

## **ANNEXE 1**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TRISENOX 1 mg/mL solution à diluer pour perfusion

TRISENOX 2 mg/mL solution à diluer pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

TRISENOX 1 mg/mL solution à diluer pour perfusion

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

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

TRISENOX 2 mg/mL solution à diluer pour perfusion

Chaque mL de solution à diluer contient 2 mg de trioxyde d'arsenic.

Chaque flacon de 6 mL contient 12 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, limpide, incolore.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

TRISENOX 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

TRISENOX 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*

TRISENOX 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*

TRISENOX 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*

TRISENOX 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. TRISENOX doit être administré par voie intraveineuse à la dose de 0,15 mg/kg/jour, 25 fois, réparties à raison de 5 jours par semaine, suivis par 2 jours d'interruption, et ce pendant 5 semaines.

#### *Suspension, modification et réinitiation de traitement*

Le traitement par TRISENOX 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 TRISENOX. Les patients présentant de telles réactions considérées comme liées à TRISENOX 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 TRISENOX, il est recommandé d'utiliser TRISENOX 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 TRISENOX avec prudence chez les patients ayant une insuffisance rénale.

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de TRISENOX 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*

TRISENOX doit être administré en perfusion intraveineuse de 1 à 2 heures. La durée de la perfusion peut être portée à 4 heures en cas de réactions vasomotrices. Aucun cathéter veineux central n'est nécessaire. 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 la 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 inexpliquée, dyspnée et/ou prise de poids, signes anormaux à l'auscultation thoracique ou anomalies radiographiques), le traitement par TRISENOX 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 TRISENOX pendant le traitement du syndrome de différenciation LPA. Il est possible de reprendre le traitement par TRISENOX 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, TRISENOX peut ensuite être poursuivi à la dose totale. En cas de réapparition des symptômes, TRISENOX 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 TRISENOX 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 à TRISENOX. L'expérience de post-commercialisation sous-tend 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. :

terfenadine 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 TRISENOX ont présenté au moins une prolongation de l'intervalle QT corrigé (QTc) supérieure à 500 msec. Une prolongation de l'intervalle QTc a été observée 1 à 5 semaines après la perfusion de TRISENOX, avec retour à la valeur initiale au terme de la 8<sup>ème</sup> semaine suivant la perfusion de TRISENOX. 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 TRISENOX, 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 msec, des mesures correctives doivent être prises et QTc réévalué par des ECG en série avant d'envisager l'utilisation de TRISENOX, l'avis d'un spécialiste pouvant également être sollicité dans la mesure du possible. Pendant le traitement par TRISENOX, 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 msec 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 TRISENOX. 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 TRISENOX sera suspendu jusqu'à ce que l'intervalle QTc repasse sous 460 msec, 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 TRISENOX 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 TRISENOX 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. TRISENOX 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 TRISENOX.

### Suspension de traitement et modification de la posologie

Le traitement par TRISENOX devra être temporairement interrompu avant le terme programmé du traitement, dès lors qu'une toxicité de grade 3 ou plus (National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria) sera observée et jugée comme pouvant être liée au traitement par TRISENOX (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 TRISENOX 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 TRISENOX 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 TRISENOX 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 TRISENOX 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 TRISENOX. 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 – $50 \times 10^3/\mu\text{L}$	500 mg quatre fois par jour

> 50 x 10 <sup>3</sup> /μL	1 000 mg quatre fois par jour
----------------------------	-------------------------------

#### Survenue d'un deuxième cancer primitif

La substance active de TRISENOX, 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 doit 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 complémentation en vitamine B1.

#### Excipient à effet notoire

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, 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 TRISENOX 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 TRISENOX 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 TRISENOX avec d'autres médicaments connus pour provoquer des effets hépatotoxiques (voir rubriques 4.4 et 4.8).

#### Autres médicaments antileucémiques

L'influence de TRISENOX 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 TRISENOX 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 TRISENOX 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 TRISENOX 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 TRISENOX chez les nourrissons et 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 TRISENOX.

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

TRISENOX 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 événements 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 confondant créé autour des événements 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 TRISENOX 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 $\geq 3$
<b>Infections et infestations</b>		
Herpès zoster	Fréquent	Fréquence indéterminée
Septicémie	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Pneumonie	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		
Neutropénie fébrile	Fréquent	Fréquent
Hyperleucocytose	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
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
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
<b>Affections psychiatriques</b>		
État confusionnel	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
<b>Affections du système nerveux</b>		
Paresthésie	Très fréquent	Fréquent
Vertiges	Très fréquent	Fréquence indéterminée
Céphalées	Très fréquent	Fréquence indéterminée
Convulsions	Fréquent	Fréquence indéterminée
Encéphalopathie, encéphalopathie de Wernicke	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
<b>Affections oculaires</b>		
Vision floue	Fréquent	Fréquence indéterminée
<b>Affections cardiaques</b>		
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
<b>Affections vasculaires</b>		
Vascularites	Fréquent	Fréquent
Hypotension	Fréquent	Fréquence indéterminée
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
Syndrome de différenciation	Très fréquent	Très fréquent
Dyspnée	Très fréquent	Fréquent
Hypoxie	Fréquent	Fréquent
Épanchement pleural	Fréquent	Fréquent
Douleur pleurétique	Fréquent	Fréquent
Hémorragie alvéolaire	Fréquent	Fréquent

	<b>Tous grades</b>	<b>Grades ≥ 3</b>
Pneumopathie	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Diarrhées	Très fréquent	Fréquent
Vomissements	Très fréquent	Fréquence indéterminée
Nausées	Très fréquent	Fréquence indéterminée
Douleurs abdominales	Fréquent	Fréquent
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Prurit	Très fréquent	Fréquence indéterminée
Rougeurs	Très fréquent	Fréquence indéterminée
Érythème	Fréquent	Fréquent
Œdème facial	Fréquent	Fréquence indéterminée
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		
Myalgie	Très fréquent	Fréquent
Arthralgie	Fréquent	Fréquent
Douleur osseuse	Fréquent	Fréquent
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		
Insuffisance rénale	Fréquent	Fréquence indéterminée
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Pyrexie	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
<b>Investigations</b>		
Augmentation de l'alanine aminotransférase	Très fréquent	Fréquent
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Très fréquent	Fréquent
ECG : Prolongation de l'intervalle QT	Très fréquent	Fréquent
Hyperbilirubinémie	Fréquent	Fréquent
Augmentation de la créatinine sanguine	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 TRISENOX 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 TRISENOX, 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 TRISENOX.

#### Prolongation de l'intervalle QT

Le trioxyde d'arsenic est susceptible d'entraîner une prolongation de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4), laquelle peut conduire à une arythmie ventriculaire du 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 événement indésirable et un a continué à recevoir TRISENOX 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 TRISENOX.

#### 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 TRISENOX en association avec la trétinoïne. Cependant, ces toxicités ont disparu après l'arrêt temporaire de TRISENOX, 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 TRISENOX 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) venaient à apparaître, il faut interrompre immédiatement le traitement par TRISENOX et envisager l'administration de pénicillamine à une dose quotidienne inférieure ou égale à 1 gramme par jour. La durée du traitement par pénicillamine doit être évaluée en prenant en considération les valeurs du laboratoire 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  $\leq 1$  gramme par jour. En présence d'une coagulopathie, l'administration du chélateur appelé succimer ou acide dimercaptosuccinique (DCI) à 10 mg/kg ou 350 mg/m<sup>2</sup> 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 TRISENOX 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- $\alpha$ .

#### Efficacité et sécurité cliniques

##### LPA nouvellement diagnostiquée ne présentant pas de risque élevé

TRISENOX 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 TRISENOX 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 $\alpha$  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 $\alpha$ ). 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 + TRISENOX ont reçu la trétinoïne à la dose de 45 mg/m<sup>2</sup>/jour et TRISENOX 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 TRISENOX 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/m<sup>2</sup> en jours 2, 4, 6 et 8 et la trétinoïne par voie orale à la dose de 45 mg/m<sup>2</sup>/jour jusqu'à obtention d'une RC. Lors du traitement de consolidation, les patients ont reçu l'idarubicine à la dose de 5 mg/m<sup>2</sup> en jours 1 à 4 et la trétinoïne à la dose de 45 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 15 jours, puis la mitoxantrone par voie IV à la dose de 10 mg/m<sup>2</sup> en jours 1 à 5 et la trétinoïne de nouveau à la dose de 45 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 15 jours, et enfin une administration unique d'idarubicine à la dose de 12 mg/m<sup>2</sup> et la trétinoïne à la dose de 45 mg/m<sup>2</sup>/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 > 1,5×10<sup>9</sup>/L et une numération plaquettaire > 100×10<sup>9</sup>/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/m<sup>2</sup>/jour, de méthotrexate par voie intramusculaire (IM) à la dose de 15 mg/m<sup>2</sup> par semaine et de trétinoïne à la dose de 45 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 15 jours tous les 3 mois.

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

Table 3

Critère d'évaluation	Trétinoïne + TRISENOX (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 l'association trétinoïne + TRISENOX
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 en rechute/réfractaire

TRISENOX 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 TRISENOX 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. TRISENOX 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 TRISENOX 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 des patients était de 33 ans (limites : 9 à 75 ans) dans l'étude monocentrique et de 40 ans (limites : 5 à 73 ans) dans l'étude multicentrique.

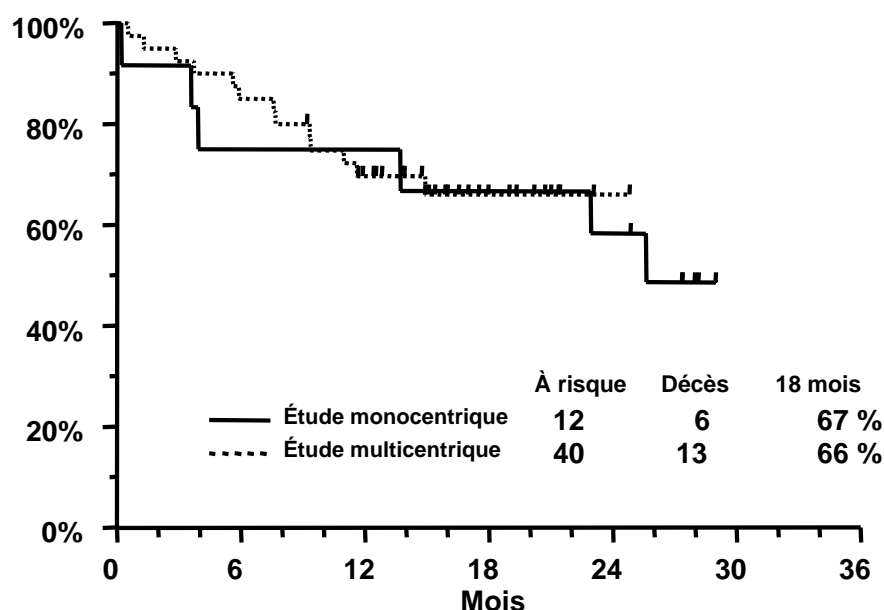
Les résultats sont résumés dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4

	<b>Étude monocentrique</b> <b>N = 12</b>	<b>Étude multicentrique</b> <b>N = 40</b>
Dose de TRISENOX, mg/kg/jour (Médiane, limites)	0,16 (0,06 – 0,20)	0,15
Rémission Complète	11 (92 %)	34 (85 %)
<b>Délai de rémission médullaire (Médiane)</b>	32 jours	35 jours
<b>Délai de RC (Médiane)</b>	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 TRISENOX. 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 TRISENOX. 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 - polymerase chain reaction*) de la conversion du facteur PML/RAR- $\alpha$  à la normale.

#### Analyse cytogénétique après traitement par TRISENOX

Tableau 5

	Étude pilote monocentrique N avec RC = 11	Étude multicentrique N avec RC = 34
Cytogénétique classique [t(15;17)]		
<b>Absente</b>	8 (73 %)	31 (91 %)
<b>Présente</b>	1 (9 %)	0 %
<b>Non évaluable</b>	2 (18 %)	3 (9 %)
RT-PCR pour PML/RAR $\alpha$		
<b>Négative</b>	8 (73 %)	27 (79 %)
<b>Positive</b>	3 (27 %)	4 (12 %)
<b>Non évaluable</b>	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 TRISENOX 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 TRISENOX 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 ( $\text{As}^{\text{III}}$ ).  $\text{As}^{\text{III}}$  est la forme pharmacologiquement active du trioxyde d'arsenic.

#### Distribution

Le volume de distribution ( $V_d$ ) d' $\text{As}^{\text{III}}$  est élevé (> 400 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 ( $\text{As}^{\text{III}}$ ), la forme active du trioxyde d'arsenic, en acide arsénique ( $\text{As}^{\text{V}}$ ) ainsi que la méthylation oxydative en acide monométhylarsinique ( $\text{MMA}^{\text{V}}$ ) et en acide diméthylarsinique ( $\text{DMA}^{\text{V}}$ ) par des méthyltransférases, essentiellement dans le foie. Les métabolites pentavalents,  $\text{MMA}^{\text{V}}$  et  $\text{DMA}^{\text{V}}$ , 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 à des doses multiples que l' $\text{As}^{\text{III}}$ . L'étendue de l'accumulation de ces métabolites dépend du régime posologique. L'accumulation suivant une administration de dose multiple est approximativement de 1,4 à 8 fois supérieure à celle suivant une administration en dose unique.  $\text{As}^{\text{V}}$  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 principaux de 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 le TRISENOX.

#### Élimination

Environ 15 % de la dose administrée de TRISENOX est excrétée dans les urines en  $\text{As}^{\text{III}}$  inchangé. Les métabolites méthylés de l' $\text{As}^{\text{III}}$  ( $\text{MMA}^{\text{V}}$ ,  $\text{DMA}^{\text{V}}$ ) sont principalement excrétés dans les urines. La concentration plasmatique de l' $\text{As}^{\text{III}}$  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' $\text{As}^{\text{III}}$  pour un intervalle de dose unique de 7-32 mg (administrée à 0,15 mg/kg) est de 49 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  $\text{MMA}^{\text{V}}$  et  $\text{DMA}^{\text{V}}$  sont respectivement de 32 heures et de 70 heures.

#### Insuffisance rénale

La clairance plasmatique de l' $\text{As}^{\text{III}}$  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' $\text{As}^{\text{III}}$  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  $\text{MMA}^{\text{V}}$  et au  $\text{DMA}^{\text{V}}$  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' $\text{As}^{\text{III}}$  ou l' $\text{As}^{\text{V}}$  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' $\text{As}^{\text{III}}$ ,  $\text{As}^{\text{V}}$ ,  $\text{MMA}^{\text{V}}$  ou  $\text{DMA}^{\text{V}}$ .

#### 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<sup>III</sup> 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<sup>III</sup> 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 microphtalmie) en cas d'administration de 1 à 10 fois la dose clinique recommandée (mg/m<sup>2</sup>). Il n'a pas été conduit d'études de fertilité avec TRISENOX. 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**

TRISENOX 1 mg/mL solution à diluer pour perfusion

4 ans.

TRISENOX 2 mg/mL solution à diluer pour perfusion

4 ans.

Après dilution des solutions intraveineuses, TRISENOX est chimiquement et physiquement stable pendant 24 heures, entre 15 et 30 °C, et 72 heures 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.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

### TRISENOX 1 mg/mL solution à diluer pour perfusion

Ampoule en verre borosilicaté de type I contenant 10 mL de solution à diluer.

Chaque boîte contient 10 ampoules.

### TRISENOX 2 mg/mL solution à diluer pour perfusion

6 mL de solution à diluer dans un flacon transparent en verre borosilicaté de type I recouvert d'un manchon protecteur en plastique et muni d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle (avec revêtement FluroTec) et un opercule serti en aluminium avec capuchon amovible en plastique.

Chaque boîte contient 10 flacons.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

### Préparation de TRISENOX

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

TRISENOX 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 de l'ampoule ou du flacon.

TRISENOX 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

TRISENOX est à usage unique et toute fraction inutilisée de chaque ampoule ou 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**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Pays-Bas

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

### TRISENOX 1 mg/mL solution à diluer pour perfusion

EU/1/02/204/001

### TRISENOX 2 mg/mL solution à diluer pour perfusion

EU/1/02/204/002

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

Date de première autorisation : 05 mars 2002

Date du dernier renouvellement : 05 mars 2007

**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

TRISENOX 1 mg/mL solution à diluer pour perfusion

Almac Pharma Services Limited  
Almac House  
20 Seagoe Industrial Estate  
Craigavon,  
BT63 5QD  
Royaume-Uni

Almac Pharma Services (Ireland) Limited  
Finnabair Industrial Estate,  
Dundalk, Co. Louth,  
A91 P9KD,  
Irlande

TRISENOX 2 mg/mL solution à diluer pour perfusion

Merckle GmbH  
Graf-Arco-Str-3,  
89079 Ulm,  
Allemagne

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.  
B-dul Ion Mihalache nr 11, sector 1,  
Cod 011171, Bucharest,  
Roumanie

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **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 (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité 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**

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

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

Chaque mL de solution à diluer contient 1 mg de trioxyde d'arsenic.  
Chaque ampoule de 10 mL contient 10 mg de trioxyde d'arsenic.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution à diluer pour perfusion  
10 ampoules  
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****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**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Pays-Bas

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

EU/1/02/204/001

**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**

**AMPOULE**

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

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

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Usage unique

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

10 mg/10 mL

**6. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****CARTON D'EMBALLAGE POUR LE FLACON DE 2 mg/ML****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

TRISENOX 2 mg/mL solution à diluer pour perfusion  
trioxyde d'arsenic

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

Chaque mL de solution à diluer contient 2 mg de trioxyde d'arsenic  
Chaque flacon de 6 mL contient 12 mg de trioxyde d'arsenic.

**NOUVELLE CONCENTRATION****3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution à diluer pour perfusion

10 flacons  
12 mg/6 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****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**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Pays-Bas

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

EU/1/02/204/002

**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 DE 2 mg/ML**

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

TRISENOX 2 mg/mL solution à diluer stérile  
trioxyde d'arsenic  
Voie IV après dilution

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Usage unique

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

12 mg/6 mL

**6. AUTRE**

**NOUVELLE CONCENTRATION**

Cytotoxique

## **B. NOTICE**



## Notice : Information du patient

### TRISENOX 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 TRISENOX et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir TRISENOX
3. Comment TRISENOX est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver TRISENOX
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que TRISENOX et dans quel cas est-il utilisé**

TRISENOX 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 TRISENOX**

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

#### **Vous ne devez jamais recevoir TRISENOX**

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 TRISENOX :

- 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 TRISENOX.
- Vous devrez réaliser un enregistrement de la stimulation électrique du cœur (électrocardiogramme ECG) avant l'administration de la première dose.
- Des examens sanguins (potassium, calcium, magnésium et fonction hépatique) devront être renouvelés pendant le traitement par TRISENOX.
- 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 TRISENOX, 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**

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

### **Autres médicaments et TRISENOX**

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 le rythme cardiaque, 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 TRISENOX. 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.

### **TRISENOX avec des aliments et boissons**

Le traitement par TRISENOX 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.

TRISENOX 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 TRISENOX et pendant 6 mois après la fin du traitement.

Si vous êtes enceinte ou devenez enceinte pendant le traitement par TRISENOX, 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 TRISENOX 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 TRISENOX est excrété dans le lait des patientes traitées.

TRISENOX pouvant être nocif chez les nourrissons, n'allaites pas au cours du traitement et jusqu'à deux semaines après la dernière dose de TRISENOX.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il n'est attendu aucun effet ou seulement un effet négligeable de TRISENOX 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 TRISENOX, vous devez attendre que les symptômes aient disparu avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

### **TRISENOX contient du sodium**

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

## **3. Comment TRISENOX est-il administré**

### **Durée et fréquence du traitement**

#### Patients atteints de leucémie promyélocytaire aiguë nouvellement diagnostiquée

Votre médecin vous administrera TRISENOX 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 TRISENOX, 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 TRISENOX.

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

Votre médecin vous administrera TRISENOX une fois par jour en perfusion. Lors de votre premier cycle thérapeutique, vous pourrez être traité(e) chaque jour pendant 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 TRISENOX, 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 TRISENOX.

### **Mode et voie d'administration**

TRISENOX doit être dilué dans une solution contenant du glucose ou une solution contenant du chlorure de sodium.

TRISENOX 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 secondaires tels que bouffées congestives et vertiges.

TRISENOX 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 TRISENOX qu'il/elle n'aurait dû**

Vous pourriez ressentir les effets suivants : convulsions, faiblesse musculaire et confusion. Dans ce cas, le traitement par TRISENOX 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 TRISENOX, 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 TRISENOX**

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 de l'ampoule et l'emballage.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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, pharmacien ou infirmier/ère 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 TRISENOX**

La substance active est le trioxyde d'arsenic. Chaque mL de solution à diluer contient 1 mg de trioxyde d'arsenic. Chaque ampoule 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 « TRISENOX contient du sodium ».

### **Comment se présente TRISENOX et contenu de l'emballage extérieur**

TRISENOX est une solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile). TRISENOX est fourni dans des ampoules de verre sous forme de solution concentrée, transparente, incolore, aqueuse.

Chaque boîte contient 10 ampoules de verre à usage unique.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Pays-Bas

### **Fabricant**

Almac Pharma Services Limited, Almac House, 20 Seagoe Industrial Estate, Craigavon, BT63 5QD, Royaume-Uni

Almac Pharma Services (Ireland) Limited; Finnabair Industrial Estate, Dundalk, Co. Louth, A91 P9KD, Irlande

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}**

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

Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

<-----

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

**UNE TECHNIQUE ASEPTIQUE DOIT ÊTRE STRICTEMENT OBSERVÉE DURANT LA MANIPULATION DE TRISENOX CAR IL NE CONTIENT AUCUN CONSERVATEUR..**

### **Dilution de TRISENOX**

TRISENOX 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.

Ouverture de l'ampoule : Tenir l'ampoule de TRISENOX avec la pointe colorée vers le haut et face à vous. Secouer ou tapoter l'ampoule pour faire passer du liquide dans la tige de l'ampoule. Maintenant, appuyer avec votre pouce sur la pointe colorée et casser l'ampoule en maintenant fermement le reste de l'ampoule avec l'autre main.

Dilution : Insérer soigneusement l'aiguille de la seringue dans l'ampoule et aspirer tout le contenu. TRISENOX 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 %).

Toute fraction inutilisée de chaque ampoule doit être jetée en respectant les mesures de sécurité. Ne conserver aucune fraction inutilisée pour l'administrer ultérieurement.

### **Utilisation de TRISENOX**

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

TRISENOX 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, TRISENOX est chimiquement et physiquement stable pendant 24 heures, entre 15 et 30 °C, et 72 heures 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.

## Notice : Information du patient

### TRISENOX 2 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 TRISENOX et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir TRISENOX
3. Comment TRISENOX est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver TRISENOX
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que TRISENOX et dans quel cas est-il utilisé**

TRISENOX 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 TRISENOX**

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

#### **Vous ne devez jamais recevoir TRISENOX**

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 TRISENOX :

- 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 TRISENOX.
  - Vous devrez réaliser un enregistrement de la stimulation électrique du cœur (électrocardiogramme ECG) avant l'administration de la première dose.
  - Des examens sanguins (potassium, calcium, magnésium et fonction hépatique) devront être renouvelés pendant le traitement par TRISENOX.
  - 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 TRISENOX, 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**

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

### **Autres médicaments et TRISENOX**

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 le rythme cardiaque, 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 TRISENOX. 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.

### **TRISENOX avec des aliments et boissons**

Le traitement par TRISENOX 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.

TRISENOX 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 TRISENOX et pendant 6 mois après la fin du traitement.

Si vous êtes enceinte ou devenez enceinte pendant le traitement par TRISENOX, 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 TRISENOX 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 TRISENOX est excrété dans le lait des patientes traitées.

TRISENOX pouvant être nocif chez les nourrissons, n'allaites pas au cours du traitement et jusqu'à deux semaines après la dernière dose de TRISENOX.



### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il n'est attendu aucun effet ou seulement un effet négligeable de TRISENOX 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 TRISENOX, vous devez attendre que les symptômes aient disparu avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

### **TRISENOX contient du sodium**

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

## **3. Comment TRISENOX est-il administré**

### **Durée et fréquence du traitement**

#### Patients atteints de leucémie promyélocytaire aiguë nouvellement diagnostiquée

Votre médecin vous administrera TRISENOX 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 TRISENOX, 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 TRISENOX.

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

Votre médecin vous administrera TRISENOX une fois par jour en perfusion. Lors de votre premier cycle thérapeutique, vous pourrez être traité(e) chaque jour pendant 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 TRISENOX, 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 TRISENOX.

### **Mode et voie d'administration**

TRISENOX doit être dilué dans une solution contenant du glucose ou une solution contenant du chlorure de sodium.

TRISENOX 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 secondaires tels que bouffées congestives et vertiges.

TRISENOX 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 TRISENOX qu'il/elle n'aurait dû**

Vous pourriez ressentir les effets suivants : convulsions, faiblesse musculaire et confusion. Dans ce cas, le traitement par TRISENOX 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 TRISENOX, 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 TRISENOX**

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.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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, pharmacien ou infirmier/ère 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 TRISENOX**

- La substance active est le trioxyde d'arsenic. Chaque mL de solution à diluer contient 2 mg de trioxyde d'arsenic. Chaque flacon de 6 mL contient 12 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 « TRISENOX contient du sodium ».

### **Comment se présente TRISENOX et contenu de l'emballage extérieur**

- TRISENOX est une solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile). TRISENOX est fourni dans des flacons de verre recouverts d'un manchon protecteur en plastique, sous forme de solution concentrée, transparente, incolore, aqueuse.
- Chaque boîte contient 10 flacons de verre à usage unique.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Pays-Bas

### **Fabricant**

Merckle GmbH, Graf-Arco-Str-3, 89079 Ulm, Allemagne

S.C. Sindan-Pharma S.R.L., B-dul Ion Mihalache nr 11, sector 1, Cod 011171, Bucharest, Roumanie

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}**

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

Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

<-----

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

**UNE TECHNIQUE ASEPTIQUE DOIT ÊTRE STRICTEMENT OBSERVÉE DURANT LA MANIPULATION DE TRISENOX CAR IL NE CONTIENT AUCUN CONSERVATEUR..**

### **Dilution de TRISENOX**

TRISENOX 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.

**ATTENTION : NOUVELLE CONCENTRATION (2 mg/mL)**

Dilution : Insérer soigneusement l'aiguille de la seringue dans le flacon et prélever le volume requis. TRISENOX 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 %).

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 TRISENOX**

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

TRISENOX 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, TRISENOX est chimiquement et physiquement stable pendant 24 heures, entre 15 et 30 °C, et 72 heures 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.