

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :
TRIOXYDE D'ARSENIC
Nom commercial :
TRISENOX®



OMEDIT IDF 2021

Version : 14

Création : Octobre 2008
Révision : Avril 2021

**Classe pharmaco thérapeutique : Autres anticancéreux,
Code ATC : L01XX27**

MAJ 04/2020 - Source : EMA EPAR Trisenox® révision 27 du 26/11/2019



Pour plus d'informations concernant les génériques de ce médicament, se référer au document veille JP.

MODALITÉS DE PRESCRIPTION

- Médicament réservé à l'usage hospitalier
- Médicament soumis à prescription médicale restreinte

POSOLOGIE ET MODALITES D'ADMINISTRATION

⚠ ANSM-31/03/2020 : Risque d'erreur médicamenteuse en raison de la mise à disposition d'une **nouvelle concentration** de Trisenox® à **2mg/ml** (flacon de 12mg/6ml) **destinée à remplacer** la présentation actuelle de Trisenox® à **1mg/ml** (ampoules de 10mg/10ml) → la plus grande vigilance est donc nécessaire pour s'assurer que le patient reçoit bien la dose adaptée.

- Les **deux concentrations coexisteront temporairement sur le marché**, ce qui pourrait entraîner des confusions entre les deux produits et des erreurs médicamenteuses pouvant entraîner un «surdosage» potentiellement fatal ou un «sous-dosage» rendant le traitement potentiellement inefficace.
- Par ailleurs, plusieurs spécialités **génériques** déjà présentes ou qui arrivent sur le marché, sous forme d'ampoules ou de flacons, **conservent des concentrations de 1mg/ml**.

Administer sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des leucémies aiguës.

| Indication | Posologie | Administration |
|--|---|---|
| Leucémie promyélocytaire aiguë à risque faible ou intermédiaire nouvellement diagnostiquée | <p>Induction : 0,15mg/kg/jour administré quotidiennement jusqu'à rémission complète. Si une rémission complète n'est pas intervenue après 60 jours, le traitement doit être interrompu.</p> <p>Consolidation : 0,15mg/kg/jour, 5 jours par semaine. A poursuivre pendant 4 semaines, suivies de 4 semaines d'interruption. Nombre total de cycles=4.</p> | Administration 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. |
| Leucémie promyélocytaire aiguë en rechute/réfractaire | <p>Induction : 0,15mg/kg/jour administré quotidiennement jusqu'à rémission médullaire¹.</p> <p>- Si une rémission médullaire n'est pas intervenue après 50 jours, le traitement doit être interrompu.</p> <p>Consolidation : A commencer 3 à 4 semaines après la fin du traitement d'induction</p> <p>- 0,15mg/kg/jour, 25 fois, réparties à raison de 5 jours par semaine, suivies par 2 jours d'interruption,</p> | |

¹ < 5% de blastes présents dans la moelle osseuse riche en cellules, sans trace de cellules leucémiques.

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :
TRIOXYDE D'ARSENIC
 Nom commercial :
TRISENOX®

OMEDIT IDF 2021

Version : 14

Création : Octobre 2008
 Révision : Avril 2021

et ce **pendant 5 semaines.**

• **Modification de posologie**

- ✚ Suspension du traitement si **toxicité de grade 3 ou plus²** liée au traitement par Trisenox®.
- ✚ Reprise du traitement 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.**
- ✚ **Abandon du traitement** chez les patients présentant une **récurrence** de la toxicité.

Populations particulières

| Indications | Posologie/commentaires |
|--|---|
| Insuffisance rénale (IR) | Absence de données. A utiliser avec prudence. IR sévère : expérience insuffisante pour déterminer si une adaptation de posologie est requise. Patient dialysé : absence d'étude |
| Insuffisance hépatique (IH) | Absence de données + risque d'hépatotoxicité : A utiliser avec prudence. IH sévère : expérience chez ces patients insuffisante pour déterminer si une adaptation de posologie est requise. |
| Patients âgés (> 65 ans) | Peu de données cliniques : prudence. |
| Patients pédiatriques (AMM : médicament réservé à l'adulte) | Peu de données. <i>Sur 7 patients âgés de moins de 18 ans (de 5 à 16 ans) ayant reçu Trisenox® à la dose recommandée de 0,15 mg/kg/j, 5 patients ont obtenu une réponse complète.</i> Tolérance et efficacité chez les enfants < 5 ans non étudiée. |

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

| Précaution d'emploi | Conduite à tenir | Commentaires |
|---|---|--|
| Syndrome d'activation des leucocytes | - <u>Prévention</u> Administration possible de prednisone durant la phase d'induction. <u>Traitement</u> - Administration de corticoïdes à hautes doses dès les 1 ^{ers} signes évoquant ce syndrome, quelle que soit | 27% des patients atteints de LPA en rechute/réfractaire et 19% atteints de LPA nouvellement diagnostiquée ont présenté des symptômes analogues à ceux d'un syndrome appelé syndrome de l'acide rétinoïque-LPA ou |

² National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria :
http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :
TRIOXYDE D'ARSENIC
 Nom commercial :
TRISENOX®

| |
|--|
| OMEDIT IDF 2021 |
| Version : 14 |
| Création : Octobre 2008 Révision : Avril 2021 |

| | | |
|----------------------------------|---|---|
| | <p>la numération leucocytaire, et poursuivie pendant ≥ 3 jours jusqu'à atténuation des symptômes. Un traitement diurétique concomitant peut également être administré si nécessaire. Ne pas administrer la chimiothérapie et la corticothérapie de manière concomitante (absence de données).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arrêt du traitement par Trisenox® non nécessaire dans la majorité des cas. - Reprise du Trisenox® possible à une dose égale à 50 % de la dose précédente pendant les 7 premiers jours dès lors que les symptômes se sont résorbés. Si pas 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. | <p>syndrome de différenciation LPA : fièvre, dyspnée, prise de poids, infiltrats pulmonaires et épanchements pleuraux ou péricardiques, avec ou sans hyperleucocytose.</p> <p>Ce syndrome peut être fatal.</p> |
| <p>Anomalies de l'ECG</p> | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Avant traitement : <ul style="list-style-type: none"> - ECG et dosage sérique des électrolytes (potassium, calcium, magnésium) et de la créatinine. - Correction des anomalies électrolytiques préexistantes. - Interruption des traitements connus pour prolonger l'intervalle QT, si possible. - Si $QTc > 500$ msec, mesures correctives à prendre et réévaluation ECG avant d'envisager le traitement par Trisenox®. ➤ Pendant le traitement : <ul style="list-style-type: none"> - Surveillance cardiaque continue chez les patients présentant des facteurs de risque de prolongation de QTc ou de torsade de pointes. - ECG 2 fois par semaine pendant les phases d'induction et de consolidation (plus fréquemment chez les patients instables). - Maintien de la kaliémie > 4 mEq/l et magnésémie > 1,8mg/dl. - Si $QTc > 500$ msec : correction des éventuels facteurs de risque, évaluation bénéfices/risques de la poursuite/arrêt de traitement. - Si syncope ou accélération ou irrégularité du rythme cardiaque : | <ul style="list-style-type: none"> - Risque d'allongement de l'intervalle QT pouvant aboutir à une arythmie ventriculaire de type torsade de pointe ET risque de bloc auriculo-ventriculaire complet. - <i>Lors des essais cliniques, 40% des patients en rechute/réfractaire traités ont présenté au moins une prolongation de l'intervalle QT corrigé (QTc) > 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^{ème} semaine suivant la perfusion de Trisenox®. Dans le cas de LPA nouvellement diagnostiqué, 15,6% des patients ont présenté une prolongation du QTc.</i> - Un traitement antérieur par anthracyclines peut ↑ le risque de prolongation de l'intervalle QT. - Facteurs de risque de torsade de pointes : degré de prolongation de l'intervalle QT, co-administration de médicaments prolongeant l'intervalle QT ou |

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :
TRIOXYDE D'ARSENIC
 Nom commercial :
TRISENOX®

OMEDIT IDF 2021

Version : 14

Création : Octobre 2008
 Révision : Avril 2021

| | | |
|--|--|---|
| | <p>hospitalisation et surveillance en continu, dosage des électrolytes, suspension de traitement par Trisenox® jusqu'à ce QTc<460 msec+ correction des anomalies électrolytiques + disparition de la syncope et des irrégularités du rythme cardiaque. Reprise du traitement 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, le traitement peut être réinstauré à 0,11mg/kg/jour pendant une 2^{ème} semaine, puis repasser à 100 de la dose d'origine.</p> | <p>provoquant une hypokaliémie, hypomagnésémie, antécédent de torsade de pointe, prolongation préexistante de l'intervalle QT, insuffisance cardiaque congestive.</p> |
| Hépatotoxicité (grade ≥3) | <p>Interruption du traitement jusqu'à ce que la bilirubine et/ou les ASAT et/ou les phosphatases alcalines soient < 4 fois la limite supérieure de la normale. Reprise du traitement à une dose égale à 50% de la dose précédente pendant les 7 premiers jours. Arrêt définitif du traitement si survenue d'une nouvelle hépatotoxicité.</p> | <p><i>63,2% des patients atteints de LPA nouvellement diagnostiqué ont présenté une hépatotoxicité de grades 3 ou 4. Toutefois, les effets toxiques ont disparu après l'arrêt temporaire du Trisenox®, de la trétinoïne ou des deux.</i></p> |
| Examens biologiques | <p>Electrolytes, glycémie, bilans hématologique, hépatique, rénal et de coagulation au moins 2 fois par semaine pendant la phase d'induction (plus fréquemment pour les patients cliniquement instables) et au moins une fois par semaine pendant la phase de consolidation.</p> | |
| Survenue d'un cancer secondaire | <p>Surveillance</p> | |
| Hyperleucocytose | <p>- Administration d'hydroxycarbamide chez les patients présentant une hyperleucocytose prolongée après mise en route du traitement. A poursuivre à une dose permettant de maintenir la numération leucocytaire $\leq 10 \times 10^3 \mu\text{L}$ puis, diminution progressive.</p> | <p><i>Lors des essais cliniques chez les patients atteints de LPA en rechute/réfractaire, l'hyperleucocytose observée chez 20 patients (50%), n'a jamais fait l'objet d'une chimiothérapie supplémentaire et a cédé spontanément à la poursuite du traitement par Trisenox®. Parmi les patients atteints de LPA nouvellement diagnostiquée, une hyperleucocytose est apparue pendant le traitement d'induction chez 35 patients (47%). L'hydroxycarbamide a permis de prendre en charge efficacement l'ensemble des cas observés.</i></p> |

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :
TRIOXYDE D'ARSENIC
Nom commercial :
TRISENOX®

OMEDIT IDF 2021

Version : 14

Création : Octobre 2008
Révision : Avril 2021

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES (source : EPAR)

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 (selon des études enzymatiques menées *in vitro* sur microsomes hépatiques humains) Les **médicaments substrats** de ces enzymes P450 ne sont **pas censés induire une interaction** avec le TRISENOX®.

Prolongation de l'intervalle QT/QTc attendue avec le Trisenox® : **torsade de pointes et bloc auriculo-ventriculaire complet** décrits.

+ Tout **traitement antérieur à base d'anthracyclines** peut accroître le risque de prolongation de l'intervalle QT.

+ Médicaments provoquant une **hypokaliémie** ou une **hypomagnésémie** (Ex. : **diurétiques, amphotéricine B, ...**) → risque **supérieur** de torsade de pointes → **PRUDENCE** si co-administration avec ces médicaments.

+ Médicaments connus pour **prolonger l'intervalle QT/QTc** (macrolides, antipsychotiques ...) → risque **supérieur** de torsades de pointe → **PRUDENCE** si co-administration avec ces médicaments.

+ Autres médicaments hépatotoxiques : prudence (cumul du risque hépatotoxique).

SUBSTANCES SUSCEPTIBLES DE DONNER DES TORSADES DE POINTES

(amiodarone, amisulpride, arsenieux, chloroquine, chlorpromazine, citalopram, cocaïne, crizotinib, cyamézine, disopyramide, domperidone, dronedarone, droperidol, érythromycine, escitalopram, flupentixol, fluphenazine, halofantrine, haloperidol, hydroquinidine, hydroxychloroquine, hydroxyzine, levomepromazine, luméfantine, mequitazine, méthadone, moxifloxacine, pentamidine, pimozide, pipamperone, pipéraquline, pipotiazine, quinidine, sotalol, spiramycine, sulpiride, tiapride, toremifène, vandétanib, vincamine, zuclopenthixol).

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments à l'origine de cet effet indésirable sont notamment les antiarythmiques de classe Ia et III, et certains neuroleptiques. D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause.

Pour l'érythromycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement **déconseillés avec les autres torsadogènes**. Il s'agit des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantine, pentamidine), de l'arsénieux, de l'hydroxychloroquine, de la méthadone, du crizotinib, du cotrimoxazole et des neuroleptiques.

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :
TRIOXYDE D'ARSENIC
 Nom commercial :
TRISENOX®

OMEDIT IDF 2021

Version : 14

Création : Octobre 2008
 Révision : Avril 2021

A noter que le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine et la pipéraquline ne suivent pas cet assouplissement, et sont **contre-indiqués avec tous les torsadogènes**, suite à un arbitrage européen.

Source : ANSM – Thesaurus des interactions médicamenteuses ([10/2020](#))

GROSSESSE/ALLAITEMENT

| | Conduite à tenir | Niveau de preuve |
|---------------|--|--|
| Contraception | Contraception efficace pendant le traitement chez les hommes et les femmes en âge de procréer | |
| Grossesse | Eviter toute grossesse. Informer la patiente du risque potentiel pour le fœtus si le médicament est administré pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant la prise du médicament. | Chez l'animal : embryotoxique et tératogène. Chez la femme enceinte : absence d'études. |
| Allaitement | Ne pas allaiter pendant toute la durée d'administration | L'arsenic est excrété dans le lait maternel. |
| Fertilité | Absence d'étude | |