 10 mL. Une boîte contient 10 ampoules de verre à usage unique.

Fiole :

TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION est une solution concentrée limpide et stérile renfermant 12 mg de trioxyde d'arsenic. TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION est offert en fioles de 10 mL. Une boîte contient 10 fioles de verre à usage unique

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Le traitement par TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION peut provoquer une maladie appelée « syndrome de différenciation LAP », qui se manifeste notamment par des difficultés respiratoires, un gain de poids, de la toux, des douleurs thoraciques et de la fièvre; cette maladie peut être mortelle.
- TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION a, sur l'activité électrique du cœur, un effet qu'on appelle « allongement de l'intervalle QT ». Cet allongement de l'intervalle QT peut entraîner un type d'arythmie appelé « torsade de pointes », qui peut se manifester par des étourdissements, des palpitations et un évanouissement; ce type d'arythmie peut être mortel.
- Avant de vous administrer votre première dose de TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION, le médecin vous fera passer une électrocardiographie (ECG) à 12 dérivations et mesurera la quantité de potassium, de magnésium, de calcium et de créatinine dans votre sang.
- Pendant le traitement par TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION, ne prenez pas de médicaments pouvant modifier le rythme des battements cardiaques ou les taux d'électrolytes (potassium, calcium et magnésium).
- TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION doit être administré sous la supervision d'un médecin ayant de l'expérience dans la prise en charge des patients atteints de leucémie aiguë.

AVANT de recevoir TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION, vous devez informer votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous avez des problèmes aux reins ou au foie;
- vous avez des problèmes de cœur, notamment des battements irréguliers;
- vous planifiez une grossesse. TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION peut être nocif pour le fœtus. Si vous êtes apte à tomber enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception fiable pendant votre traitement par TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION et les 3 mois qui suivent la fin du traitement.
- vous êtes enceinte ou tombez enceinte pendant le traitement par TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION; le cas échéant, prenez conseil auprès de votre médecin;
- vous allaitez. Une femme allaitante traitée par TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION aura de l'arsenic dans son lait. TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION peut provoquer des effets secondaires graves chez le nourrisson; n'allaitez pas pendant un traitement par TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION ni pendant les 3 mois qui suivent la fin du traitement.

Les hommes traités par TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION doivent pour leur part faire usage de contraception adéquate pendant leur traitement et les 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il peut y avoir des interactions entre TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION et les médicaments suivants :

Divers types de médicaments peuvent avoir des effets indésirables sur le fonctionnement du cœur (allongement de l'intervalle QT), par exemple :

- antiarythmiques (p. ex. quinidine, procainamide, disopyramide, amiodarone, sotalol, ibutilide, dronedarone, flécaïnide, propafénone) : régularisation des battements du cœur;
- antipsychotiques (p. ex. chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone) : traitement de la schizophrénie ou d'autres maladies mentales;
- antidépresseurs (p. ex. fluoxétine, citalopram, venlafaxine, amitriptyline, imipramine, maprotiline) : traitement de la dépression;
- opioïdes (p. ex. méthadone);
- antibiotiques (p. ex. érythromycine, clarithromycine, télichromycine, moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine) : traitement des infections;
- tacrolimus : prévention des rejets d'organes;
- antipaludéens (p. ex. quinine, chloroquine) : traitement de la malaria;

- antifongiques (p. ex. kétoconazole, fluconazole, voriconazole) : traitement des infections;
- dompéridone : traitement des troubles digestifs;
- dolasétron, ondansétron : traitement des nausées;
- vorinostat, vandétanib, sunitinib, nilotinib, lapatinib : traitement du cancer;
- salmétérol, formotérol : traitement de l'asthme.

Tout médicament qui déséquilibre le taux des électrolytes dans l'organisme :

- diurétiques (médicaments qui font uriner);
- laxatifs et lavements;
- amphotéricine B;
- corticostéroïdes à forte dose.

Les anthracyclines, utilisées pour la chimiothérapie dans le cancer.

Ces listes de médicaments susceptibles d'interagir les uns avec les autres ne sont pas exhaustives.

Si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, y compris des médicaments sans ordonnance, des vitamines et des plantes médicinales, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION doit être administré sous la supervision d'un médecin ayant de l'expérience dans le traitement des leucémies aiguës.

Votre médecin va diluer TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION dans 100 à 250 mL de glucose à 50 mg/mL (5 %) injectable ou de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) injectable.

Il va ensuite vous administrer TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION par perfusion, à l'aide d'un tube relié à un vaisseau sanguin, sur une période de 1-2 heures; la perfusion peut être plus longue si vous avez des effets secondaires, par exemple des bouffées de chaleur et des étourdissements.

Votre médecin va vous administrer TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION une fois par jour, en une seule perfusion chaque fois. Lors de votre premier cycle de traitement, vous pourrez recevoir le médicament tous les jours pendant un maximum de 60 jours, ou jusqu'à ce que votre médecin estime que votre état s'est amélioré. Si votre maladie réagit bien à TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION, vous recevrez un deuxième cycle de traitement de 25 doses, administré 5 jours par semaine suivi d'une pause de 2 jours, le tout pendant 5 semaines. Votre médecin déterminera la durée exacte de votre traitement par TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION.

Surdose :

En cas de symptômes évoquant une intoxication aiguë par l'arsenic, tels que des convulsions, de la faiblesse musculaire et de la confusion, votre médecin devra mettre fin immédiatement au traitement par TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION et traiter ce surdosage.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous n'avez aucun symptôme.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tout médicament, TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION peut avoir des effets secondaires chez certaines personnes. Pour en savoir davantage sur ces effets secondaires, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous remarquez les effets secondaires ci-après, informez-en immédiatement votre médecin ou votre infirmière, car ils pourraient être causés par un problème grave et potentiellement mortel appelé « syndrome de différenciation » :

- difficulté à respirer;
- toux;
- douleurs thoraciques;
- fièvre;
- gain de poids.

Si vous avez un symptôme qui vous préoccupe ou ne se résorbe pas, consultez votre médecin ou un autre professionnel de la santé le plus rapidement possible.

Les effets secondaires ci-après, très fréquents (> 10 %), ont été observés lors d'essais cliniques au cours desquels des patients étaient traités par TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION :

- augmentation de la fréquence cardiaque, sentiment que le cœur s'emballé;
- irritation de l'œil, vision brouillée;
- nausées, diarrhée, vomissements, douleurs gastriques, constipation, douleurs gastriques hautes, indigestion, saignement dans la bouche;
- faiblesse ou fatigue;
- fièvre, frissons;
- enflure, enflure des membres;
- douleurs thoraciques;
- douleur, rougeur ou enflure au point d'injection;
- inflammation des sinus, feux sauvages, symptômes de rhume, pneumonie;
- gain de poids;
- bruits de la respiration anormaux;
- diminution de l'appétit;
- douleurs (dans les articulations, les muscles, les os, le dos, le cou ou les membres);
- maux de tête;
- étourdissements;
- picotements, sensibilité au toucher affaiblie, tremblements;
- insomnie, anxiété, dépression;
- présence de sang dans l'urine;
- saignements vaginaux;
- toux, souffle court, mal de gorge, saignements de nez, respiration sifflante, crépitations dans les poumons;
- inflammation de la peau, démangeaisons, bleus, peau sèche, rougeurs;
- augmentation de la transpiration;
- tension artérielle basse, bouffées de chaleur, tension artérielle élevée, pâleur.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / Effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez le traitement et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement les cas graves	Dans tous les cas	
Très fréquent	Difficulté à respirer			√
	Toux			√
	Douleurs thoraciques			√
	Fièvre			√
	Gain de poids			√
	Battements cardiaques irréguliers,		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / Effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez le traitement et appelez votre médecin
Évanouissement, perte de conscience (allongement de l'intervalle QT)			
Diarrhée	√		
Nausées, vomissements	√		
Battements de cœur rapides, cœur qui s'emballe		√	
Fatigue (lassitude), faiblesse	√		
Engourdissements ou picotements dans les pieds ou les mains	√		
Bleus ou saignements inhabituels		√	
Tout signe de glycémie élevée (taux de sucre dans le sang) : soif très intense, fréquent besoin d'uriner, faim très intense, faiblesse ou vision trouble	√		
Douleur		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous avez un effet secondaire inattendu pendant que vous prenez TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

N'utilisez pas le médicament passé la date de péremption inscrite sur l'étiquette de l'ampoule.

Conserver le produit à une température ambiante contrôlée (15 à 30 °C). Craint le gel.

N'utilisez pas TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION si la solution contient des particules ou a changé de couleur.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-ARSENIC TRIOXYDE POUR INJECTION :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), le site Web du fabricant (<http://www.tevacanada.com>), ou en téléphonant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par

Teva Canada Limitée

Toronto, Ontario

M1B 2K9.

Dernière révision: le 2 janvier 2019