MONOGRAPHIE DE PRODUIT

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

[Pr] SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION

(trioxyde d'arsenic)

Pour injection

Fiole de 10 mg/10 mL (1 mg/mL)

Antinéoplasique

Phebra Pty Ltd
19 Orion Road
Lane Cove West
Australie, 2066

Importateur:
Phebra Canada Inc.
7171 rue Frederick-Banting
Montréal, Québec,
Canada, H4S-1Z9

Date d'approbation initiale:
15 AVRIL 2019

Date de révision:
27 AOÛT 2026

Numéro de contrôle de la présentation: 306357

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes	2026-08
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Grossesse	2026-08

TABLE DES MATIÈRES

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de l'autorisation ne sont pas indiquées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Pédiatrie 4

1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES 5

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5

4.1 Considérations posologiques 5

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 6

4.3 Reconstitution 6

4.4 Administration 7

5 SURDOSAGE 7

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 7

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 7

Généralités 8

Cancérogenèse et mutagenèse 8

Cardiovasculaire 8

Hématologique 9

Hépatique/biliaire/pancréatique 10

Surveillance et épreuves de laboratoire 10

Neurologique 11

Rénal 11

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes 11

7.1 Populations particulières 12

7.1.1 Grossesse 12
7.1.2 Allaitement 12
7.1.3 Enfants 12
7.1.4 Personnes âgées 12
8 EFFETS INDÉSIRABLES 12
8.1 Aperçu des effets indésirables 12
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 13
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants 18
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 19
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 20
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 21
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 21
9.1 Interactions médicamenteuses graves 21
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 22
9.3 Interactions médicament-comportement 22
9.4 Interactions médicament-médicament 22
9.5 Interactions médicament-aliment 23
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 23
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 23
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 23
10.1 Mode d'action 23
10.2 Pharmacodynamie 24
10.3 Pharmacocinétique 25
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 28
12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 28
PARTIE 2 : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 29
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 29
14 ÉTUDES CLINIQUES 30
14.1 Études cliniques par indication 30
15 MICROBIOLOGIE 32
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 32
17 MONOGRAPHIE DE RÉFÉRENCE 36
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S 37

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC 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 PMLRARα.

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

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

1.1 Pédiatrie

Enfants (< 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 SOLUTION DE 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 14 ÉTUDES CLINIQUES).

SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC 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 SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION étant probablement plus forte que chez les adultes (voir 10.3 Pharmacocinétique). La posologie du médicament doit être ajustée chez l'enfant ou l'adolescent obèse (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : On dispose de peu de données cliniques sur l'emploi de SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION chez les personnes âgées atteintes de LAP réfractaire ou en rechute. La prudence est de rigueur dans cette population.

2 CONTRE-INDICATIONS

- SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la préparation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- L'emploi de SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

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 7 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 auriculoventriculaire complet. L'allongement de l'intervalle QT peut mener à une torsade de pointes, tachyarythmie ventriculaire polymorphe qui peut être mortelle (voir 7 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 SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).
  - Une surveillance particulière des paramètres électrocardiographiques et des électrolytes s'impose (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire).
    - Avant d'amorcer un traitement par SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION, on doit faire un ECG à 12 dérivations 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 SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION. Le traitement par SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC 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 9.4 Interactions médicament-médicament).

- **Encéphalopathie**, dont certains cas ont été mortels) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique) SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC 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.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire.

Les anomalies électrolytiques préexistantes doivent être corrigées avant le début du traitement par SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION.

On ne doit pas administrer SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC 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 sévère à l'arsenic.

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

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

On recommande le schéma d'administration ci-après:

- **Induction :** Administrer SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC 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 SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC 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 SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION doivent être réévalués, et on doit prendre immédiatement des mesures pour corriger les facteurs de risque concomitants. L'interruption du traitement par SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION doit être envisagée.

Durant le traitement par SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC 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 SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC 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.

4.3 Reconstitution

SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC 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 la fiole. La fiole de SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION, à usage unique, ne contient pas d'agent de conservation. Jeter comme il se doit toute portion inutilisée de la fiole. Ne pas conserver la solution restante aux fins d'administration ultérieure.

4.4 Administration

SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION ne doit pas être mélangé à d'autres produits médicinaux ni administré dans le même cathéter intraveineux.

SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC 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.

5 SURDOSAGE

En présence de symptômes évoquant une réaction toxique aiguë et sévère à l'arsenic (p. ex. convulsions, faiblesse musculaire et confusion), il faut cesser immédiatement l'administration de SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC 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 obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Solution, 10 mg / 10 mL (1 mg / mL)	Acide chlorhydrique pour l'ajustement du pH, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables

Description

SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION contient 1 mg/mL de trioxyde d'arsenic.

SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION est une solution stérile, limpide et incolore dans une fiole en verre de 10 mL à usage unique; offert en boîte de 10 fioles.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES de la section 3.

Généralités

Syndrome de différenciation LAP

Chez certains patients atteints de LAP et traités par trioxyde d'arsenic, 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, oedème 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 SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION en présence d'un syndrome de différenciation LAP sévère (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Syndrome de lyse tumorale

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

Cancérogenèse et mutagenèse

On n'a pas réalisé d'études en bonne et due forme sur le pouvoir carcinogène de SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION pour administration intraveineuse. On sait toutefois que le principe actif de SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION, à savoir le trioxyde d'arsenic, est carcinogène pour l'être humain (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

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 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

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 9.4 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 SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC 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 SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION à un patient dont l'intervalle QT/QTc dépasse 500 msec (voir 4.1 Considérations posologiques).

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. 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 trioxyde d'arsenic a été associé à l'apparition d'une hyperleucocytose (nombre de leucocytes ≥ 10 x 10^3/µL) 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 trioxyde d'arsenic 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 trioxyde d'arsenic.

Insuffisance hépatique : On dispose de peu de données dans cette population, quelle que soit la gravité de l'atteinte. L'emploi de SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC 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 sévère (classe C de Child-Pugh), qui peut nécessiter une réduction de la dose (voir 10.3 Pharmacocinétique).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Électrocardiographie : Avant d'amorcer un traitement par SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC 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 9.1 Interactions médicamenteuses graves et 9.4 Interactions médicament-médicament).

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 SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION. On peut amorcer un traitement par SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC 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 SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC 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 sévère à l'arsenic (voir 4.1 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.

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 trioxyde d'arsenic.

Encéphalopathie

Quoique peu fréquemment, des cas d'encéphalopathie ont été signalés durant un traitement par le trioxyde d'arsenic. En effet, suite à un traitement par le trioxyde d'arsenic, une encéphalopathie de Wernicke a été signalée chez des patients qui avaient une carence en vitamine B1. Les patients qui présentent un risque de carence en vitamine B1 doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à détecter l'apparition de signes et symptômes d'une encéphalopathie après l'instauration d'un traitement par le trioxyde d'arsenic. Certains cas se sont rétablis après un apport alimentaire en vitamine B1.

Rénal

Insuffisance rénale : On dispose de peu de données dans cette population, quelle que soit la gravité de l'atteinte. L'emploi de SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC 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 sévère (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 SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION, possiblement mortelle en l'absence de traitement (voir 10.3 Pharmacocinétique).

On n'a pas étudié l'emploi de SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION chez le patient dialysé.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

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 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Hommes

L'arsenic peut se retrouver dans le sperme du patient traité par SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION. Pendant le traitement par SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC 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.

Test de grossesse

Un test de grossesse doit être réalisé avant l'instauration du traitement par SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION peut nuire au foetus et provoquer un avortement spontané s'il est administré à une femme enceinte. Les femmes doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et au cours des 6 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 foetus.

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants

Enfants (< 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 trioxyde d'arsenic chez les enfants et les adolescents de > 5 ans et de < 18 ans atteints de LAP en rechute ou réfractaire (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES).

La dose d'un enfant ou d'un adolescent obèse doit être déterminée en fonction de son poids corporel idéal (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

7.1.4 Personnes âgées

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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 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.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel..

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 trioxyde d'arsenic. 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 souffrant 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 trioxyde d'arsenic a été associé à l'apparition d'une hyperleucocytose (leucocytes ≥ 10 x 10^3/µL) chez 20 des 40 sujets de l'essai multicentrique.

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

Le Tableau 2 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 du trioxyde d'arsenic à la posologie recommandée, soit 0,15 mg/kg/jour, lors de l'essai multicentrique.

Tableau 2 – 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, tous grades		Grades 3 et 4	
Effets indésirables pendant le traitement	**n**	**%**	**n**	**%**
Tous systèmes confondus	**40**	**100**	**27**	**68**
Troubles cardiaques				
Tachycardie	22	55		
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, tous grades		Grades 3 et 4	
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		
Sepsis	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		
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 lactate déshydrogénase sanguine	5	13	2	5
Gain pondéral	5	13		

Appareil ou organe / Effet indésirable	Essai multicentrique N = 40			
	Tous les effets indésirables, tous grades		Grades 3 et 4	
Effets indésirables pendant le traitement	**n**	**%**	**n**	**%**
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				
Arthralgie	13	33	3	8
Myalgie	10	25	2	5
Douleurs osseuses	9	23	4	10
Dorsalgies	7	18	1	3
Cervicalgies	5	13		
Douleurs aux extrémités	5	13	2	5
Douleurs à la mâchoire	2	5		
Troubles du système nerveux				
Céphalées	25	63	1	3
Paresthésie	13	33	2	5
Étourdissements	10	25		
Hypoesthésie	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				

Appareil ou organe / Effet indésirable	Essai multicentrique N = 40			
	Tous les effets indésirables, tous grades		Grades 3 et 4	
Effets indésirables pendant le traitement	**n**	**%**	**n**	**%**
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		
Métrorrhagie	3	8		
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	26	65		
Dyspnée	16	40	4	10
Douleur oropharyngée	16	40		
Épistaxis	10	25		
Hypoxie	9	23	4	10
Épanchement pleural	8	20	1	3
Dyspnée d'effort	6	15		
Syndrome de tous des voies respiratoires supérieures	5	13		
Respiration sifflante	5	13		
Râles	4	10		
Dysphonie	3	8		
Hémoptysie	3	8	1	3
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		
Tous 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		
Ecchymoses	8	20		
Sécheresse de la peau	6	15		
Érythème	5	13	1	3
Hyperhidrose	5	13		
Sueurs nocturnes	3	8		
Pétéchie	3	8		
Hyperpigmentation cutanée	3	8		
Lésion cutanée	3	8		
Urticaire	3	8		
Vésicules	2	5		
Desquamation	2	5		

Appareil ou organe / Effet indésirable	Essai multicentrique N = 40			
	Tous les effets indésirables, tous grades		Grades 3 et 4	
Effets indésirables pendant le traitement	**n**	**%**	**n**	**%**
Troubles vasculaires				
Hypotension	10	25		
Bouffées vasomotrices	4	10		
Hypertension	4	10		
Pâleur	4	10		
Hémorrhagie	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 ± l'écart type (ET) est de 47 ± 5 msec, avec une demi-vie moyenne ± 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 SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC 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).

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

Effets indésirables chez les enfants et les adolescents : Les manifestations ci-après ont été considérées comme des effets indésirables du traitement par trioxyde d'arsenic 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 trioxyde d'arsenic 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.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

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, hématémèse, 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 pseudo-grippal, 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'aine, 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 : alopécie, escarre de décubitus, éruption exfoliative, hyperkératose, ongle incarné, éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption prurigineuse

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

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions des essais cliniques

Dans l'essai multicentrique, la valeur minimale de chaque marqueur hématologique était faible, et il y eu 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 x 10^3/µL; chez 5 de ces patients, il a augmenté au-delà de 10 x 10^3/µL pendant le traitement d'induction. Chez 14 autres patients dont les valeurs de base étaient < 5 x 10^3/µL, les leucocytes ont augmenté à > 10 x 10^3/µL 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 trioxyde d'arsenic, au terme de la phase d'induction.

Le Tableau 3 rend compte des effets indésirables hématologiques apparus pendant le traitement chez au moins 5 % des patients qui recevaient du trioxyde d'arsenic à la posologie recommandée, soit 0,15 mg/kg/jour, lors de l'essai multicentrique.

Tableau 3 - 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, tous grades		Grades 3 et 4	
Effets indésirables pendant le traitement	**n**	**%**	**n**	**%**
Troubles sanguins et lymphatiques				
Anémie	8	20	2	5
Thrombocytopénie	7	18	5	13

Appareil ou organe / Effet indésirable	Essai multicentrique N = 40			
	Tous les effets indésirables, tous grades		Grades 3 et 4	
Effets indésirables pendant le traitement	**n**	**%**	**n**	**%**
Neutropénie fébrile	5	13	3	8
Leucocytose	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).

8.5 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, encéphalopathie

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 trioxyde d'arsenic pour un cancer autre que la LAP.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- L'utilisation concomitante de médicaments qui allongent l'intervalle QT ou perturbent les taux d'électrolytes doit être évitée (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude sur les interactions entre SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC 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.

9.3 Interactions médicament-comportement

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Médicaments qui allongent l'intervalle QT : L'usage concomitant de SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC 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 SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC 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, dronédarone);
- antiarythmiques de classe 1C (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, télithromycine, 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 SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC 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. 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.

9.5 Interactions médicament-aliment

On n'a pas étudié les interactions entre SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC 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 détoxication de l'arsenic.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Bien que le mode d'action du trioxyde d'arsenic 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-RARα et inhibe la croissance ainsi que l'angiogenèse (voir 10.2 Pharmacodynamie).

10.2 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 souffrant de LAP ayant participé à des essais cliniques en Chine (0,5 à 2,0 µM). 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-RARα.

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 (H_2O_2). On pense, en effet, que des taux anormalement élevés d' H_2O_2 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 H_2O_2, 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 H_2O_2 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-RARα, 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-RARα 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 sévère 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 nudes ayant reçu par injection intrapéritonéale (i.p.) des cellules leucémiques provenant de souris transgéniques porteuses de la protéine PML-RARα 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-RARα 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 sévère (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.

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 coeur. 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 µM 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 µM dans des cellules HEK293 dans lesquelles on avait introduit le gène hERG par transfection stable; la réduction était fonction de la concentration.

10.3 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.

On a étudié la pharmacocinétique des divers composés arsenicaux ([As^{III}], [As^{V}], [$AMMA^{V}$] et [$ADMA^{V}$]) 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 coeur 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 AMMAV et en ADMAV, 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.

Élimination : Environ 15 % de la dose de trioxyde d'arsenic 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 (AMMAV : 10-20 %, ADMAV : 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 et états pathologiques particuliers

- **Enfants**: Bien que l'on dispose de peu de données sur l'emploi de SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC 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 7.1.3 Enfants).
- **Personnes âgées** : On n'a pas étudié l'effet de l'âge sur les paramètres pharmacocinétiques de SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION (voir 7.1.4 Personnes âgées).
- **Sexe** : On n'a pas étudié l'effet du sexe sur les paramètres pharmacocinétiques de SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION.
- **Polymorphisme génétique** : On n'a pas étudié l'effet des polymorphismes génétiques sur les paramètres pharmacocinétiques de SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION.
- **Origine ethnique** : On n'a pas étudié l'effet de la race sur les paramètres pharmacocinétiques de SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC 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 sévère (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 sévère sont insuffisantes. On doit demeurer à l'affût des effets toxiques dans cette population (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique).
- **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 [ClCr] > 80 mL/min, n = 6) ou présentaient une atteinte rénale légère (ClCr : 50-80 mL/min, n = 5), modérée (ClCr : 30-49 mL/min, n = 6) ou sévère (ClCr < 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'$ASC_{0-\infty}$ 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 sévère, 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal).

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

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

Après dilution dans une solution de dextrose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 %, SOLUTION DE TRIOXYDE D’ARSENIC POUR INJECTION est chimiquement et physiquement stable pendant 24 heures à la température ambiante et 72 heures au réfrigérateur.

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

Une fois diluée, la solution doit être utilisée dès que possible. SOLUTION DE TRIOXYDE D’ARSENIC POUR INJECTION ne contient aucun agent de conservation antimicrobien. Si un entreposage est nécessaire, la solution reconstituée doit être réfrigérée entre 2°C et 8°C et conservée pendant 48 heures maximum avant d'être jetée.

12 DIRECTIVES 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.

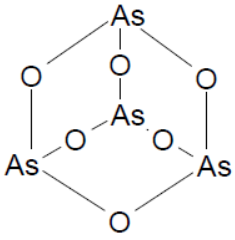
PARTIE 2 : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

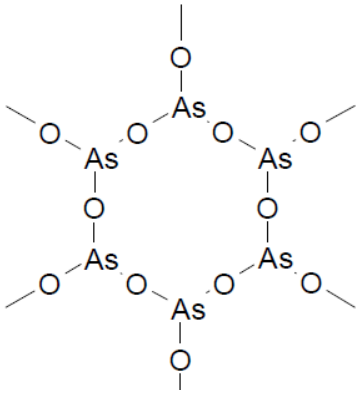
Substance médicamenteuse

Nom propre :	Trioxyde d'arsenic
Nom chimique :	acide arsénieux, anhydride arsénieux, oxyde arsénieux, sesquioxyde d'arsenic, arsenic blanc
Formule et masse moléculaires :	AS_2O_3 ; 197.84 g/mol

Formule de structure :



Cubique



Monocyclique

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.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Leucémie aiguë promyélocytaire (LAP)

Plan des essais et démographie des études

Tableau 4 - Portrait de la population des essais cliniques sur la LAP

Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	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

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 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 du trioxyde d'arsenic 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 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.

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-RARα, propre à la LAP. Une analyse cytogénétique de la moelle osseuse a aussi été réalisée.

Résultats

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 5.

Tableau 5 - 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 du trioxyde d'arsenic 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 6 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-RARα.

Tableau 6 - 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 groupe 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 SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION sur les LAP impliquant les translocations variantes t(11;17) et t(5;17).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

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 (DL50) 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 (2chiens/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-soeurs 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 Cmax 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.

Toxicité pour la reproduction et le développement

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 foetale. 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 8e ou le 9e 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, microphtalmie/anophtalmie et autres anomalies crâniofaciales). L'injection intrapéritonéale de 1 ou 5 mg/kg de trioxyde d'arsenic le 9e 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 spermatocytes, de spermatides 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 laissé 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 épididymes, 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 épididymes.

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.

17 MONOGRAPHIE DE RÉFÉRENCE

1. [Pr]TRISENOX® (trioxide d'arsenic pour injection, fiole 12 mg/6 ml (2 mg/ml)). Numéro de contrôle de la présentation : 267796, Teva Canada Limited (06 février 2023).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

[PR] **SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION**

Trioxyde d'arsenic pour injection

Veuillez lire le présent dépliant attentivement avant que **SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION** ne vous soit administré, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION**.

Mises en garde et précautions importantes

SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION peut provoquer :

- **Un problème de santé grave appelé « syndrome de différenciation ».** Cette complication peut causer des problèmes de cellules sanguines et mener au décès. Le syndrome de différenciation se manifeste par des symptômes tels que : fièvre, toux, difficulté à respirer, enflure des bras ou des jambes, prise de poids (supérieure à 5 kg) soudaine, douleur thoracique, signes de problèmes rénaux — comme l'incapacité d'uriner, une variation de la quantité d'urine évacuée — ou des signes d'hypotension, comme des étourdissements ou l'évanouissement. **Si vous avez de tels symptômes, obtenez une aide médicale d'urgence.** Votre professionnel de la santé vous prescrira un médicament (par exemple de la dexaméthasone) pour traiter cet état dès les premiers signes de syndrome de différenciation.
- **De graves problèmes cardiaques** (prolongation de l'intervalle QT, torsades de pointes et bloc auriculo-ventriculaire complet). Ces manifestations peuvent causer le décès.
    - o **Obtenez une aide médicale d'urgence** si vous avez des battements cardiaques rapides ou irréguliers ou si vous vous évanouissez pendant le traitement par SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION.
    - o Avant que vous ne commenciez le traitement par SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION, votre professionnel de la santé vous fera passer certains tests, afin de vérifier :
        - ▪ l'activité électrique de votre coeur (vous passerez donc un électrocardiogramme, appelé aussi ÉCG)
        - ▪ vos taux de :
            - minéraux essentiels (électrolytes), comme le potassium, le calcium et le magnésium
            - créatinine (un déchet produit par les muscles lors des activités quotidiennes ordinaires)
    - o Si vous prenez des médicaments susceptibles de causer des problèmes cardiaques (prolongation de l'intervalle QT), faites-le savoir à votre professionnel de la santé. Plusieurs médicaments peuvent avoir cet effet. Consultez le tableau intitulé Interactions médicamenteuses importantes ci-dessous.

- **De graves problèmes touchant le cerveau** (encéphalopathie), lesquels peuvent être plus fréquents si vous manquez de vitamine B1. Ces problèmes peuvent causer le décès.
  Pour plus d'information sur ces problèmes et sur les autres effets secondaires, reportez-vous au tableau intitulé **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous.

SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION vous sera administré par un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement de la leucémie (cancer des globules blancs).

À quoi SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION sert-il?

SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION sert à traiter la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) chez les patients qui ne répondent plus à un certain type de traitement anticancéreux (rétinoïdes et anthracycline) ou qui ont eu une rechute après un tel traitement. La LAP est un type de cancer du sang.

Comment SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION agit-il?

Le trioxyde d'arsenic, ingrédient actif de SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION, est une substance appartenant à une classe de médicaments appelés antinéoplasiques. On ne comprend pas complètement comment il agit dans cette maladie, mais on pense qu'il ralentit la croissance des cellules leucémiques.

Quels sont les ingrédients de SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION?

Ingrédient médicinal : Trioxyde d'arsenic.

Ingrédients non médicinaux : Acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution :
- Fioles de 10 mg/10 mL (1 mg/mL)

Vous ne devez pas recevoir SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION si :

- vous êtes allergique ou hypersensible à l'arsenic ou à un des ingrédients non médicinaux de SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION (voir Quels sont les ingrédients de SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION?) ;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez.

Avant de recevoir SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous avez des problèmes aux reins;

- vous avez des problèmes au foie;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes de coeur, notamment des battements irréguliers. SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION peut causer un type de problèmes de battements cardiaques mortel (prolongation de l'intervalle QT, torsades de pointes). Le risque que vous ayez un tel problème peut être plus élevé si vous :
    - souffrez d'une maladie cardiaque, incluant :
        - insuffisance cardiaque
        - prolongation ou antécédents familiaux de prolongation de l'intervalle QT/QTc;
        - antécédents familiaux de mort subit d'origine cardiaque avant l'âge de 50 ans;
    - prenez d'autres médicaments ayant des effets néfastes graves connus sur le rythme cardiaque;
    - avez des taux de potassium, de calcium ou de magnésium sanguins bas;
    - souffrez de diabète.

Autres mises en garde importantes

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes une **femme :**

Grossesse

- NE RECEVEZ PAS SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION durant la grossesse. SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION peut causer une fausse couche ou être nocif pour le futur bébé s'il est employé pendant la grossesse.
- Si vous êtes en âge de devenir enceinte :
    - votre professionnel de la santé vous demandera de passer un test de grossesse avant de commencer le traitement par SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION;
    - vous devrez utiliser une méthode de contraception efficace durant votre traitement par SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION et durant les 6 mois qui suivent l'administration de la dernière dose;
    - demandez à votre professionnel de la santé de vous conseiller en matière de contraception efficace.
- Si vous devenez enceinte pendant le traitement par SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION, informez-en votre professionnel de la santé immédiatement. Vous pourrez alors décider avec lui de la meilleure option pour vous et votre bébé.

Allaitement

- L'arsenic peut se retrouver dans le lait maternel et causer du tort à votre bébé.
- N'ALLAITEZ PAS votre bébé pendant que vous recevez SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION ainsi que pendant les 3 mois suivant l'administration de la dernière dose.

Si vous êtes un **homme :**

- Votre sperme pourrait contenir de l'arsenic.
- Si votre partenaire est enceinte ou qu'elle peut le devenir, utilisez un condom pendant que vous recevez SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION ainsi que pendant les 3 mois suivant l'administration de la dernière dose.

Autres cancers

SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION peut augmenter le risque d'autres cancers.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

On ignore si SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION peut affecter ou non l'aptitude à conduire ou à utiliser des outils ou des machines. Par conséquent, d'ici à ce que vous sachiez quel effet SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION produit sur vous, faites preuve de prudence lors de telles activités.

Épreuves de laboratoire et analyses sanguines : Pour suivre vos progrès et déceler l'apparition d'effets secondaires, votre professionnel de la santé effectuera des épreuves de laboratoire avant que vous ne commenciez à recevoir SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION ainsi que pendant le traitement comme tel. Ces épreuves serviront à vérifier :

- la quantité de cellules sanguines présentes dans votre sang;
- le bon fonctionnement de votre coeur, de votre foie, de vos reins ou de vos poumons;
- votre taux de sucre sanguin;
- la capacité de votre sang à coaguler et le temps nécessaire à ce processus;
- vos taux sanguins de calcium, de potassium, de magnésium et d'autres minéraux essentiels, comme le sodium (électrolytes).

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Interactions médicamenteuses graves

Vous ne devez pas recevoir SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION avec des médicaments qui peuvent :

- avoir un effet indésirable sur le bon fonctionnement du coeur (prolongation de l'intervalle QT);
- perturber les taux de minéraux essentiels (électrolytes) de votre organisme.

Consultez la liste ci-dessous. Plusieurs autres médicaments peuvent causer des troubles cardiaques ou électrolytiques. Demandez conseil à votre professionnel de la santé.

Les produits qui suivent, ainsi que d'autres médicaments, pourraient interagir avec SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION

- Médicaments pouvant avoir un effet indésirable sur le bon fonctionnement du cœur (prolongation de l'intervalle QT), comme entre autres :
    - antiarythmiques (utilisés pour traiter les troubles du rythme [battements cardiaques irréguliers]) tels que : quinidine, procaïnamide, disopyramide, amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone, flécaïnide, propafénone;

    - médicaments utilisés pour traiter les sautes d'humeur et les autres types de troubles mentaux, comme entre autres la schizophrénie et la dépression. Font partie de ces médicaments :
        - une classe d'agents appelés antipsychotiques (p. ex. chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone);
        - une classe d'agents appelés antidépresseurs (p. ex. fluoxétine, citalopram, venlafaxine, amitriptyline, imipramine, maprotiline);
    - opioïdes (utilisés pour le traitement de la pharmacodépendance ou le soulagement des douleurs intenses), tels que : méthadone;
    - antibiotiques (utilisés pour traiter les infections bactériennes), tels que : érythromycine, clarithromycine, télithromycine, moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine;
    - tacrolimus – utilisé pour prévenir le rejet d'organe;
    - antipaludéens (utilisés pour le traitement de la malaria), tels que : quinine, chloroquine;
    - antifongiques (utilisés pour le traitement des infections fongiques), tels que : kétoconazole, fluconazole, voriconazole;
    - dompéridone – utilisée pour le traitement des troubles digestifs;
    - médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme, comme le salbutamol;
    - médicaments utilisés pour soulager les nausées et les vomissements, tels que : dolasétron, ondansétron;
    - médicaments de la classe des inhibiteurs de tyrosine kinase (utilisés pour le traitement du cancer) : vandétanib, sunitinib, nilotinib, lapatinib;
    - médicaments de la classe des inhibiteurs d'histone désacétylase (utilisés pour traiter un certain type de cancer de la peau), tels que le vorinostat;
- Tout médicament qui perturbe l'équilibre des minéraux essentiels (électrolytes) dans l'organisme :
    - diurétiques (médicaments qui font uriner);
    - médicaments utilisés pour soulager ou prévenir la constipation (laxatifs et lavements);
    - amphotéricine B;
    - corticostéroïdes à fortes doses;
- Antécédents de traitement par anthracyclines (utilisées pour le traitement du cancer).

Administration de SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION

SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION vous sera administré :

- dans un établissement de soins de santé, par un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement des patients atteints de leucémie ;
- sous forme de perfusion (goutte-à-goutte) intraveineuse sur une période de 1 à 2 heures, voire plus si vous avez des effets secondaires durant la perfusion.

Dose habituelle

- SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION s'administre généralement une fois par jour, pendant un laps de temps spécifique.
- Votre professionnel de la santé déterminera la dose de SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION qui convient à votre situation.
- Utilisez SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION selon les consignes de votre professionnel de la santé et suivez toutes ses instructions à la lettre.

Surdosage

Cessez de recevoir SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION et informez votre professionnel de la santé promptement de tout signe de surdosage d'arsenic (quantité trop élevée dans votre organisme), tels que :

- convulsions (crise épileptique);
- faiblesse musculaire;
- confusion (difficulté à réfléchir aussi clairement et aussi rapidement que d'habitude).

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Effets secondaires possibles de SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION :

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre médecin

- irritation de l'oeil, vision brouillée;
- nausées, diarrhée, vomissements, douleurs gastriques, constipation, indigestion (sensation de plénitude ou de ballonnement), saignement dans la bouche;
- faiblesse ou fatigue;
- douleur, rougeur ou enflure à l'endroit où le produit a été administré;
- diminution de l'appétit;
- douleurs (dans les articulations, les muscles, les os, le dos, le cou, les bras ou les jambes);
- maux de tête;
- étourdissements;
- picotements, sensibilité au toucher affaiblie, tremblements;
- trouble du sommeil, anxiété;
- irritation de la peau, démangeaisons, bleus, peau sèche, rougeurs;
- transpiration abondante;
- bouffées de chaleur, pâleur.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Syndrome de différenciation : Fièvre, toux, difficulté à respirer, enflure des bras ou des jambes, prise de poids (supérieure à 5 kg)			✓

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
soudaine, douleur thoracique, signes de problèmes rénaux, comme la difficulté à uriner ou une modification de la quantité d'urine évacuée; signes d'hypotension, comme des étourdissements ou l'évanouissement; signes de problème de foie, comme des urines foncées ou le jaunissement de la peau ou du blanc des yeux.			
Problèmes cardiaques, y compris : • **Prolongation de l'intervalle QT** (modifications du système de conduction électrique du coeur) : Étourdissements, palpitations, évanouissement ou sensation proche de l'évanouissement, convulsions • **Torsades de pointes** (battements cardiaques irréguliers menaçant le pronostic vital)			✓
Fibrillation auriculaire (rythme cardiaque anormal dans lequel coeur bat de façon rapide et irrégulière) : Inconfort au niveau de la poitrine accompagnée de la sensation déplaisante d'avoir conscience de ses battements cardiaques, évanouissement, essoufflement, faiblesse.		✓	
Dépression (humeur triste persistante) : Difficulté à dormir ou sommeil excessif, modifications de l'appétit ou du poids, sentiment de n'être bon à rien, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, évitement des activités sociales, de la famille, des rassemblements et des activités avec les amis, baisse de la libido (désir sexuel) et pensées de mort ou idées suicidaires. Si vous avez		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
des antécédents de dépression, celle-ci pourrait s'aggraver.			
Problèmes de tension artérielle • **Hypertension** (tension artérielle élevée) : Maux de tête, saignements de nez, essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissement, douleur ou oppression thoracique, enflure des chevilles et des jambes, bleuissement des lèvres et de la peau, pouls qui s'emballe ou palpitations • **Hypotension** (tension artérielle basse) : Sensation de tête légère ou étourdissements, sensation d'être malade, vue brouillée, sensation de faiblesse générale, évanouissement.		✓	
Déséquilibre électrolytique : Faiblesse, somnolence, douleur ou crampes musculaires, battements cardiaques irréguliers		✓	
Infections (y compris l'infection de la bouche, des sinus, des poumons et du sang) : Fièvre, frissons, transpiration, mal de gorge pénible, plaies buccales, douleur dans les oreilles ou les sinus, douleur à la poitrine lors de la respiration ou de la toux, toux pouvant être productive, nausées, vomissements ou diarrhée, essoufflement, miction douloureuse.		✓	
Hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) : Augmentation de la soif, mictions fréquentes, sécheresse cutanée, maux de tête, vue brouillée et fatigue.		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FREQUENT			
Hémorragie (saignement), dont les signes comprennent : vomissement de sang ou de matières ressemblant à des grains de café moulu; présence de sang dans l'urine; coloration rouge ou noire des selles ou selles goudronneuses; saignement des gencives; saignement vaginal anormal; contusions sans cause connue ou qui s'étend; saignement impossible à arrêter.		✓	
TRÈS RARE			
Syndrome de lyse tumorale (mort soudaine et rapide des cellules tumorales en raison du traitement) : Nausées, essoufflement, battements cardiaques irréguliers, trouble du rythme cardiaque, absence de miction, urines troubles, spasmes ou secousses musculaires, fatigue et/ou douleur articulaire, faiblesse musculaire prononcée et crises épileptiques.			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Problèmes cérébraux graves (encéphalopathie) : Troubles de l'équilibre et du mouvement tels que difficulté à marcher, confusion, problèmes de mémoire ou somnolence, problèmes oculaires tels que vision double ou vue embrouillée ou mouvements oculaires incontrôlables.			✓
Réactions allergiques : Difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, nausées et vomissements, urticaire ou éruptions cutanées, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, tension artérielle			✓

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
basse, confusion, diminution de la vigilance, peau froide et moite, respiration rapide, battements cardiaques rapides.			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION sera conservé par votre professionnel de la santé. Ce médicament doit être rangé :

- à la température ambiante (15 °C – 30 °C)
- à l'abri du gel;
- hors de la portée et de la vue des enfants.

SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION doit être mis au rebut :

- après la date de péremption indiquée sur la fiole;
- si la solution contient des particules étrangères ou a changé de couleur.

Pour en savoir plus sur SOLUTION DE TRIOXYDE D'ARSENIC POUR INJECTION :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html, sur le site Web du fabricant www.phebra.com ou en téléphonant au 1-866-333-5458.

Le présent feuillet été rédigé par Phebra Pty Ltd.

Dernière révision : 27 AOÛT 2026