

ANNEXE 1

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Arsenic trioxyde Mylan 1 mg/mL solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution à diluer contient 1 mg de trioxyde d'arsenic.

Chaque flacon de 10 mL contient 10 mg de trioxyde d'arsenic.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile).

Solution aqueuse stérile, limpide et incolore avec un pH compris entre 7,5 et 8,5.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Arsenic trioxyde Mylan est indiqué pour l'induction de la rémission et la consolidation chez des patients adultes atteints de :

- leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) à risque faible ou intermédiaire (numération leucocytaire : $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) nouvellement diagnostiquée, en association avec l'acide tout-*trans*-rétinoïque (ATRA ou trétinoïne),
- leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) en rechute/réfractaire (le traitement antérieur doit avoir comporté un rétinoïde et une chimiothérapie)

caractérisée par la présence de la translocation t(15;17) et/ou la présence du gène PML/RAR-alpha (promyelocytic leukaemia/retinoic-acid-receptor-alpha).

Le taux de réponse des autres sous-types de leucémie aiguë myéloblastique au trioxyde d'arsenic n'a pas été examiné.

4.2 Posologie et mode d'administration

Arsenic trioxyde Mylan doit être administré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des leucémies aiguës ; d'autre part, les procédures inhérentes aux contrôles particuliers tels que décrits dans la rubrique 4.4 doivent être suivies.

Posologie

La dose recommandée est identique pour les adultes et les sujets âgés.

Leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) à risque faible ou intermédiaire nouvellement diagnostiquée

Plan du traitement d'induction

Arsenic trioxyde Mylan doit être administré par voie intraveineuse à la dose de 0,15 mg/kg/jour, injectée quotidiennement jusqu'à rémission complète. Si une rémission complète n'est pas intervenue après 60 jours, le traitement doit être interrompu.

Plan du traitement de consolidation

Arsenic trioxyde Mylan doit être administré par voie intraveineuse à la dose de 0,15 mg/kg/jour, 5 jours par semaine. Le traitement doit être poursuivi pendant 4 semaines, suivies de 4 semaines d'interruption, le nombre de cycles étant de 4 au total.

Leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) en rechute/réfractaire

Plan du traitement d'induction

Arsenic trioxyde Mylan doit être administré par voie intraveineuse, à la dose fixe de 0,15 mg/kg/jour prise quotidiennement jusqu'à rémission complète (moins de 5% de blastes présents dans la moelle osseuse riche en cellules, sans trace de cellules leucémiques). Si une rémission complète n'est pas intervenue après 50 jours, le traitement doit être interrompu.

Plan du traitement de consolidation

Le traitement de consolidation doit commencer 3 à 4 semaines après la fin du traitement d'induction. Arsenic trioxyde Mylan doit être administré par voie intraveineuse à la dose de 0,15 mg/kg/jour, 25 doses administrées 5 jours par semaine, suivies par 2 jours d'interruption, et ce pendant 5 semaines.

Suspension, modification et réinitiation de traitement

Le traitement par Arsenic trioxyde Mylan devra être suspendu temporairement avant le terme programmé du traitement, dès lors qu'une toxicité de grade 3 ou plus (National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria) est observée et jugée comme pouvant être liée au traitement par Arsenic trioxyde Mylan. Les patients présentant de telles réactions considérées comme liées à Arsenic trioxyde Mylan ne pourront reprendre le traitement qu'après résolution de l'effet toxique ou après retour à l'état initial de l'anomalie ayant provoqué l'interruption. Dans ce cas, le traitement devra reprendre à 50% de la dose quotidienne précédente. Si l'effet toxique ne se reproduit pas dans les 7 jours suivant la reprise du traitement à la dose réduite, la dose quotidienne pourra repasser à 100% de la dose originale. Le traitement sera abandonné chez les patients présentant une récurrence de la toxicité. Pour des valeurs d'ECG et d'électrolytes anormales et pour l'hépatotoxicité, voir rubrique 4.4.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Du fait de l'absence de données dans tous les groupes de patients présentant une insuffisance hépatique et compte tenu de la survenue possible d'effets hépatotoxiques pendant le traitement par Arsenic trioxyde Mylan, il est recommandé d'utiliser Arsenic trioxyde Mylan avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Insuffisance rénale

Du fait de l'absence de données dans tous les groupes de patients présentant une insuffisance rénale, il est recommandé d'utiliser Arsenic trioxyde Mylan avec prudence chez les patients ayant une insuffisance rénale.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Arsenic trioxyde Mylan chez les enfants jusqu'à l'âge de 17 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles chez les enfants âgés de 5 à 16 ans sont décrites à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants de moins de 5 ans.

Mode d'administration

Arsenic trioxyde Mylan doit être administré en perfusion intraveineuse lente de 1 à 2 heures. La durée de la perfusion peut être portée à 4 heures en cas de réactions vasomotrices. Il n'est pas nécessaire de

mettre en place un cathéter veineux central. Les patients doivent être hospitalisés au début du traitement en raison des symptômes de la maladie et afin d'assurer une surveillance adéquate.

Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients cliniquement instables atteints de LPA sont particulièrement à risque et nécessiteront un contrôle plus fréquent du profil électrolytique et de la glycémie, ainsi que des bilans hématologique, hépatique, rénal et de coagulation plus fréquents.

Syndrome d'activation des leucocytes (syndrome de différenciation LPA)

27% des patients atteints de LPA en rechute/réfractaire et traités par trioxyde d'arsenic ont présenté des symptômes analogues à ceux d'un syndrome appelé syndrome de l'acide rétinoïque-LPA (RA-APL) ou syndrome de différenciation LPA, caractérisé par une fièvre, une dyspnée, une prise de poids, des infiltrats pulmonaires et des épanchements pleuraux ou péricardiques, avec ou sans hyperleucocytose. Ce syndrome peut être fatal. Chez les patients atteints de LPA nouvellement diagnostiquée et traités par le trioxyde d'arsenic et l'acide tout-*trans*-rétinoïque (ATRA ou trétinoïne), un syndrome de différenciation LPA a été observé chez 19% d'entre eux, dont 5 cas sévères. Dès les premiers signes évoquant ce syndrome (fièvre inexplicable, dyspnée et/ou prise de poids, signes anormaux à l'auscultation thoracique ou anomalies radiographiques), le traitement par trioxyde d'arsenic doit être temporairement interrompu et une corticothérapie à hautes doses (dexaméthasone 10 mg par voie intraveineuse, deux fois par jour) doit être immédiatement instituée, quelle que soit la numération leucocytaire, et poursuivie pendant 3 jours ou plus jusqu'à ce que les signes et symptômes se soient atténués. Un traitement diurétique concomitant est également recommandé s'il est justifié/nécessaire au vu de la clinique. Dans la majorité des cas, il n'est pas nécessaire d'arrêter définitivement l'administration de trioxyde d'arsenic pendant le traitement du syndrome de différenciation LPA. Il est possible de reprendre le traitement par trioxyde d'arsenic à une dose égale à 50% de la dose précédente pendant les 7 premiers jours dès lors que les signes et symptômes se sont résorbés. En l'absence d'aggravation de la toxicité antérieure, le trioxyde d'arsenic peut ensuite être poursuivi à la dose totale. En cas de réapparition des symptômes, le trioxyde d'arsenic doit être réduit à la dose précédente. Pour prévenir la survenue d'un syndrome de différenciation LPA pendant le traitement d'induction, de la prednisone (0,5 mg/kg de poids corporel par jour tout au long du traitement d'induction) peut être administrée du premier jour de l'administration de trioxyde d'arsenic à la fin du traitement d'induction chez les patients atteints de LPA. Il est recommandé que la chimiothérapie ne soit pas ajoutée à la corticothérapie, car il n'existe aucune expérience précédente d'administration conjointe de corticoïdes et d'une chimiothérapie durant le traitement du syndrome d'activation des leucocytes dû au trioxyde d'arsenic. L'expérience de post-commercialisation suggère qu'un syndrome similaire peut avoir lieu chez les patients atteints d'autres types de malignité. Les modes de traitement et de contrôle inhérents à ces patients doivent être tels que décrits ci-dessus.

Anomalies de l'électrocardiogramme (ECG)

Le trioxyde d'arsenic peut occasionner une prolongation de l'intervalle QT et un bloc auriculo-ventriculaire complet. La prolongation de l'intervalle QT peut aboutir à une arythmie ventriculaire de type torsade de pointes, qui peut être fatale. Tout traitement antérieur à base d'anthracyclines peut accroître le risque de prolongation de l'intervalle QT. Le risque de torsade de pointes est lié aux facteurs suivants : degré de prolongation de l'intervalle QT, administration concomitante de médicaments prolongeant l'intervalle QT (tels que les antiarythmiques de classe Ia et III (ex. : quinidine, amiodarone, sotalol, dofétilide), les antipsychotiques (ex. : thioridazine), les antidépresseurs (ex. : amitriptyline), certains macrolides (ex. : érythromycine), certains antihistaminiques (ex. : terfénadine et astémizole), certains antibiotiques de la famille des quinolones (ex. : sparfloxacine) et autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT (ex. : cisapride)),

antécédents de torsade de pointes, prolongation préexistante de l'intervalle QT, insuffisance cardiaque congestive, administration de diurétiques éliminant le potassium, amphotéricine B ou autre affection entraînant une hypokaliémie ou une hypomagnésémie. Lors des essais cliniques, en situation de rechute/maladie réfractaire, 40% des patients traités par trioxyde d'arsenic ont présenté au moins une prolongation de l'intervalle QT corrigé (QTc) supérieure à 500 ms. Une prolongation de l'intervalle QTc a été observée 1 à 5 semaines après la perfusion de trioxyde d'arsenic, avec retour à la valeur initiale au terme de la 8^e semaine suivant la perfusion de trioxyde d'arsenic. Une patiente (recevant plusieurs médicaments concomitants, dont l'amphotéricine B) a présenté un phénomène de torsade de pointes asymptomatique pendant le traitement d'induction d'une rechute de LPA par le trioxyde d'arsenic. Dans le cas de LPA nouvellement diagnostiquées, 15,6% des patients atteints ont présenté une prolongation du QTc sous traitement par le trioxyde d'arsenic en association avec la trétinoïne (voir rubrique 4.8). Chez un patient atteint d'une LPA nouvellement diagnostiquée, le traitement d'induction a été interrompu en raison d'une prolongation importante de l'intervalle QTc et d'anomalies électrolytiques le troisième jour du traitement d'induction.

Recommandations de contrôle de l'ECG et du profil électrolytique

Avant de commencer un traitement par trioxyde d'arsenic, un ECG à 12 dérivations sera pratiqué, ainsi qu'un dosage sérique des électrolytes (potassium, calcium et magnésium) et de la créatinine. Les anomalies électrolytiques préexistantes seront corrigées et, si possible, les traitements connus pour prolonger l'intervalle QT seront interrompus. Les patients présentant des facteurs de risque de prolongation de QTc ou des facteurs de risque de torsade de pointes devront faire l'objet d'une surveillance cardiaque continue (ECG). Pour QTc supérieur à 500 ms, des mesures correctives doivent être prises et QTc réévalué par des ECG en série avant d'envisager l'utilisation de trioxyde d'arsenic, l'avis d'un spécialiste pouvant également être sollicité dans la mesure du possible. Pendant le traitement par trioxyde d'arsenic, on veillera à maintenir constamment la kaliémie à plus de 4 mEq/L et la magnésémie à plus de 1,8 mg/dL. Les patients dont l'intervalle QT atteint une valeur absolue > 500 ms doivent être réévalués et une action immédiate sera entreprise pour corriger les éventuels facteurs de risque concomitants, alors qu'il faudra également évaluer les rapports bénéfices/risques de la poursuite et de l'arrêt du traitement par trioxyde d'arsenic. En cas de syncope ou d'accélération ou irrégularités du rythme cardiaque, le patient devra être hospitalisé et surveillé en continu, un dosage sérique des électrolytes sera pratiqué et le traitement par trioxyde d'arsenic sera suspendu jusqu'à ce que l'intervalle QTc repasse sous 460 ms, que les anomalies électrolytiques soient corrigées et que la syncope et les irrégularités du rythme cardiaque disparaissent. Une fois observé le retour à l'état initial, le traitement devra être repris à une dose égale à 50% de la dose quotidienne précédente. En l'absence de survenue d'une nouvelle prolongation du QTc dans les 7 jours suivant la reprise du traitement à la dose réduite, le traitement par trioxyde d'arsenic peut être réinstauré à la dose de 0,11 mg/kg de poids corporel par jour pendant une deuxième semaine. La dose quotidienne pourra repasser à 100% de la dose d'origine en l'absence de toute prolongation. Il n'existe aucune donnée concernant l'effet du trioxyde d'arsenic sur l'intervalle QTc durant la perfusion. Un ECG sera effectué deux fois par semaine, et plus fréquemment pour les patients cliniquement instables, pendant les phases d'induction et de consolidation.

Hépatotoxicité (grade 3 ou plus)

Dans les cas de LPA à risque faible ou intermédiaire nouvellement diagnostiquées, 63,2% des patients atteints ont présenté des effets hépatotoxiques de grade 3 ou 4 pendant le traitement d'induction ou de consolidation par le trioxyde d'arsenic en association avec la trétinoïne (voir rubrique 4.8). Toutefois, les effets toxiques ont disparu après l'arrêt temporaire du trioxyde d'arsenic ou de la trétinoïne, ou des deux médicaments. Le traitement par trioxyde d'arsenic doit être interrompu avant la fin programmée du traitement dès lors qu'est observée une hépatotoxicité de grade 3 ou plus sur l'échelle NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria). Dès, qu'une diminution de la bilirubine et/ou des ASAT et/ou des phosphatases alcalines supérieure à 4 fois la limite supérieure de la normale est observée, le traitement doit être repris à une dose égale à 50% de la dose précédente pendant les 7 premiers jours. Le trioxyde d'arsenic sera ensuite réinstauré à la dose totale en l'absence d'aggravation de la toxicité antérieure. La survenue d'une nouvelle hépatotoxicité impose l'arrêt définitif de trioxyde d'arsenic.

Suspension de traitement et modification de la posologie

Le traitement par trioxyde d'arsenic devra être suspendu temporairement avant le terme programmé du traitement, dès lors qu'une toxicité de grade 3 ou plus (National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria) est observée et jugée comme pouvant être liée au traitement par trioxyde d'arsenic. (Voir rubrique 4.2)

Examens biologiques

Le profil électrolytique, la glycémie, ainsi que les bilans hématologique, hépatique, rénal et de coagulation du patient doivent être surveillés au moins deux fois par semaine, et plus fréquemment pour les patients cliniquement instables, pendant la phase d'induction et au moins une fois par semaine pendant la phase de consolidation.

Insuffisance rénale

Du fait de l'absence de données dans tous les groupes de patients présentant une insuffisance rénale, il est recommandé d'utiliser le trioxyde d'arsenic avec prudence chez les patients ayant une insuffisance rénale. L'expérience chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère est insuffisante pour déterminer si une adaptation de la dose est requise.

L'utilisation de trioxyde d'arsenic chez les patients dialysés n'a pas été étudiée.

Insuffisance hépatique

Du fait de l'absence de données dans tous les groupes de patients présentant une insuffisance hépatique et compte tenu de la survenue possible d'effets hépatotoxiques pendant le traitement par trioxyde d'arsenic, il est recommandé d'utiliser le trioxyde d'arsenic avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir le paragraphe relatif à l'hépatotoxicité dans la rubrique 4.4 et voir la rubrique 4.8). L'expérience chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère est insuffisante pour déterminer si une adaptation de la dose est requise.

Sujets âgés

Il existe peu de données cliniques sur l'usage de trioxyde d'arsenic au sein de la population âgée. Une prudence particulière est requise chez ces patients.

Hyperleucocytose

Le traitement par trioxyde d'arsenic a été associé à l'apparition d'une hyperleucocytose ($\geq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$) chez certains patients atteints de LPA en rechute/réfractaire. Il n'est apparu aucune corrélation entre le nombre de globules blancs (GB) à la visite de référence et l'apparition d'une hyperleucocytose, pas plus qu'entre le nombre de GB à la visite de référence et le nombre maximum de GB. L'hyperleucocytose n'a jamais fait l'objet d'une chimiothérapie supplémentaire et a cédé spontanément à la poursuite du traitement par trioxyde d'arsenic. Le nombre des GB pendant le traitement de consolidation était inférieur par rapport à la période du traitement d'induction et était toujours inférieur à $10 \times 10^3/\mu\text{L}$, sauf chez un patient présentant un nombre de GB de $22 \times 10^3/\mu\text{L}$ pendant le traitement de consolidation. Vingt patients (50%) atteints de LPA en rechute/réfractaire ont présenté une hyperleucocytose ; cependant, chez tous ces patients, le nombre de GB était en baisse ou avait retrouvé une valeur normale au moment de la rémission médullaire et aucune chimiothérapie cytotoxique ou leucophérèse n'a été nécessaire. Parmi les patients atteints de LPA à risque faible ou intermédiaire nouvellement diagnostiquée, une hyperleucocytose est apparue pendant le traitement d'induction chez 35 des 74 patients (47%) (voir rubrique 4.8). L'hydroxycarbamide a cependant permis de prendre en charge efficacement l'ensemble des cas observés.

L'hydroxycarbamide doit être administré chez les patients atteints de LPA nouvellement diagnostiquée et chez ceux atteints de LPA en rechute/réfractaire présentant une hyperleucocytose prolongée après mise en route du traitement. L'hydroxycarbamide doit être poursuivi à une dose permettant de maintenir la numération leucocytaire à un niveau inférieur ou égal à $10 \times 10^3/\mu\text{L}$, la dose étant ensuite diminuée progressivement.

Tableau 1 Recommandation pour la mise en route de l'hydroxycarbamide

Leucocytes	Hydroxycarbamide
10 - 50 × 10 ³ /μL	500 mg quatre fois par jour
> 50 × 10 ³ /μL	1000 mg quatre fois par jour

Survenue d'un deuxième cancer primitif

La substance active de Arsenic trioxyde Mylan, le trioxyde d'arsenic, est cancérogène chez l'homme. La survenue d'un deuxième cancer primitif doit être surveillée.

Encéphalopathie

Des cas d'encéphalopathie ont été signalés lors du traitement par le trioxyde d'arsenic. Une encéphalopathie de Wernicke a été signalée, après traitement par le trioxyde d'arsenic, chez des patients présentant un déficit en vitamine B₁. Les signes et symptômes d'encéphalopathie doivent être étroitement surveillés chez les patients présentant un risque de déficit en vitamine B₁ après instauration d'un traitement par le trioxyde d'arsenic. Une récupération a été observée dans certains cas à la suite d'une supplémentation en vitamine B₁.

Excipient à effet notoire

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Il n'existe aucune étude formelle des interactions pharmacocinétiques entre le trioxyde d'arsenic et les autres médicaments.

Médicaments connus pour entraîner une prolongation de l'intervalle QT/QTc, une hypokaliémie ou une hypomagnésémie

Une prolongation de l'intervalle QT/QTc est attendue sous traitement par trioxyde d'arsenic, et des cas de torsade de pointes et de bloc auriculo-ventriculaire complet ont été décrits. Les patients qui reçoivent ou ont reçu des médicaments connus pour provoquer une hypokaliémie ou une hypomagnésémie, comme les diurétiques ou l'amphotéricine B, peuvent avoir un risque supérieur de torsade de pointes. La prudence s'impose lorsque Arsenic trioxyde Mylan est coadministré avec des médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT/QTc, comme les macrolides, l'antipsychotique thioridazine ou les médicaments connus pour provoquer une hypokaliémie ou une hypomagnésémie. Des informations complémentaires sur les agents thérapeutiques prolongeant l'intervalle QT sont mentionnées dans la rubrique 4.4.

Médicaments connus pour provoquer des effets hépatotoxiques

Compte tenu de la survenue possible d'effets hépatotoxiques pendant le traitement par trioxyde d'arsenic, la prudence s'impose lors d'associations de Arsenic trioxyde Mylan avec d'autres médicaments connus pour provoquer des effets hépatotoxiques (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Autres médicaments antileucémiques

L'influence de Arsenic trioxyde Mylan sur l'efficacité des autres antileucémiques est inconnue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et les femmes

Compte tenu du risque génotoxique lié aux arsénieux (voir rubrique 5.3), les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement par Arsenic trioxyde Mylan et pendant 6 mois après la fin du traitement.

Les hommes doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces et il doit leur être conseillé de ne pas procréer pendant le traitement par Arsenic trioxyde Mylan et pendant 3 mois après la fin du traitement.

Grossesse

Il a été démontré que le trioxyde d'arsenic possède des propriétés embryotoxiques et tératogènes dans les études effectuées chez l'animal (voir rubrique 5.3). Il n'a pas été conduit d'étude avec Arsenic trioxyde Mylan chez la femme enceinte.

Si ce produit est administré pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant la prise de ce produit, elle doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

L'arsenic est excrété dans le lait maternel. En raison du risque d'effets indésirables graves causés par Arsenic trioxyde Mylan chez les enfants allaités, l'allaitement doit être interrompu avant et pendant toute la durée d'administration du produit, et jusqu'à deux semaines après la dernière dose.

Fertilité

Aucune étude clinique ou non clinique de fertilité n'a été conduite avec Arsenic trioxyde Mylan.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Arsenic trioxyde Mylan n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Lors des essais cliniques, des effets indésirables rapportés de CTC (critères de toxicité courants) de grade 3 et 4 sont intervenus chez 37% des patients atteints de LPA en rechute/réfractaire. Les effets les plus couramment rapportés étaient les suivants : hyperglycémie, hypokaliémie, neutropénie et augmentation des taux d'alanine aminotransférase (ALT). Une hyperleucocytose a été observée chez 50% des patients atteints de LPA en rechute/réfractaire, d'après les bilans hématologiques.

Les effets indésirables sérieux étaient fréquents (1 - 10%) et attendus dans cette population atteinte de LPA en rechute/réfractaire. Les effets indésirables sérieux imputés au trioxyde d'arsenic étaient un syndrome de différenciation LPA (3), une hyperleucocytose (3), une prolongation de l'intervalle QT (4, dont 1 avec torsade de pointes), une fibrillation/un flutter auriculaire (1), une hyperglycémie (2) et différents effets indésirables sérieux à type d'hémorragies, d'infections, de douleur, de diarrhée et de nausées.

En général, les effets indésirables survenant sous traitement tendaient à diminuer avec le temps chez les patients atteints de LPA en rechute/réfractaire, peut-être suite à l'amélioration de la maladie traitée. Les patients avaient tendance à mieux tolérer le traitement de consolidation et d'entretien que le traitement d'induction. Cela provient probablement de l'effet de confusion créé autour des effets indésirables par le processus pathologique mal contrôlé, au début du traitement, ainsi que par les nombreux traitements concomitants indispensables pour maîtriser les symptômes et la morbidité.

Lors d'un essai de non-infériorité multicentrique de phase III, comparant la trétinoïne (ou acide tout-*trans*-rétinoïque (ATRA)) associée à une chimiothérapie avec la trétinoïne associée au trioxyde d'arsenic chez des patients atteints de LPA à risque faible à intermédiaire nouvellement diagnostiquée (étude APL0406 ; voir également rubrique 5.1), des effets indésirables graves comprenant hépatotoxicité, thrombocytopénie, neutropénie et prolongation du QTc ont été observés chez des patients traités par trioxyde d'arsenic.

Tableau listant les effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'étude APL0406 chez des patients de diagnostic récent ainsi qu'au cours des essais cliniques et/ou lors du suivi post commercialisation chez des patients atteints de LPA en rechute/réfractaire. Les effets indésirables sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous selon la classification MedDRA par classe de système d'organes et par fréquence

observés au cours des essais cliniques de trioxyde d'arsenic chez 52 patients réfractaires/en rechute atteints de LPA. Les fréquences des effets indésirables sont définies comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupement par fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Tableau 2

	Tous grades	Grades ≥ 3
Infections et infestations		
Herpès zoster	Fréquent	Fréquence indéterminée
Septicémie	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Pneumonie	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Neutropénie fébrile	Fréquent	Fréquent
Leucocytose	Fréquent	Fréquent
Neutropénie	Fréquent	Fréquent
Pancytopénie	Fréquent	Fréquent
Thrombocytopénie	Fréquent	Fréquent
Anémie	Fréquent	Fréquence indéterminée
Leucopénie	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Lymphopénie	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hyperglycémie	Très fréquent	Très fréquent
Hypokaliémie	Très fréquent	Très fréquent
Hypomagnésémie	Très fréquent	Fréquent
Hypernatrémie	Fréquent	Fréquent
Acidocétose	Fréquent	Fréquent
Hypermagnésémie	Fréquent	Fréquence indéterminée
Déshydratation	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Rétention hydrique	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections psychiatriques		
État confusionnel	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux		
Paresthésie	Très fréquent	Fréquent
Sensations de vertige	Très fréquent	Fréquence indéterminée
Céphalées	Très fréquent	Fréquence indéterminée
Convulsions	Fréquent	Fréquence indéterminée
Encéphalopathie, encéphalopathie de Wernicke	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections oculaires		
Vision trouble	Fréquent	Fréquence indéterminée

	Tous grades	Grades ≥ 3
Affections cardiaques		
Tachycardie	Très fréquent	Fréquent
Épanchement péricardique	Fréquent	Fréquent
Extrasystoles ventriculaires	Fréquent	Fréquence indéterminée
Insuffisance cardiaque	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Tachycardie ventriculaire	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires		
Vasculite	Fréquent	Fréquent
Hypotension	Fréquent	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Syndrome de différenciation	Très fréquent	Très fréquent
Dyspnée	Très fréquent	Fréquent
Hypoxie	Fréquent	Fréquent
Épanchement pleural	Fréquent	Fréquent
Douleur pleurale	Fréquent	Fréquent
Hémorragie alvéolaire	Fréquent	Fréquent
Pneumopathie inflammatoire	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	Très fréquent	Fréquent
Vomissements	Très fréquent	Fréquence indéterminée
Nausées	Très fréquent	Fréquence indéterminée
Douleurs abdominales	Fréquent	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Prurit	Très fréquent	Fréquence indéterminée
Éruption cutanée	Très fréquent	Fréquence indéterminée
Érythème	Fréquent	Fréquent
Œdème de la face	Fréquent	Fréquence indéterminée
Affections musculosquelettiques et systémiques		
Myalgie	Très fréquent	Fréquent
Arthralgie	Fréquent	Fréquent
Douleur osseuse	Fréquent	Fréquent
Affections du rein et des voies urinaires		
Insuffisance rénale	Fréquent	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fièvre	Très fréquent	Fréquent
Douleur	Très fréquent	Fréquent
Fatigue	Très fréquent	Fréquence indéterminée
Œdème	Très fréquent	Fréquence indéterminée
Douleur thoracique	Fréquent	Fréquent
Frissons	Fréquent	Fréquence indéterminée

	Tous grades	Grades ≥ 3
Investigations		
Augmentation de l'alanine aminotransférase	Très fréquent	Fréquent
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Très fréquent	Fréquent
Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme	Très fréquent	Fréquent
Hyperbilirubinémie	Fréquent	Fréquent
Augmentation de la créatininémie	Fréquent	Fréquence indéterminée
Prise de poids	Fréquent	Fréquence indéterminée
Augmentation de la gamma glutamyltransférase*	Fréquence indéterminée*	Fréquence indéterminée*

* Dans l'étude CALBG C9710, 2 cas d'augmentation des GGT de grade > 3 ont été rapportés parmi 200 patients ayant reçu du trioxyde d'arsenic en cycle de consolidation (cycle 1 et cycle 2) versus aucun dans le bras contrôle.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Syndrome de différenciation

Pendant le traitement par trioxyde d'arsenic, 14 des 52 patients des études sur la LPA en rechute ont présenté un ou plusieurs symptômes du syndrome de différenciation LPA, caractérisé par une fièvre, une dyspnée, une prise de poids, des infiltrats pulmonaires et des épanchements pleuraux ou péricardiques, avec ou sans hyperleucocytose (voir rubrique 4.4). Vingt-sept patients avaient une hyperleucocytose ($GB \geq 10 \times 10^3/\mu L$) pendant le traitement d'induction, dont 4 une valeur $> 100\,000/\mu L$. Le nombre de GB à la visite de référence n'était pas corrélé au développement ultérieur d'une hyperleucocytose pendant l'étude, et les nombres de GB pendant le traitement de consolidation n'étaient pas aussi élevés que pendant le traitement d'induction. Dans ces études, l'hyperleucocytose n'a fait l'objet d'aucune chimiothérapie. Les médicaments utilisés pour réduire le nombre de globules blancs aggravent souvent les toxicités associées à l'hyperleucocytose et aucune stratégie standard ne s'est révélée efficace. Un patient traité dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation est décédé d'un ictus cérébral dû à l'hyperleucocytose, après une chimiothérapie visant à réduire le nombre de GB. L'attitude conseillée est un attentisme prudent, en n'intervenant que dans certains cas particulièrement sélectionnés.

Dans les études majeures en situation de rechute, la mortalité par coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) était très fréquente ($> 10\%$), ce qui est conforme aux taux de mortalité précoce rapportés dans la littérature.

Un syndrome de différenciation a été observé chez 19% des patients atteints de LPA à risque faible à intermédiaire nouvellement diagnostiquée, dont 5 cas sévères.

Dans le cadre du suivi de pharmacovigilance réalisé après commercialisation, un syndrome de différenciation, comme le syndrome de l'acide rétinoïque, a également été rapporté lors du traitement de cancers autres que la LPA par le trioxyde d'arsenic.

Prolongation de l'intervalle QT

Le trioxyde d'arsenic peut entraîner une prolongation de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4). La prolongation de l'intervalle QT peut conduire à une arythmie ventriculaire de type torsade de pointes, qui peut être fatale. Le risque de torsade de pointes est lié à différents facteurs : degré de prolongation de l'intervalle QT, administration concomitante de médicaments prolongeant l'intervalle QT, antécédents de torsade de pointes, prolongation préexistante de l'intervalle QT, insuffisance cardiaque congestive, administration de diurétiques d'élimination potassique ou autres pathologies donnant une hypokaliémie ou une hypomagnésémie. Une patiente (recevant plusieurs médicaments concomitants, dont l'amphotéricine B) a présenté un phénomène de torsade de pointes asymptomatique pendant le traitement d'induction d'une rechute de LPA par le trioxyde d'arsenic. Elle est passée au traitement de consolidation sans autre manifestation de prolongation de l'intervalle QT.

Une prolongation de l'intervalle QTc a été observée chez 15,6% des patients atteints de LPA à risque faible à intermédiaire nouvellement diagnostiquée. Il a été mis fin au traitement d'induction chez un patient en raison d'une prolongation sévère de l'intervalle QTc et d'anomalies électrolytiques le troisième jour du traitement.

Neuropathie périphérique

La neuropathie périphérique, caractérisée par des paresthésies/dysesthésies, est un effet courant et bien connu de l'arsenic présent dans l'environnement. Seuls 2 patients atteints de LPA en rechute/réfractaire ont arrêté précocement le traitement en raison de cet effet indésirable et un a continué à recevoir du trioxyde d'arsenic dans le cadre d'un protocole ultérieur. Quarante-quatre pour cent des patients atteints de LPA en rechute/réfractaire ont présenté des symptômes pouvant être associés à une neuropathie, la plupart ont été légers à modérés et ont régressé après l'arrêt du traitement par trioxyde d'arsenic.

Hépatotoxicité (grade 3 - 4)

Chez 63,2% des patients atteints de LPA à risque faible à intermédiaire nouvellement diagnostiquée, des toxicités hépatiques de grade 3 ou 4 sont survenues pendant le traitement d'induction ou de consolidation par trioxyde d'arsenic en association avec la trétinoïne. Cependant, ces toxicités ont disparu après l'arrêt temporaire de trioxyde d'arsenic, de la trétinoïne, ou des deux (voir rubrique 4.4).

Toxicité hématologique et gastro-intestinale

Des toxicités gastro-intestinales, des neutropénies de grade 3 ou 4 et des thrombocytopénies de grade 3 ou 4 sont survenues chez des patients atteints de LPA à risque faible à intermédiaire nouvellement diagnostiquée. Elles ont toutefois été 2,2 fois moins fréquentes chez les patients traités par trioxyde d'arsenic en association avec la trétinoïne que chez ceux traités par trétinoïne et chimiothérapie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Si des symptômes suggérant une toxicité aiguë sérieuse de l'arsenic (ex. : convulsions, faiblesse musculaire et état confusionnel) viennent à apparaître, il faut interrompre immédiatement le traitement par Arsenic trioxyde Mylan et envisager l'administration de pénicillamine à une dose quotidienne inférieure ou égale à 1 g par jour. La durée du traitement par pénicillamine doit être évaluée en prenant en considération les valeurs biologiques de l'arsenic urinaire. Pour les patients ne pouvant prendre de médicament par voie orale, il est possible d'envisager l'administration de dimercaprol par voie intramusculaire, à la dose de 3 mg/kg toutes les 4 heures, jusqu'à ce que toute menace sur le pronostic vital soit dissipée. Par la suite, il est possible d'administrer de la pénicillamine à une dose quotidienne de < 1 g par jour. En présence d'une coagulopathie, l'administration du chélateur appelé succimer ou acide dimercaptosuccinique (DCI) à 10 mg/kg ou 350 mg/m² est recommandée toutes les 8 heures pendant 5 jours, puis toutes les 12 heures pendant 2 semaines. Pour les patients présentant un surdosage aigu et grave à l'arsenic, il est nécessaire d'envisager une dialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres anticancéreux, Code ATC : L01XX27

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de Arsenic trioxyde Mylan n'est pas complètement élucidé. Le trioxyde d'arsenic induit, *in vitro*, des altérations morphologiques et des fragmentations de l'acide

désoxyribonucléique (ADN) caractéristiques de l'apoptose des cellules NB4 humaines de la leucémie promyélocytaire. Le trioxyde d'arsenic provoque également la lésion ou la dégradation de la protéine de fusion PML/RAR- α .

Efficacité et sécurité cliniques

LPA nouvellement diagnostiquée ne présentant pas de risque élevé

Arsenic trioxyde Mylan a été évalué chez 77 patients atteints de LPA à risque faible à intermédiaire nouvellement diagnostiquée dans le cadre d'une étude clinique de non-infériorité de phase III, randomisée et contrôlée, comparant l'efficacité et la sécurité de trioxyde d'arsenic en association avec la trétinoïne (ou acide tout-*trans*-rétinoïque) par rapport à un traitement associant trétinoïne et chimiothérapie (par exemple, l'idarubicine et la mitoxantrone) (étude APL0406). Les patients inclus étaient atteints de LPA nouvellement diagnostiquée confirmée par la présence de la translocation t(15 ; 17) ou du gène PML-RAR α par RT-PCR (Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction) ou par un aspect micropunctué des corps nucléaires PML dans les cellules leucémiques. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients porteurs de translocations variantes comme la t(11 ; 17) (PLZF/RAR α). Étaient exclus de l'étude les patients présentant des arythmies significatives, des anomalies de l'ECG (syndrome du QT long congénital, antécédents ou présence de tachyarythmie ventriculaire ou auriculaire significative, bradycardie au repos cliniquement significative [< 50 battements/min], QTc > 450 ms lors de l'ECG pratiqué à la sélection, bloc de branche droit plus hémibloc antérieur gauche, bloc bifasciculaire) ou une neuropathie. Les patients du groupe de traitement trétinoïne + trioxyde d'arsenic ont reçu la trétinoïne à la dose de 45 mg/m²/jour et trioxyde d'arsenic par voie IV à la dose de 0,15 mg/kg/jour jusqu'à obtention d'une rémission complète (RC). Lors du traitement de consolidation, la trétinoïne a été administrée à la même dose à raison de cycles alternant 2 semaines avec traitement et 2 semaines sans traitement pour un total de 7 cycles, tandis que le trioxyde d'arsenic a été administré à la même dose 5 jours par semaine, à raison de cycles alternant 4 semaines avec traitement et 4 semaines sans traitement pour un total de 4 cycles. Les patients du groupe de traitement trétinoïne + chimiothérapie ont reçu l'idarubicine par voie IV à la dose de 12 mg/m² les jours 2, 4, 6 et 8 et la trétinoïne par voie orale à la dose de 45 mg/m²/jour jusqu'à obtention d'une RC. Lors du traitement de consolidation, les patients ont reçu l'idarubicine à la dose de 5 mg/m² les jours 1 à 4 et la trétinoïne à la dose de 45 mg/m²/jour pendant 15 jours, puis la mitoxantrone par voie IV à la dose de 10 mg/m² les jours 1 à 5 et la trétinoïne de nouveau à la dose de 45 mg/m²/jour pendant 15 jours, et enfin une administration unique d'idarubicine à la dose de 12 mg/m² et la trétinoïne à la dose de 45 mg/m²/jour pendant 15 jours. Chaque cycle de consolidation a été mis en route dès lors qu'il était constaté une récupération hématologique après le cycle précédent, celle-ci étant définie par une numération des polynucléaires neutrophiles $> 1,5 \times 10^9/L$ et une numération plaquettaire $> 100 \times 10^9/L$. Les patients du groupe de traitement trétinoïne + chimiothérapie ont également reçu un traitement d'entretien d'une durée de 2 ans au maximum, constitué de 6-mercaptopurine par voie orale à la dose de 50 mg/m²/jour, de méthotrexate par voie intramusculaire (IM) à la dose de 15 mg/m² par semaine et de trétinoïne à la dose de 45 mg/m²/jour pendant 15 jours tous les 3 mois.

Les principaux résultats obtenus en termes d'efficacité sont résumés dans le tableau 3 ci-dessous :

Tableau 3

Critère d'évaluation	Trétinoïne + trioxyde d'arsenic (n = 77) [%]	Trétinoïne + chimiothérapie (n = 79) [%]	Intervalle de confiance (IC)	Valeur de p
Survie sans événement à 2 ans (EFS, event-free survival)	97	86	IC à 95% de la différence : 2 - 22 points de pourcentage	p < 0,001 pour la non-infériorité p = 0,02 pour la supériorité de Trétinoïne + trioxyde d'arsenic
Rémission hématologique complète (RHC)	100	95		p = 0,12
Survie globale (SG) à 2 ans	99	91		p = 0,02
Survie sans rechute à 2 ans	97	90		p = 0,11
Incidence cumulée des rechutes à 2 ans	1	6		p = 0,24

LPA = leucémie promyélocytaire aiguë ; ATRA = acide tout-*trans*-rétinoïque

LPA en rechute/réfractaire

Le trioxyde d'arsenic a été étudié chez 52 patients atteints de LPA, précédemment traités par une anthracycline et un rétinoïde, dans deux essais ouverts non comparatifs, à un seul groupe. L'un était une étude monocentrique (n = 12) et l'autre une étude multicentrique effectuée dans 9 centres (n = 40). Les patients de la première étude ont reçu une dose médiane de trioxyde d'arsenic de 0,16 mg/kg/jour (limites : 0,06 à 0,20 mg/kg/jour) et ceux de l'étude multicentrique une dose fixe de 0,15 mg/kg/jour. Le trioxyde d'arsenic a été administré en perfusions intraveineuses de 1 à 2 heures jusqu'à disparition complète des cellules leucémiques de la moelle osseuse, pendant 60 jours au maximum. Les patients obtenant une rémission complète ont reçu un traitement de consolidation par trioxyde d'arsenic consistant en 25 doses supplémentaires sur une période de 5 semaines. Le traitement de consolidation a commencé 6 semaines (limites : 3 à 8 semaines) après le traitement d'induction dans l'étude monocentrique et 4 semaines (limites : 3 à 6 semaines) après le traitement d'induction dans l'étude multicentrique. Par définition, la rémission complète (RC) était caractérisée par l'absence de cellules leucémiques visibles dans la moelle osseuse et par la reconstitution d'une formule leucocytaire et plaquettaire normale dans le sang périphérique. Les patients de l'étude monocentrique avaient rechuté après 1 à 6 traitements antérieurs et 2 patients avaient rechuté après une transplantation de cellules souches. Les patients de l'étude multicentrique avaient rechuté après 1 à 4 traitements antérieurs et 5 patients avaient rechuté après une transplantation de cellules souches. L'âge médian dans l'étude monocentrique était de 33 ans (tranche d'âge : 9 à 75 ans). L'âge médian dans l'étude multicentrique était de 40 ans (tranche d'âge : 5 à 73 ans).

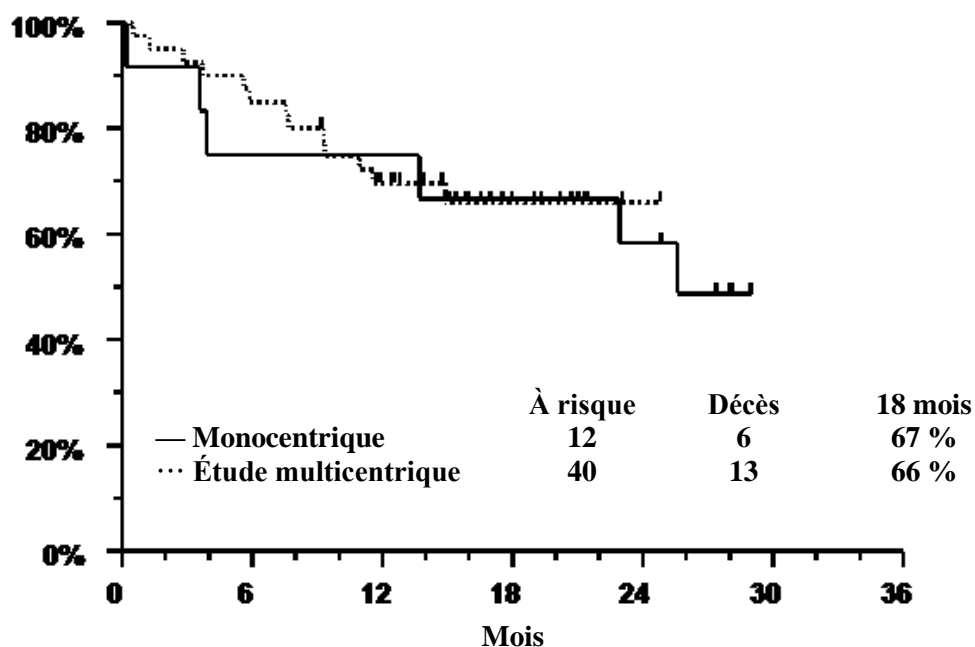
Les résultats sont résumés dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4

	Étude monocentrique N = 12	Étude multicentrique N = 40
Dose de trioxyde d'arsenic, mg/kg/jour (médiane, limites)	0,16 (0,06 - 0,20)	0,15
Rémission Complète	11 (92%)	34 (85%)
Délai de rémission médullaire (Médiane)	32 jours	35 jours
Délai de RC (Médiane)	54 jours	59 jours
Survie à 18 mois	67%	66%

L'étude monocentrique comprenait 2 enfants (< 18 ans) et tous deux ont obtenu une rémission complète (RC). L'essai multicentrique comprenait 5 enfants (< 18 ans), dont 3 ont obtenu une RC. Aucun enfant de moins de 5 ans n'a été traité.

Dans le suivi après le traitement de consolidation, 7 patients de l'étude monocentrique et 18 patients de l'étude multicentrique ont reçu un traitement d'entretien par trioxyde d'arsenic. Trois patients de l'étude monocentrique et 15 patients de l'étude multicentrique ont reçu une transplantation de cellules souches après avoir terminé le traitement par trioxyde d'arsenic. La durée médiane de la RC, selon la méthode de Kaplan-Meier, est de 14 mois pour l'étude monocentrique (elle n'a pas été atteinte pour l'étude multicentrique). À la dernière visite de contrôle, 6 patients sur 12 étaient vivants dans l'étude monocentrique, avec un suivi médian de 28 mois (limites : 25 à 29 mois). Dans l'étude multicentrique, 27 patients sur 40 étaient vivants, avec un suivi médian de 16 mois (limites : 9 à 25 mois). Les estimations de Kaplan-Meier de la survie à 18 mois pour chaque étude sont présentées ci-dessous.



Le tableau 5 ci-dessous présente la confirmation cytogénétique de la conversion à un génotype normal et la détection par RT-PCR (reverse transcriptase - polymérase chain reaction) de la conversion du facteur PML/RAR- α à la normale.

Analyse cytogénétique après le traitement par trioxyde d'arsenic

Tableau 5

	Étude pilote monocentrique N avec RC = 11	Étude multicentrique N avec RC = 34
Analyse cytogénétique classique [t(15;17)]		
Absente	8 (73%)	31 (91%)
Présente	1 (9%)	0%
Non évaluable	2 (18%)	3 (9%)
RT-PCR pour PML/RAR α		
Négative	8 (73%)	27 (79%)
Positive	3 (27%)	4 (12%)
Non évaluable	0	3 (9%)

Des réponses ont été observées dans toutes les tranches d'âge étudiées, allant de 6 à 75 ans. Les taux de réponses étaient similaires dans les deux sexes. Il n'existe aucune expérience de l'effet de trioxyde d'arsenic sur la variante de la LPA caractérisée par la présence des translocations chromosomiques t(11 ; 17) et t(5 ; 17).

Population pédiatrique

L'expérience chez l'enfant est limitée. Sur les 7 patients âgés de moins de 18 ans (entre 5 et 16 ans) et traités avec du trioxyde d'arsenic à la dose recommandée de 0,15 mg/kg/jour, 5 patients ont obtenu une rémission complète (voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La forme inorganique, lyophilisée du trioxyde d'arsenic, mise en solution, forme immédiatement le produit d'hydrolyse : l'acide arsénieux (As^{III}). As^{III} est la forme pharmacologiquement active du trioxyde d'arsenic.

Distribution

Le volume de distribution (V_d) d' As^{III} est élevé ($> 400 \text{ L}$) indiquant une distribution significative dans les tissus, avec une liaison négligeable aux protéines. V_d est aussi dépendant du poids, augmentant avec l'augmentation du poids corporel. L'arsenic total s'accumule principalement dans le foie, le rein et le cœur, et dans une moindre mesure, dans le poumon, les cheveux et les ongles.

Biotransformation

Le métabolisme du trioxyde d'arsenic implique l'oxydation de l'acide arsénieux (As^{III}), la forme active du trioxyde d'arsenic, en acide arsénique (As^{V}) ainsi que la méthylation oxydative en acide monométhylarsonique (MMA^{V}) et en acide diméthylarsinique (DMA^{V}) par des méthyltransférases, essentiellement dans le foie. Les métabolites pentavalents, MMA^{V} et DMA^{V} , sont lents à apparaître dans le plasma (environ 10 - 24 heures après la première administration de trioxyde d'arsenic), mais du fait de leur demi-vie longue, ils s'accumulent plus après des administrations multiples que l' As^{III} . L'étendue de l'accumulation de ces métabolites dépend du régime posologique. L'accumulation suivant des administrations multiples est approximativement de 1,4 à 8 fois supérieure à celle suivant l'administration d'une dose unique. As^{V} est présent uniquement dans le plasma à des niveaux relativement faibles.

Dans des études enzymatiques menées *in vitro* sur microsomes hépatiques humains, il a été démontré que le trioxyde d'arsenic ne possédait pas d'activité inhibitrice sur les substrats des enzymes principales des cytochromes P450 tels que 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Les substances substrats de ces enzymes P450 ne sont pas censées induire une interaction avec l'arsenic trioxyde Mylan.

Élimination

Environ 15% de la dose administrée de Arsenic trioxyde Mylan est excrétée dans les urines en As^{III} inchangé. Les métabolites méthylés de l'As^{III} (MMA^V, DMA^V) sont principalement excrétés dans les urines. La concentration plasmatique de l'As^{III} décline de manière biphasique à partir de la concentration du pic plasmatique avec une demi-vie moyenne d'élimination terminale de 10 à 14 heures. La clairance totale de l'As^{III} pour un intervalle de dose unique de 7 - 32 mg (administrée à 0,15 mg/kg) est de 49 L/h et la clairance rénale est de 9 L/h. La clairance n'est pas dépendante du poids du sujet ni de la dose administrée pour l'intervalle de dose étudié. Les demi-vies moyennes d'élimination terminale estimées des métabolites MMA^V et DMA^V sont respectivement de 32 heures et de 70 heures.

Insuffisance rénale

La clairance plasmatique de l'As^{III} n'a pas été altérée chez les patients présentant une insuffisance rénale faible (clairance de la créatinine de 50 - 80 mL/min) ou une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 - 49 mL/min). La clairance plasmatique de l'As^{III} chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) était 40% inférieure à celle de patients ayant une fonction rénale normale (voir rubrique 4.4).

L'exposition systématique au MMA^V et au DMA^V tend à être plus importante chez les patients ayant une insuffisance rénale ; la conséquence clinique en est inconnue mais aucune augmentation de la toxicité n'a été notée

Insuffisance hépatique

Des données pharmacocinétiques chez des patients ayant une insuffisance hépatique faible à modérée avec un carcinome hépatocellulaire indiquent que l'As^{III} ou l'As^V ne s'accumulent pas lorsque les perfusions sont bihebdomadaires. Sur la base des ASC doses-normalisées (par mg de dose), l'altération de la fonction hépatique ne semble pas augmenter l'exposition systémique de l'As^{III}, As^V, MMA^V ou DMA^V.

Linéarité/non-linéarité

Dans l'intervalle de dose unique totale de 7 à 32 mg (administrée à 0,15 mg/kg), l'exposition systémique (ASC) apparaît linéaire. La décroissance à partir de la concentration du pic plasmatique d'As^{III} intervient de manière biphasique et est caractérisée par une phase initiale de distribution rapide suivie d'une phase terminale d'élimination lente. Après administration de 0,15 mg/kg à une fréquence journalière (n = 6) ou bihebdomadaire (n = 3), l'accumulation d'As^{III} a été approximativement doublée par rapport à celle observée en administration unique. Cette accumulation était légèrement supérieure à ce qui était attendu sur la base des résultats en dose unique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études limitées chez l'animal de toxicité sur la reproduction avec le trioxyde d'arsenic indiquent des propriétés embryotoxiques et tératogènes (anomalies du tube neural, anophtalmie et microophtalmie) en cas d'administration de 1 à 10 fois la dose clinique recommandée (mg/m²). Il n'a pas été conduit d'études de fertilité avec Arsenic trioxyde Mylan. Les arsénieux induisent des aberrations chromosomiques et des transformations morphologiques dans des cellules de mammifères *in vitro* et *in vivo*. Il n'a pas été conduit d'études formelles de potentiel carcinogène avec le trioxyde d'arsenic. Cependant, le trioxyde d'arsenic et d'autres arsénieux inorganiques sont reconnus comme cancérogènes chez l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxyde de sodium
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

4 ans

Après première ouverture

Le produit doit être utilisé immédiatement.

Après dilution

La durée de stabilité physicochimique démontrée à l'utilisation est de 30 jours à 15 °C – 25 °C et 30 jours à 2 °C - 8 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne dépasseraient normalement pas 24 heures entre 2 et 8 °C, à moins que la dilution se soit déroulée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de verre transparent de type I avec bouchon en bromobutyle et capsule en aluminium contenant 10 mL de solution à diluer. Chaque boîte contient 1 ou 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation de Arsenic trioxyde Mylan

Une technique aseptique doit être strictement observée durant la manipulation de Arsenic trioxyde Mylan car il ne contient aucun conservateur.

Arsenic trioxyde Mylan doit être dilué dans 100 à 250 mL de solution injectable de sérum glucosé à 50 mg/mL (5%), ou de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%), immédiatement après ouverture du flacon.

Il ne doit pas être mélangé avec ou administré en même temps et dans la même sonde intraveineuse que d'autres médicaments.

La solution diluée doit être limpide et incolore. L'absence de particules et de décoloration doit être contrôlée visuellement dans toute solution parentérale avant administration. Ne pas utiliser la préparation en cas de présence de particules étrangères.

Procédure correcte d'élimination

Arsenic trioxyde Mylan est à usage unique et toute fraction inutilisée de chaque flacon doit être jetée en respectant les mesures de sécurité. Ne conserver aucune fraction inutilisée pour l'administrer ultérieurement.

Tout médicament non utilisé, tout élément entrant en contact avec le produit ou tout déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1427/001
EU/1/20/1427/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 1 avril 2020
Date du dernier renouvellement : 14 novembre 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

SVUS Pharma a.s.
Smetanovo Nábřeží 1238/20A
500 02 Hradec Králové
Tchéquie

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON D'EMBALLAGE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Arsenic trioxyde Mylan 1 mg/mL solution à diluer pour perfusion
trioxyde d'arsenic

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque mL contient 1 mg de trioxyde d'arsenic.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion.

1 flacon
10 flacons

10 mg/10 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après dilution
Usage unique.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique : manipuler avec précaution.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Lire la notice pour la durée de conservation du produit dilué.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1427/001 1 flacon
EU/1/20/1427/002 10 flacons

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Arsenic trioxyde Mylan 1 mg/mL solution à diluer stérile
trioxyde d'arsenic
Voie IV après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 mg/10 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Arsenic trioxyde Mylan 1 mg/mL solution à diluer pour perfusion trioxyde d'arsenic

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Arsenic trioxyde Mylan et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Arsenic trioxyde Mylan
3. Comment utiliser Arsenic trioxyde Mylan
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Arsenic trioxyde Mylan
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Arsenic trioxyde Mylan et dans quels cas est-il utilisé

Arsenic trioxyde Mylan est utilisé chez les patients adultes atteints de leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) à risque faible ou intermédiaire nouvellement diagnostiquée et chez les patients adultes n'ayant pas répondu au traitement par d'autres agents thérapeutiques. La LPA est une forme unique de leucémie myéloïde, une maladie caractérisée par des anomalies des globules blancs, ainsi que par des ecchymoses et des saignements anormaux.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Arsenic trioxyde Mylan

Arsenic trioxyde Mylan doit être administré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des leucémies aiguës.

Ne prenez jamais Arsenic trioxyde Mylan

Si vous êtes allergique au trioxyde d'arsenic ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Si vous vous trouvez dans l'une des situations suivantes, adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Arsenic trioxyde Mylan :

- atteinte de la fonction rénale
- problèmes hépatiques

Votre médecin prendra les précautions suivantes :

- Des analyses seront réalisées pour être sûr que vous avez suffisamment de potassium, de magnésium, de calcium et de créatinine dans votre sang avant l'administration de la première dose de Arsenic trioxyde Mylan.
- Vous devrez réaliser un enregistrement de la stimulation électrique du cœur (électrocardiogramme ECG) avant l'administration de la première dose.
- Des examens sanguins (potassium, magnésium, calcium et fonction hépatique) devront être renouvelés pendant le traitement par Arsenic trioxyde Mylan.
- Vous devrez également passer un électrocardiogramme deux fois par semaine.

- Si vous présentez un risque d'apparition d'un certain type d'anomalie du rythme cardiaque (ex. : torsade de pointes ou prolongation de QTc), vous ferez l'objet d'une surveillance cardiaque continue.
- Votre médecin surveillera votre santé pendant et après le traitement, car le trioxyde d'arsenic, substance active de Arsenic trioxyde Mylan, est susceptible de provoquer d'autres cancers. Les situations et symptômes nouveaux et exceptionnels qui se présenteraient doivent être signalés à votre médecin lors des consultations.
- Un suivi de vos fonctions cognitives et de votre mobilité sera assuré si vous présentez un risque de déficit en vitamine B₁.

Enfants et adolescents

Arsenic trioxyde Mylan n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Arsenic trioxyde Mylan

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

En particulier, informez votre médecin

- si vous prenez des médicaments susceptibles de modifier vos battements de cœur, notamment :
 - certains types d'antiarythmiques (médicaments utilisés afin de corriger les irrégularités du rythme cardiaque, ex. : quinidine, amiodarone, sotalol, dofétilide)
 - les médicaments utilisés dans le traitement de la psychose (perte de contact avec la réalité, ex. : thioridazine)
 - les médicaments utilisés dans le traitement de la dépression (ex. : amitriptyline)
 - certains médicaments utilisés dans le traitement des infections bactériennes (ex. : érythromycine et sparfloxacine)
 - certains médicaments utilisés dans le traitement des allergies comme le rhume des foins, appelés antihistaminiques (ex. : terfénadine et astémizole)
 - tout médicament pouvant provoquer une baisse du taux de magnésium ou de potassium dans le sang (ex. : amphotéricine B)
 - cisapride (médicament utilisé afin de soulager certains problèmes d'estomac).

L'effet de ces médicaments sur vos battements de cœur peut être aggravé par Arsenic trioxyde Mylan. Assurez-vous de bien mentionner à votre médecin tous les médicaments que vous prenez.

- si vous prenez ou avez récemment pris un médicament susceptible d'avoir des effets sur le foie. En cas de doute, montrez le flacon ou la boîte à votre médecin.

Arsenic trioxyde Mylan avec des aliments et des boissons

Le traitement par Arsenic trioxyde Mylan n'implique aucune restriction sur les aliments et les boissons.

Grossesse

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Arsenic trioxyde Mylan peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est pris pendant la grossesse.

Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser un mode de contraception efficace pendant le traitement par Arsenic trioxyde Mylan et pendant 6 mois après la fin du traitement.

Si vous êtes enceinte ou devenez enceinte pendant le traitement par Arsenic trioxyde Mylan, demandez conseil à votre médecin.

Les hommes doivent également utiliser une contraception efficace et il doit leur être conseillé de ne pas procréer pendant le traitement par Arsenic trioxyde Mylan et pendant 3 mois après la fin du traitement.

Allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament. L'arsenic contenu dans Arsenic trioxyde Mylan est excrété dans le lait des patientes traitées. Arsenic trioxyde Mylan pouvant nuire aux enfants allaités, il convient de ne pas allaiter pendant le traitement et jusqu'à deux semaines après la dernière dose de Arsenic trioxyde Mylan.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il n'est attendu aucun effet ou seulement un effet négligeable de Arsenic trioxyde Mylan sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Si vous ressentez une gêne ou une sensation de malaise après une perfusion de Arsenic trioxyde Mylan, vous devez attendre que les symptômes aient disparu avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

Arsenic trioxyde Mylan contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Arsenic trioxyde Mylan

Durée et fréquence du traitement

Patients atteints de leucémie promyélocytaire aiguë nouvellement diagnostiquée

Votre médecin vous administrera Arsenic trioxyde Mylan une fois par jour en perfusion. Lors de votre premier cycle thérapeutique, vous pourrez être traité chaque jour jusqu'à 60 jours au plus ou jusqu'à ce que votre médecin juge que votre maladie s'est améliorée. Si votre maladie répond au traitement par Arsenic trioxyde Mylan, vous recevrez 4 cycles thérapeutiques supplémentaires. Chaque cycle est constitué de 20 doses réparties sur 5 jours par semaine (suivis de 2 jours d'interruption) pendant 4 semaines suivis de 4 semaines d'interruption. Votre médecin décidera de la durée exacte de la poursuite du traitement par Arsenic trioxyde Mylan.

Patients atteints de leucémie promyélocytaire aiguë n'ayant pas répondu aux autres traitements

Votre médecin vous administrera Arsenic trioxyde Mylan une fois par jour en perfusion. Lors de votre premier cycle thérapeutique, vous pourrez être traité chaque jour jusqu'à 50 jours au maximum ou jusqu'à ce que votre médecin juge que votre maladie s'est améliorée. Si votre maladie répond au traitement par Arsenic trioxyde Mylan, vous recevrez un second cycle de 25 doses réparties sur 5 jours par semaine (suivi de 2 jours d'interruption) pendant 5 semaines. Votre médecin décidera de la durée exacte de la poursuite du traitement par Arsenic trioxyde Mylan.

Mode et voie d'administration

Arsenic trioxyde Mylan doit être dilué dans une solution contenant du glucose ou une solution contenant du chlorure de sodium.

Arsenic trioxyde Mylan est administré par votre médecin ou votre infirmier/ère. Il est administré au compte goutte (perfusion) en intraveineuse de 1 à 2 heures, mais la perfusion peut durer plus longtemps en cas d'apparition d'effets indésirables tels que bouffées congestives et vertiges.

Arsenic trioxyde Mylan ne doit pas être mélangé avec ou administré par le même tube de perfusion que d'autres médicaments.

Si votre médecin ou infirmier/ère vous a administré plus de Arsenic trioxyde Mylan qu'il/elle n'aurait dû

Vous pourriez ressentir les effets suivants : convulsions, faiblesse musculaire et confusion. Dans ce cas, le traitement par Arsenic trioxyde Mylan doit être immédiatement interrompu et votre médecin vous donnera un traitement contre le surdosage d'arsenic.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Appelez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous remarquez les effets indésirables suivants qui peuvent être le signe d'une grave affection appelée « syndrome de différenciation », potentiellement fatale :

- difficulté à respirer
- quinte de toux
- douleur dans la poitrine
- fièvre

Appelez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous remarquez un ou plusieurs des effets indésirables suivants, qui peuvent être le signe d'une réaction allergique :

- difficulté à respirer
- fièvre
- prise de poids subite
- rétention d'eau
- perte de conscience
- palpitations (battements cardiaques violents que vous ressentez dans la poitrine)

Pendant le traitement par Arsenic trioxyde Mylan, il est possible que vous présentiez l'une des réactions suivantes :

Très fréquent (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10) :

- fatigue (épuisement), douleur, fièvre, maux de tête
- nausées, vomissements, diarrhées
- étourdissements, douleurs musculaires, engourdissement ou fourmillement
- éruption cutanée ou démangeaisons, augmentation du taux de sucre dans le sang, œdème (gonflement dû à un excès de fluide)
- essoufflement, battements cardiaques accélérés, tracé anormal à l'ECG
- diminution du potassium ou du magnésium dans le sang, tests anormaux de la fonction hépatique dont excès de bilirubine ou de gamma glutamyltransférase dans le sang

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- diminution du nombre de cellules sanguines (plaquettes, globules rouges et/ou blancs), augmentation du nombre de globules blancs
- frissons, prise de poids
- fièvre due à une infection et à des niveaux bas de globules blancs, zona
- douleur dans la poitrine, saignement dans le poumon, hypoxie (niveau d'oxygène bas), accumulation de liquide autour du cœur ou du poumon, pression sanguine basse, rythme cardiaque anormal
- convulsion, douleur articulaire ou osseuse, inflammation des vaisseaux sanguins
- augmentation du sodium ou du magnésium, cétones dans le sang et les urines (acidocétose), tests anormaux de la fonction rénale, insuffisance rénale
- maux d'estomac ou douleurs abdominales
- rougeur de la peau, visage gonflé, vision floue

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- infection pulmonaire, infection dans le sang
- inflammation des poumons qui peut entraîner une douleur dans la poitrine et une difficulté à respirer, insuffisance cardiaque
- déshydratation, confusion
- maladie cérébrale (encéphalopathie, encéphalopathie de Wernicke) associée à diverses manifestations, notamment des difficultés à utiliser ses bras et ses jambes, des troubles de l'élocution et une confusion

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Arsenic trioxyde Mylan

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et l'emballage.

Ne pas congeler.

Après dilution, si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de votre médecin et ne dépasseraient normalement pas 24 heures entre 2 et 8 °C, à moins que la dilution se soit déroulée dans un environnement stérile.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez la présence de particules étrangères ou si la solution est décolorée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Arsenic trioxyde Mylan

- La substance active est le trioxyde d'arsenic. Chaque mL de solution à diluer contient 1 mg de trioxyde d'arsenic. Chaque flacon de 10 mL contient 10 mg de trioxyde d'arsenic.
- Les autres composants sont l'hydroxyde de sodium, l'acide chlorhydrique et l'eau pour préparations injectables. Voir rubrique 2 « Arsenic trioxyde Mylan contient du sodium ».

Comment se présente Arsenic trioxyde Mylan et contenu de l'emballage extérieur

Arsenic trioxyde Mylan est une solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile). Arsenic trioxyde Mylan est fourni dans des flacons de verre sous forme de solution concentrée, limpide, incolore, aqueuse. Chaque boîte contient 1 ou 10 flacons de verre à usage unique.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irlande

Fabricant

SVUS Pharma a.s.
Smetanovo Nábřeží 1238/20A
500 02 Hradec Králové
Tchéquie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft.
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: + 49- 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

France

Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatrix Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatrix d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB
Tel: +46 (0) 8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé

UNE TECHNIQUE ASEPTIQUE DOIT ÊTRE STRICTEMENT OBSERVÉE DURANT LA MANIPULATION DE Arsenic trioxyde Mylan CAR IL NE CONTIENT AUCUN CONSERVATEUR.

Dilution de Arsenic trioxyde Mylan

Arsenic trioxyde Mylan doit être dilué avant administration.

Le personnel doit être formé à manipuler et à diluer le trioxyde d'arsenic et doit porter des vêtements de protection appropriés.

Dilution : Insérer soigneusement l'aiguille de la seringue dans le flacon et aspirer tout le contenu. Arsenic trioxyde Mylan doit ensuite être immédiatement dilué dans 100 à 250 mL d'une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5%) ou d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%).

Arsenic trioxyde Mylan est à un usage unique. Toute fraction inutilisée de chaque flacon doit être jetée en respectant les mesures de sécurité. Ne conserver aucune fraction inutilisée pour l'administrer ultérieurement.

Utilisation de Arsenic trioxyde Mylan

Il ne doit pas être mélangé avec ou administré en même temps et dans la même sonde intraveineuse que d'autres médicaments.

Arsenic trioxyde Mylan doit être administré en perfusion intraveineuse lente de 1 à 2 heures. La durée de la perfusion peut être portée à 4 heures en cas de réactions vasomotrices. Il n'est pas nécessaire de mettre en place un cathéter veineux central.

La solution diluée doit être limpide et incolore. L'absence de particules et de décoloration doit être contrôlée visuellement dans toute solution parentérale avant administration. Ne pas utiliser la préparation en cas de présence de particules étrangères.

Après dilution des solutions intraveineuses, Arsenic trioxyde Mylan est chimiquement et physiquement stable pendant 30 jours, entre 15 et 25 °C, et 30 jours conservé au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne dépasseraient normalement pas 24 heures entre 2 et 8 °C, à moins que la dilution se soit déroulée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Procédure correcte d'élimination

Tout produit non utilisé, tout élément entrant en contact avec le produit ou tout déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.