

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2024 ж. «03» _____ 07 _____
№N076344 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

Дәрілік препараттың медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық (Қосымша парақ)

Саудалық атауы

Мышьяк триоксиді медак

Халықаралық патенттелмеген атауы

Жоқ

Дәрілік түрі, дозасы

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат, 1 мг/мл, 10 мл

Фармакотерапиялық тобы

Антинеопластикалық және иммуномодуляциялайтын препараттар.
Антинеопластикалық препараттар. Басқа антинеопластикалық
препараттар. Басқа антинеопластикалық препараттар. Мышьяк триоксиді.
АТХ коды L01XX27

Қолданылуы

Мышьяк триоксиді медак ремиссияның консолидациясы және индукциясы үшін келесі ересек пациенттерде қолданылады:

- Толық *транс*-ретиной қышқылымен (АТРА) біріктірілімде төмен және орташа қауіпті (лейкоциттер саны $\leq 10 \times 10^3/\text{мкл}$) алғаш анықталған жедел промиелоцитарлық лейкозы бар
- Қайталанатын немесе емделуі қиын жедел промиелоцитарлық лейкозы бар (алдыңғы ем толық *транс*-ретиной қышқылын (АТРА) және химиотерапияны қамтуы тиіс).

Жедел промиелоцитарлы лейкоз транслокацияның $t(15;17)$ және/немесе промиелоцитарлық лейкоз/ретиной қышқылының альфа-рецепторы (PML/RAR α) генінің бар болуымен сипатталады.

Жедел миелобластты лейкоздың басқа қосалқы типтерінің мышьяк триоксидіне жауап беру жиілігі зерттелмеген.

Қолдануды бастағанға дейін қажетті мәліметтер тізбесі

Қолдануға болмайтын жағдайлар

Белсенді затқа немесе «Дәрілік препараттың құрамы» бөлімінде атап көрсетілген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық

Қолдану кезінде қажетті сақтық шаралары

Клиникалық тұрақсыз жедел промиелоцитарлық лейкозбен ауыратын пациенттер асқынулар қаупіне өте бейім болып келеді және оларға қандағы электролиттер мен глюкозаның анағұрлым жиі мониторингі, сондай-ақ гематологиялық, бауыр және бүйрек көрсеткіштерін және қанның ұю көрсеткіштерін анағұрлым жиі анықтау қажет.

Жедел промиелоцитарлық лейкоздың саралау синдромы

Мышьяк триоксидін алатын жедел промиелоцитарлық лейкоз қайталанатын немесе рефрактерлі түріне шалдыққан пациенттердің 27%-ында қызба, енгігу, салмақтың артуы, өкпе инфильтраттары және лейкоцитозы бар немесе онсыз плевра немесе перикардальді жалқықпен сипатталатын, жедел промиелоцитарлық лейкоз кезіндегі ретиной қышқылы синдромына немесе жедел промиелоцитарлық лейкоздың саралау синдромына ұқсас симптомдар дамиды. Бұл синдром өлімге әкеп соғуы мүмкін. Мышьяк триоксидін және толық трансретиной қышқылын (ATRA) алатын, жедел промиелоцитарлық лейкоз диагнозы алғаш қойылған пациенттерде жедел промиелоцитарлық лейкоздың саралау синдромы, осы синдромның ауыр көріністеулерін қоса, пациенттердің 19%-ында байқалады. Осы синдромды көрсетуі мүмкін алғашқы белгілерде (түсініксіз қызба, енгігу және/немесе салмақтың жоғарылауы, кеуде аускультациясының аномальды нәтижелері немесе рентгенологиялық ауытқулар), мышьяк триоксиді медақты енгізу уақытша тоқтатылуы керек және глюкокортикостероидтердің жоғары дозаларымен емдеу (күніне екі рет вена ішіне 10 мг дексаметазон) лейкоциттердің санына қарамастан дереу басталуы және саралау синдромының белгілері мен симптомдары жойылмағанша, кем дегенде 3 күн бойы немесе одан да ұзаққа созылуы тиіс. Егер клиникалық тұрғыдан мақұлданған немесе қажет болса, диуретиктермен қатар емдеу ұсынылады. Жедел промиелоцитарлық лейкоздың саралау синдромына шалдыққан пациенттердің көпшілігі үшін мышьяк триоксидімен жүргізілетін емді қайта бастауға болады. Саралау синдромының белгілері мен симптомдары жойылған кезде, Мышьяк триоксиді медақпен емдеу алғашқы 7 күн ішінде алдыңғы дозаның 50% деңгейінде қайта басталуы мүмкін. Алдыңғы уыттылықтың нашарлауы болмаған жағдайда, Мышьяк триоксиді медақ енгізуді толық дозада қайта бастауға болады. Саралау синдромының симптомдары қайталанған жағдайда, Мышьяк триоксиді медақ дозасын алдыңғы дозаға дейін азайту керек. Индукциялық емдеу кезінде саралау синдромының дамуын болдырмау үшін жедел промиелоцитарлық лейкозбен ауыратын пациенттерге преднизолонды 1-ші күннен бастап мышьяк триоксидімен жүргізілетін индукциялық ем аяқталғанға дейін күніне кг дене салмағына

0.5 мг дозасында тағайындауға болады. Мышьяк триоксидінен туындаған саралау синдромын емдеу үшін глюкокортикостероидтар мен химиотерапияны бірге тағайындау тәжірибесінің болмауына байланысты глюкокортикостероидтарға химиотерапияны қосу ұсынылмайды. Мышьяк триоксидін тіркеуден кейінгі қолдану тәжірибесі ұқсас синдром қатерлі жаңа түзілімдердің басқа түрлеріне шалдыққан пациенттерде пайда болуы мүмкін екенін көрсетеді. Бұл пациенттерді мониторингілеу және емдеу жоғарыда сипатталғандай болуы тиіс.

Электрокардиограммадағы (ЭКГ) ауытқулар

Мышьяк триоксиді QT аралығының ұзаруына және толық атриовентрикулярлық блокаданы туындатуы мүмкін. QT аралығының ұзаруы өліммен аяқталуы мүмкін, «пируэт» типті («torsade de pointes») қарыншалық тахикардияның дамуына әкелуі мүмкін. Антрациклиндермен алдыңғы емдеу QT аралығын ұзарту қаупін арттыруы мүмкін. «Пируэт» типті қарыншалық тахикардияның даму қаупі QT аралығының ұзару дәрежесіне, QT аралығын ұзартатын дәрілік заттарды (мысалы, Ia және III класының аритмияға қарсы дәрілері (мысалы, хинидин, амиодарон, соталол, дофетилид), нейролептиктерді (мысалы, тиоридазин), антидепрессанттарды (мысалы, амитриптилин), кейбір макролидтерді (мысалы, эритромицин), кейбір антигистаминді препараттарды (мысалы, терфенадин және астемизол), кейбір хинолонды антибиотиктерді (мысалы, спарфлоксацин) және QT аралығын ұзартатын басқа дәрілік заттарды (мысалы, цизаприд) бір мезгілде тағайындауға, анамнезінде «пируэт» типті қарыншалық тахикардияның бар болуына, бұрыннан бар QT аралығының ұзаруына, созылмалы жүрек жеткіліксіздігінің бар болуына, калийдің жоғалуын тудыратын диуретиктерді, амфотерицин В қабылдауға немесе гипокалиемияға немесе гипомагниемияға әкеп соғатын басқа араласымдарға байланысты. Клиникалық зерттеулердің деректері бойынша мышьяк триоксидін алатын қайталанатын немесе емделуі қиын жедел промиелоцитарлық лейкозбен ауыратын пациенттердің 40%-ында 500 мсек-тен астам QT (QTc) аралығының кем дегенде бір түзетілген ұзаруы байқалды. QTc аралығының ұзаруы мышьяк триоксидін вена ішіне енгізгеннен кейін 1-ші және 5-ші апта аралығында байқалды және 8-ші аптада бастапқы деңгейіне оралды. Жедел промиелоцитарлық лейкоз қайталануының мышьяк триоксидімен жүргізілетін индукциялық ем кезінде бір пациентте (амфотерицин В қоса алғанда, бірнеше дәрілік препараттар алған) «пируэт» типті симптомсыз қарыншалық тахикардия байқалды. Алғаш анықталған жедел промиелоцитарлық лейкозы бар пациенттердің 15.6%-ында АТРА-мен бірге мышьяк триоксидін қолданғанда QTc аралығының ұзаруы байқалды («Жағымсыз реакциялардың сипаттамасы» бөлімін қараңыз). Алғаш анықталған жедел промиелоцитарлық лейкозы бар бір пациентте QTc аралығының айтарлықтай ұзаруына және электролиттік бұзылуларға байланысты индукциялық емнің 3-ші күнінде мышьяк триоксидін енгізу тоқтатылды.

ЭКГ және электролиттерді мониторингілеу жөніндегі ұсынымдар

Мышьяк триоксидімен жүргізілетін емді бастамас бұрын ЭКГ-ны 12 тараумен орындау және сарысу электролиттерінің (калий, кальций және магний) және креатининнің деңгейін тексеру қажет; бұрыннан бар электролиттік бұзылуларды түзету қажет және мүмкін болса, QT аралығын ұзартатыны белгілі дәрілік заттарды қабылдауды тоқтатқан жөн. QTc ұзаруының қауіп факторлары немесе «пируэт» типті қарыншалық тахикардияның даму қауіп факторлары бар пациенттер жүрек функциясын (ЭКГ) мониторингілей отырып, тұрақты бақылауда болуы тиіс. Егер QTc 500 мсек-тен асса, түзету шараларын жүргізіп, QTc-ді ЭКГ сериясын жүргізу арқылы қайта анықтау қажет, мышьяк триоксидімен жүргізілетін емді қайта бастау туралы мәселені қарастырмас бұрын, егер бар болса, маманның кеңесіне жүгінуге болады. Мышьяк триоксидімен жүргізілетін ем кезінде калий концентрациясы 4 мЭкв/л-ден жоғары, ал магний концентрациясы 1.8 мг/дл-ден жоғары болуы керек. QT аралығының абсолютті мәні 500 мсек-тен асатын пациенттер үшін қауіп факторларын қайта бағалау керек. Сондай-ақ бар қауіп факторларын түзету үшін шұғыл шаралар қабылдау қажет, бұл ретте мышьяк триоксидімен жүргізілетін емді жалғастыруға да, тоқтатуға да қатысты қауіп пен пайда арақатынасын қарастыру қажет. Естен тану, жиі немесе тұрақсыз жүрек қағуы дамыған кезде пациент ауруханаға жатқызылып, тұрақты бақылауда болуы тиіс, бұл ретте қан сарысуындағы электролиттерді анықтау жүргізілуі керек, ал мышьяк триоксидімен жүргізілетін ем QTc аралығы 460 мсек-тен төмен деңгейге дейін төмендемегенше, электролиттердің бұзылуы қалыпқа келмегенше, ал естен тану және тұрақсыз жүрек қағуы тоқтамағанша, уақытша тоқтатылуы тиіс. Осы симптомдар жоғалғаннан кейін емдеуді алдыңғы тәуліктік дозадан 50% дозада қайта бастау керек. Егер QTc аралығының ұзаруы азайтылған дозада емді қайта бастағаннан кейін 7 күн ішінде қайталанбаса, мышьяк триоксидімен емдеу екінші апта ішінде күніне кг дене салмағына 0.11 мг дозасында қайта басталуы мүмкін. Егер QT ұзаруы орын алмаса, тәуліктік дозаны бастапқы дозадан 100%-ға дейін арттыруға болады. Мышьяк триоксидінің инфузияның барысында QTc аралығына әсері туралы деректер жоқ. ЭКГ аптасына екі рет, ал клиникалық тұрақсыз пациенттерде - индукция мен консолидация кезінде анағұрлым жиі анықталуы керек.

Гепатоуыттылық (3 дәреже немесе одан жоғары)

3 немесе 4 дәрежелі гепатоуытты әсерлер АТРА-мен үйлесімде мышьяк триоксидімен жүргізілетін индукциялық немесе консолидациялық ем кезінде төмен және орташа қауіпті жедел промиелоцитарлық лейкоз диагнозы алғаш қойылған пациенттердің 63.2%-ында дамыды («Жағымсыз реакциялардың сипаттамасы» бөлімін қараңыз). Алайда уытты әсерлер мышьяк триоксидін, АТРА немесе екі препаратты уақытша тоқтатқан кезде жойылды. Мышьяк триоксидімен емдеуді жалпы уыттылық критерийлері бойынша 3 дәрежелі немесе одан жоғары гепатоуыттылық

дамыған кезде кез келген уақытта емнің жоспарланған аяқталуына дейін тоқтату керек. Билирубин және/немесе АСТ және/немесе сілтілі фосфатаза деңгейі қалыптың жоғарғы шегінен 4 есе төмен төмендеген кезде мышьяк триоксидімен емдеуді алғашқы 7 күн ішінде алдыңғы дозаның 50%-ында қайта бастау керек. Кейіннен уытты көріністердің нашарлауы болмаған кезде мышьяк триоксидімен емдеуді толық дозада қайта бастау керек. Гепатоуыттылық қайта дамыған жағдайда мышьяк триоксидімен жүргізілетін емді толықтай тоқтату керек.

Емдегі үзілістер және дозалау режимінің өзгеруі

Мышьяк триоксидімен емдеуді Ұлттық Обыр институтының (СТС) жалпы уыттылық критерийлері бойынша 3 дәрежелі немесе одан жоғары уыттылық дамыған кезде кез келген уақытта жоспарланған ем аяқталғанға дейін уақытша тоқтату керек, егер бұл мышьяк триоксидімен жүргізілетін емге байланысты болуы мүмкін деп есептелсе («Дозалану режимі» бөлімін қараңыз).

Зертханалық талдаулар

Электролиттер мен глюкозаның деңгейлері, сондай-ақ гематологиялық, бауыр, бүйрек көрсеткіштері және қан ұюының көрсеткіштері аптасына кемінде екі рет, ал клиникалық тұрақсыз пациенттерде - индукция кезінде одан да жиі және консолидация кезінде аптасына кемінде бір рет анықталуы керек.

Гиперлейкоцитоз

Қайталанатын немесе емделуі қиын жедел промиелоцитарлық лейкозы бар кейбір пациенттерде Мышьяк триоксиді медакты енгізу гиперлейкоцитоз ($\geq 10 \times 10^3/\text{мкл}$) дамуын туындатқан. Лейкоциттердің бастапқы саны мен гиперлейкоцитоздың дамуы арасындағы байланыс анықталмады, сонымен қатар лейкоциттердің бастапқы саны мен лейкоциттердің шекті саны арасында байланыс болмады. Гиперлейкоцитоз қосымша химиотерапиямен ешқашан емделмеген және ол мышьяк триоксидімен емдеуді жалғастыру арқылы жойылған. Консолидация кезіндегі лейкоциттердің деңгейі индукциялық емдеу кезіндегідей сондай жоғары болмады және консолидация кезінде лейкоциттер саны $22 \times 10^3/\text{мкл}$ болған бір пациентті қоспағанда, $<10 \times 10^3/\text{мкл}$ құрады. Қайталанатын немесе емделуі қиын жедел промиелоцитарлық лейкозы бар 20 пациентте (50%) лейкоцитоз байқалды; алайда, осы пациенттердің барлығында сүйек кемігінің ремиссиясына қол жеткізгеннен кейін лейкоциттер саны азайды немесе қалыпқа келді, ал цитоуытты химиотерапия немесе лейкоферез қажет болмады. Төмен және орташа қауіпті жедел промиелоцитарлық лейкозы диагнозы қайта қойылған пациенттерде 74 пациенттің 35-ында (47%) индукциялық ем кезінде лейкоцитоз дамыды. Дегенмен, барлық жағдайлар гидроксимочевина тағайындау арқылы сәтті емделді. Төмен және орташа қауіпті жедел промиелоцитарлық лейкоз диагнозы алғаш қойылған және ем басталғаннан кейін тұрақты лейкоцитоз дамыған, қайталанатын немесе емделуі қиын жедел промиелоцитарлық лейкозы бар

пациенттерге гидроксимочевина тағайындау керек. Гидроксимочевина қолдануды лейкоциттер санын $\leq 10 \times 10^3/\text{мкл}$ деңгейінде ұстап тұру үшін белгіленген дозада жалғастыру керек, содан кейін дозаны біртіндеп төмендету керек.

1-кесте. Гидроксимочевинаны дозалау жөніндегі ұсынымдар

Лейкоциттер	Гидроксимочевина
10 – 50 x $10^3/\text{мкл}$	күніне төрт рет 500 мг
> 50 x $10^3/\text{мкл}$	күніне төрт рет 1000 мг

Салдарлы қатерлі жаңа түзілімдердің дамуы

Мышьяк триоксиді адам үшін канцерогендік қасиеттерге ие болғандықтан, салдарлы қатерлі жаңа түзілімдердің дамуына қатысты пациенттерді бақылау қажет.

Энцефалопатия

Мышьяк триоксидімен емдеу кезінде энцефалопатияның даму жағдайлары туралы хабарламалар бар. В1 дәруменінің тапшылығы бар пациенттерде мышьяк триоксидімен емдеуден кейін Вернике энцефалопатиясының дамуы туралы хабарланды. В1 дәруменінің тапшылығы бар пациенттер Мышьяк триоксиді медакпен емдеуді бастағаннан кейін энцефалопатияның белгілері мен симптомдарына қатысты мұқият бақылауда болуы керек. Кейбір жағдайларда В1 дәруменін енгізу жағдайдың қалыпқа келуіне әкелген.

Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі

Мышьяк триоксиді мен басқа дәрілік заттар арасындағы фармакокинетикалық өзара әрекеттесулерге ресми зерттеулер жүргізілген жоқ.

QT/QTc аралығының ұзаруын, гипокалиемияны немесе гипомагниемияны туындататыны белгілі дәрілік заттар

Мышьяк триоксидімен емдеу кезінде QT/QTc ұзаруын күтуге болады, сонымен қатар «пируэт» типті қарыншалық тахикардияның дамуы және жүректің толық блокадасы туралы хабарламалар бар. Диуретиктер немесе амфотерицин В сияқты гипокалиемияны немесе гипомагниемияны туындататыны белгілі дәрілік препараттарды қабылдаған немесе қабылдап жатқан пациенттерде «пируэт» типті қарыншалық тахикардия қаупі жоғарырақ болады. Мышьяк триоксиді медакты макролидті антибиотиктер, нейролептик тиоридазин немесе гипокалиемияны немесе гипомагниемияны туындататын дәрілік препараттар сияқты QT/QTc аралығының ұзаруын туындататыны белгілі, басқа дәрілік заттармен бір мезгілде қолданған кезде сақ болу ұсынылады. QT аралығын ұзартатын дәрілік заттар туралы қосымша ақпарат «Қолдану кезінде қажетті сақтық шаралары» бөлімінде келтірілген.

Гепатоуытты дәрілік препараттар

Мышьяк триоксидімен емдеу кезінде гепатоуытты әсерлер туындауы мүмкін. Мышьяк триоксиді медакты гепатоуытты әсерлерді туындататыны белгілі, басқа дәрілік заттармен бір мезгілде тағайындаған кезде сақ болу ұсынылады («Қолдану кезінде қажетті сақтық шаралары» және «Жағымсыз реакциялардың сипаттамасы» бөлімдерін қараңыз).

Лейкемияға қарсы басқа дәрілік препараттар

Мышьяк триоксидінің лейкемияға қарсы басқа дәрілік препараттардың тиімділігіне әсері белгісіз.

Арнайы ескертулер

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттердің барлық топтары бойынша деректердің болмауына байланысты Мышьяк триоксиді медак бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде сақтықпен қолдану ұсынылады. Бүйрек функциясы ауыр дәрежеде бұзылған пациенттерді емдеу тәжірибесі дозаны түзету қажеттілігін анықтау үшін жеткіліксіз. Гемодиализдегі пациенттерде мышьяк триоксидін қолдану зерттелмеген.

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Бауыр функциясы бұзылған пациенттердің барлық топтары бойынша деректердің болмауына, сондай-ақ мышьяк триоксидімен емдеу кезінде гепатоуытты көріністердің даму ықтималдығы байланысты бауыр функциясы бұзылған пациенттерде мышьяк триоксиді медакты сақтықпен қолдану ұсынылады (гепатоуыттылыққа қатысты сондай-ақ («Қолдану кезінде қажетті сақтық шаралары» және «Жағымсыз реакциялардың сипаттамасы» бөлімдерін қараңыз). Бауыр функциясы ауыр дәрежеде бұзылған пациенттерді емдеу тәжірибесі дозаны түзету қажеттілігін анықтау үшін жеткіліксіз.

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттерде мышьяк триоксидін қолдану бойынша клиникалық деректер шектеулі. Пациенттердің бұл тобында Мышьяк триоксиді медакты сақтықпен тағайындау керек.

Әсері белгілі қосымша зат

Бұл дәрілік препараттың құрамында бір реттік дозада 1 ммольден (23 мг) аз натрий бар, яғни ол іс жүзінде құрамында натрий жоқ препарат болып саналады.

Жүктілік немесе лактация кезінде

Жүктілік

Жануарларға жүргізілген зерттеулер мышьяк триоксидінің эмбриоуыттылық пен тератогенділікті көрсететінін растады. Жүкті әйелдерде мышьяк триоксиді қолданылған ем зерттеулері жүргізілген жоқ. Егер пациент жүктілік кезінде мышьяк триоксидін қабылдаса немесе пациент осы препаратпен емдеу кезінде жүкті болып қалса, оған шарана үшін әлеуетті зияны туралы хабарлау керек.

Бала емізу

Мышьяк емшек сүтімен бөлініп шығады. Мышьяк триоксидіне байланысты емшек еметін балаларда ауыр жағымсыз реакциялардың даму ықтималдығына байланысты емізуді препаратпен емдеуге дейін және оның барысында, сондай-ақ соңғы дозаны енгізгеннен кейін екі апта ішінде тоқтату керек.

Ерлер мен әйелдердегі контрацепция

Мышьяк қоспаларының гендік уытты қауіпіне байланысты, бала туатын жастағы әйелдер мышьяк триоксидімен емдеу кезінде және емдеу аяқталғаннан кейін 6 ай бойы сенімді контрацепция әдістерін қолдануы керек.

Еркектерге контрацепцияның сенімді шараларын қолдану керек және мышьяк триоксидімен емдеу кезінде және емдеу аяқталғаннан кейін 3 ай бойы қорғалмаған жыныстық қатынасқа түспеуге кеңес беру керек.

Препараттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Мышьяк триоксиді көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсер етпейді немесе шамалы әсер етеді.

Қолдану жөніндегі нұсқаулар

Дозалау режимі

Ересектер мен егде жастағы пациенттерге бірдей доза ұсынылады.

Төмен және орташа қауіпті алғаш анықталған жедел промиелоцитарлық лейкоз

Индукциялық ем сызбасы

Мышьяк триоксиді медак толық ремиссияға жеткенге дейін күн сайын тәулігіне 0.15 мг/кг дозада вена ішіне енгізілуі керек. Егер емнің 60-шы күніне қарай толық ремиссияға қол жеткізілмесе, емдеуді тоқтату қажет.

Консолидация сызбасы

Мышьяк триоксиді медак аптасына 5 күн тәулігіне 0.15 мг/кг дозада вена ішіне енгізілуі керек. Емдеуді 4 апта бойы 4 апталық үзіліспен, жалпы алғанда 4 курспен жалғастыру керек.

Қайталанатын немесе емделуі қиын жедел промиелоцитарлық лейкоз

Индукциялық ем сызбасы

Мышьяк триоксиді медак толық ремиссияға жеткенге дейін күнделікті белгіленген тәулігіне 0.15 мг/кг дозада вена ішіне енгізілуі керек (лейкоздық жасушалардың бар болу белгілері жоқ сүйек кемігінде бласт жасушаларының 5%-дан азы бар). Егер емнің 50-ші күніне қарай толық ремиссияға қол жеткізілмесе, емдеуді тоқтату қажет.

Консолидация сызбасы

Консолидациялық емді индукциялық ем аяқталғаннан кейін 3-4 аптадан соң бастау керек. Мышьяк триоксиді медак аптасына 5 күн сызбасы бойынша тәулігіне 0.15 мг/кг дозада 25 енгізу көлемінде және 5 апта бойы 2 күндік үзіліспен вена ішіне енгізіледі.

Пациенттердің ерекше топтары

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бауыр функциясы бұзылған барлық топтар бойынша деректер болмағандықтан және мышьяк триоксидімен емдеу кезінде гепатоуытты әсерлер пайда болуы мүмкін болғандықтан, бауыр функциясы бұзылған пациенттерде Мышьяк триоксиді медакты қолданғанда сақ болу ұсынылады («Қолдану кезінде қажетті сақтық шаралары» және «Жағымсыз реакциялардың сипаттамасы» бөлімдерді қараңыз).

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бүйрек функциясы бұзылған барлық топтар бойынша деректер болмағандықтан, бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде Мышьяк триоксиді медакты қолданғанда сақ болу ұсынылады.

Балалар мен жасөспірімдер

17 жасқа дейінгі балаларда мышьяк триоксидінің қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Дозалау режимдері жөніндегі ұсынымдарды ұсыну мүмкін емес.

Енгізу әдісі және жолы

Мышьяк триоксиді медак 1-2 сағат ішінде вена ішіне енгізіледі. Вазомоторлық реакциялар туындаған кезде инфузияның ұзақтығы 4 сағатқа дейін ұзартылуы мүмкін. Препаратты орталықтық веналық катетер арқылы енгізу қажет емес. Мышьяк триоксиді медакпен емдеуді жүргізу үшін пациенттер негізгі ауру ағымының ауырлығына байланысты және емдеу кезінде талапқа сай бақылауды қамтамасыз ету үшін ауруханаға жатқызылуы керек.

Дәрілік препаратты қолданар немесе енгізер алдында қажет сақтық шаралары

Вена ішіне енгізуге арналған Мышьяк триоксиді медак ерітіндісін дайындау

Мышьяк триоксиді медакпен жұмыс істегенде асептика ережелерін қатаң сақтау керек, себебі препарат құрамында консерванттар жоқ.

Мышьяк триоксиді медакты 50 мг/мл (5%) инъекцияға арналған 100-250 мл глюкоза ерітіндісінде немесе 9 мг/мл (0.9%) инъекцияға арналған натрий хлориді ерітіндісінде құтыдан алғаннан кейін бірден сұйылту қажет.

Мышьяк триоксиді медакты басқа дәрілік препараттармен араластыруға немесе олармен бір венаішілік жүйеде бір мезгілде енгізуге болмайды. Препараттың дайындалған ерітіндісі мөлдір және түссіз болуы керек. Парентеральді енгізуге арналған препараттың барлық ерітінділерін енгізер алдында механикалық қосылыстардың бар-жоғын және түсінің өзгеруін көзбен тексеру қажет. Механикалық қосылыстар бар болған жағдайда препаратты қолдануға болмайды.

Дұрыс утилизациялау процедурасы

Мышьяк триоксиді медак тек бір рет қолдануға арналған және құтыдағы препараттың пайдаланылмаған қалдықтарын дұрыс утилизациялау керек.

Препараттың пайдаланылмаған қалдықтарын кейіннен қолдану үшін сақтауға болмайды.

Дәрілік препараттың кез келген қалған мөлшері, препаратпен байланыста болған кез келген заттар немесе қалдықтар емдеу мекемесінде бекітілген талаптарға сәйкес утилизациялануы тиіс.

Артық дозалану жағдайында қабылдануы қажет шаралар

Ауыр жедел мышьяк уыттылығын көрсететін симптомдар (мысалы, құрысулар, бұлшықет әлсіздігі және сананың шатасуы) пайда болған кезде Мышьяк триоксиді медакпен емдеуді дереу тоқтатып, тәулігіне ≤ 1 г дозада пеницилламинмен хелаттаушы ем жүргізу қажеттілігін қарастыру қажет. Пеницилламинмен емдеу ұзақтығын несептегі мышьяқтың деңгейі бойынша бағалау қажет. Дәрілік препаратты пероральді қабылдай алмайтын пациенттер үшін өмірге қауіп төндіретін кез келген жедел уыттылық жойылғанға дейін, әр 4 сағат сайын 3 мг/кг дозада димеркапролды бұлшықет ішіне енгізу мүмкіндігін қарастыруға болады. Осыдан кейін пеницилламинді тәулігіне ≤ 1 г дозада тағайындауға болады. Коагулопатия бар болғанда 10 мг/кг дозада немесе 350 мг/м² сукцимер димеркаптоянтарь қышқылының (DCI) хелаттаушы препаратын 5 күн бойы 8 сағат сайын, содан кейін 2 апта бойы 12 сағат сайын пероральді түрде қабылдау ұсынылады. Мышьякпен ауыр жедел артық дозаланған пациенттерге диализ жүргізу мүмкіндігін қарастыру керек.

Дәрілік препараттың бір немесе бірнеше дозасын өткізіп алу кезіндегі қажетті шаралар

Емдеуді кейінге қалдыру, өзгерту және қайта бастау

Мышьяк триоксиді медакпен емдеуді Ұлттық Обыр Институтының (ҰОИ) жалпы уыттылық критерийлері бойынша 3 дәрежеде немесе одан жоғары уыттылық дамыған кезде жоспарланған ем аяқталғанға дейін кез келген уақытта уақытша тоқтату керек, егер бұл Мышьяк триоксиді медакпен емдеуге байланысты болуы мүмкін деп есептелсе.

Мышьяк триоксиді медакпен байланысты деп саналатын уытты құбылыстары бар пациенттер емдеуді уытты құбылыстар жойылғаннан кейін немесе емді уақытша тоқтатуға себеп болған бұзылулар қалыпқа келгеннен кейін ғана қайта бастауы керек. Мұндай жағдайларда емдеуді алдыңғы тәуліктік дозаның 50%-ын құрайтын дозада қайта бастау керек. Егер уытты құбылыс төмен дозада емді қайта бастағаннан кейін 7 күн ішінде қайталанбаса, тәуліктік дозаны бастапқы дозаның 100%-на дейін қайтадан арттыруға болады. Уыттылық көріністеулері қайталанған пациенттер емдеуден шығарылуы керек. Электрокардиограммадағы (ЭКГ) өзгерістер, электролиттік бұзылулар және гепатоуыттылық «Қолдану кезінде қажетті сақтық шаралары» бөлімінде сипатталған.

Дәрілік препаратты қолдану тәсілін түсіндіру үшін медицина қызметкерінің кеңесіне жүгіну бойынша нұсқаулар

Мышьяк триоксиді медак жедел лейкоздарды емдеуде тәжірибесі бар дәрігердің бақылауымен тағайындалуы керек, бұл ретте «Қолдану кезінде

қажетті сақтық шаралары» бөлімінде сипатталған арнайы мониторинг процедураларын орындау қажет.

ДП стандартты қолдану кезінде көрініс табатын жағымсыз реакциялардың сипаттамасы және осы жағдайда қабылдануы керек шаралар

Жағымсыз реакциялардың жиілігін анықтау келесі критерийлерге сәйкес жүргізіледі: өте жиі ($\geq 1/10$); жиі ($\geq 1/100$ -ден $< 1/10$ -ға дейін); жиі емес ($\geq 1/1000$ -нан $< 1/100$ -ге дейін); сирек ($\geq 1/10\ 000$ -нан $< 1/1000$ -ға дейін); өте сирек ($< 1/10\ 000$); белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес).

Әрбір жиілік тобында жағымсыз реакциялар ауырлықтың кему ретімен ұсынылады.

Барлық дәрежелер

Өте жиі

- гипергликемия, гипокалиемиа, гипомагниемиа
- парестезия, бас айналу, бас ауыруы
- тахикардия
- саралау синдромы, енгігу
- диарея, құсу, жүрек айнуы
- терінің қышынуы, бөртпе
- миалгия
- гипертермия, ауыру, қажу, ісіну
- аланинаминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы, аспартатаминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы, ЭКГ-дағы QT ұзаруы

Жиі

- белдемелі герпес
- фебрильді нейтропения, лейкоцитоз, нейтропения, панцитопения, тромбоцитопения, анемия
- гипернатриемия, кетоацидоз, гипермагниемия
- құрысулар
- көрудің бұлыңғырлануы
- перикардальді жалқық, қарыншалық экстрасистолиялар
- васкулит, гипотония
- гипоксия, плевралық жалқық, плеврит ауыруы, өкпеден альвеолярлы қан кету
- іштің ауыруы
- эритема, беттің ісінуі
- арталгия, сүйектің ауыруы
- бүйрек жеткіліксіздігі
- кеуденің ауыруы, қалтырау

гипербилирубинемия, қандағы креатининнің жоғарылауы, салмақтың артуы

Белгісіз

- сепсис, пневмония
- лейкопения, лимфопения
- сусыздану, сұйықтықтың іркілуі
- сананың шатасуы
- энцефалопатия, Вернике энцефалопатиясы
- жүрек жеткіліксіздігі, қарыншалық тахикардия
- пневмонит
- гамаглутамилтрансфераза деңгейінің жоғарылауы

Дәрежесі ≥ 3

Өте жиі

- гипергликемия, гипокалиемия
- саралау синдромы

Жиі

- фебрильді нейтропения, лейкоцитоз, нейтропения, панцитопения, тромбоцитопения
- гипомагниемия, гипернатриемия, кетоацидоз
- парестезия
- тахикардия, перикардальді жалқық
- васкулит
- ентігу, гипоксия, плевралық жалқық, плеврит ауыруы, өкпеден альвеолярлы қан кету
- диарея, іштің ауыруы
- эритема
- миалгия, арталгия, сүйектің ауыруы
- гипертермия, ауыру, кеуденің ауыруы
- аланинаминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы, аспартатаминотрасфераза деңгейінің жоғарылауы, ЭКГ-дағы QT ұзаруы, гипербилирубинемия

Белгісіз

- белдемелі герпес, сепсис, пневмония
- анемия, лейкопения, лимфопения
- гипермагниемия, сусызданы, сұйықтықтың іркілуі
- сананың шатасуы
- бас айналуы, бас ауыруы, құрысулар, энцефалопатия, Вернике энцефалопатиясы
- көрудің бұлыңғырлануы
- қарыншалық экстрасистолиялар, жүрек жеткіліксіздігі, қарыншалық тахикардия

- гипотония
- пневмонит
- құсу, жүрек айнуы
- терінің қышынуы, бөртпе, беттің ісінуі
- бүйрек жеткіліксіздігі
- қажу, ісіну, қалтырау
- қандағы креатининнің жоғарылауы, салмақтың ауыруы, гамаглутамилтрансфераза деңгейінің жоғарылауы

Жағымсыз дәрілік реакциялар туындаған кезде медицина қызметкеріне, фармацевтика қызметкеріне немесе дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы хабарламаларды қоса алғанда, дәрілік препараттарға жағымсыз реакциялар (әсерлер) бойынша тікелей ақпараттық дерекқорға жүгіну

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК
<http://www.ndda.kz>

Қосымша мәліметтер

Дәрілік препараттың құрамы

1 мл концентраттың құрамында

белсенді зат - 1 мг мышьяк триоксиді

қосымша заттар: натрий гидроксиді, хлорсутек қышқылы (рН түзету үшін), инъекцияға арналған су

* Құтыны азотпен толтырады (жеткілікті мөлшерде, инертті атмосфера үшін)

Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы

Көрінетін бөлшектерсіз, мөлдір түссіз ерітінді.

Шығарылу түрі және қаптамасы

10 мл препараттан хлорбутилді тығынмен тығындалған және «флип-офф» типті алюминий қақпақпен оралған I типті мөлдір шыныдан жасалған құтыға салынады.

Әрбір құтыға заттаңбалық қағаздан жасалған заттаңба жапсырылады.

10 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

Сақтау мерзімі

3 жыл.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

Алғаш ашқаннан кейін

Препаратты ашқаннан кейін бірден пайдалану керек.

Сұйылтқаннан кейін

Ашқаннан кейін химиялық және физикалық тұрақтылығы 30°C температурада 48 сағат және 2-8°C температурада 72 сағат ішінде көрсетілді. Микробиологиялық тұрғыдан препаратты дереу пайдалану керек. Егер дереу пайдаланбаса, медицина қызметкерлері ашқаннан кейін сақтау ұзақтығы мен шарттары үшін жауапты болады, егер препаратты сұйылту стандартты асептикалық жағдайларда жүргізілмесе, әдетте 2° С - 8° С температурада 24 сағаттан аспауы керек.

Сақтау шарттары

30 °C-ден аспайтын температурада сақтау керек.
Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші туралы мәлімет

Фебра Пти Лтд

17-19 Орион тасжолы, Lane Cove West, NSW 2066, Австралия

Телефон/факс: +61 (0) 2 9420 9199, +61 (0) 2 9420 9177

Электронды пошта: andre.v@phebra.com

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы

медак ГмбХ

Театерштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

Телефон/факс: +49 4103 8006 0/+49 4103 8006 100

Электронды пошта: dra@medac.de, contact@medac.de

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)

«Wedel pharma» ЖШС, Манаш Қозыбаев көшесі 8, 54 кеңсе, Алматы қаласы, 050060, телефон: +7 727 3957026, эл.пошта: info_kaz@medac.de