

## УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от «03» \_\_\_\_\_ 07 \_\_\_\_\_ 2024 г.  
№N076344

### Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

#### Торговое наименование

Триоксид мышьяка медак

#### Международное непатентованное название

Нет

#### Лекарственная форма, дозировка

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 1 мг/мл, 10 мл

#### Фармакотерапевтическая группа

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты.  
Антинеопластические препараты. Антинеопластические препараты другие.  
Антинеопластические препараты другие. Мышьяка триоксид.  
Код АТХ L01XX27

#### Показания к применению

Триоксид мышьяка медак показан для индукции и консолидации ремиссии у взрослых пациентов:

- С впервые установленным острым промиелоцитарным лейкозом низкого и среднего риска (количество лейкоцитов  $\leq 10 \times 10^3/\text{мкл}$ ) в комбинации с полностью *транс*-ретиноевой кислотой (АТРА)
- С рецидивирующим или трудно поддающимся лечению острым промиелоцитарным лейкозом (предыдущее лечение должно включать полностью *транс*-ретиноевую кислоту (АТРА) и химиотерапию).

Острый промиелоцитарный лейкоз характеризуется наличием транслокации t(15;17) и/или гена промиелоцитарного лейкоза/альфа-рецептора ретиноевой кислоты (PML/RAR $\alpha$ ).

Частота ответа других подтипов острого миелобластного лейкоза на триоксид мышьяка не изучалась.

#### Перечень сведений, необходимых до начала применения

### ***Противопоказания***

Гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «Состав лекарственного препарата»

### ***Необходимые меры предосторожности при применении***

Пациенты с клинически нестабильным острым промиелоцитарным лейкозом особенно подвержены риску осложнений, и им необходим более частый мониторинг электролитов и глюкозы крови, а также более частое определение гематологических, печёночных и почечных показателей и показателей свёртываемости крови.

#### ***Синдром дифференцировки острого промиелоцитарного лейкоза***

У 27% пациентов с рецидивом или рефрактерной формой острого промиелоцитарного лейкоза, получающих триоксид мышьяка, развиваются симптомы, подобные синдрому ретиноевой кислоты при остром промиелоцитарном лейкозе или синдрому дифференцировки острого промиелоцитарного лейкоза, характеризующемуся лихорадкой, одышкой, увеличением веса, легочными инфильтратами и плевральным или перикардальным выпотом с лейкоцитозом или без него. Этот синдром может быть летальным. У пациентов с впервые установленным диагнозом острого промиелоцитарного лейкоза, получающих триоксид мышьяка и полностью трансретиноевую кислоту (ATRA), синдром дифференцировки острого промиелоцитарного лейкоза наблюдается у 19% пациентов, в том числе тяжелых проявлениях данного синдрома. При первых признаках, которые могут указывать на данный синдром (необъяснимая лихорадка, одышка и/или прибавка в весе, аномальные результаты аускультации грудной клетки или рентгенологические отклонения), введение триоксида мышьяка медак должно быть временно приостановлено и сразу же должно быть начато лечение высокими дозами глюкокортикостероидов (дексаметазон 10 мг внутривенно дважды в день) независимо от количества лейкоцитов и продолжаться не менее 3 дней или дольше, пока признаки и симптомы синдрома дифференцировки не исчезнут. Если клинически оправдано или необходимо, рекомендуется сопутствующее лечение диуретиками. Большинству пациентов с синдромом дифференцировки острого промиелоцитарного лейкоза терапия триоксидом мышьяка может быть возобновлена. При исчезновении признаков и симптомов синдрома дифференцировки лечение Триоксидом мышьяка медак может быть возобновлено на уровне 50% от предыдущей дозы в течение первых 7 дней. При отсутствии ухудшения предыдущей токсичности, введение Триоксида мышьяка медак можно возобновить в полной дозировке. В случае повторного появления симптомов синдрома дифференцировки дозу Триоксида мышьяка медак следует уменьшить до предыдущей дозировки. Чтобы предотвратить развитие синдрома дифференцировки во время индукционного лечения, пациентам с острым промиелоцитарным лейкозом

можно назначить преднизолон в дозе 0.5 мг/кг массы тела в день с 1-го дня до окончания индукционной терапии триоксидом мышьяка. Не рекомендуется добавлять к глюкокортикостероидам химиотерапию по причине отсутствия опыта совместного назначения глюкокортикостероидов и химиотерапии для лечения синдрома дифференцировки, вызванного триоксидом мышьяка. Пострегистрационный опыт применения триоксида мышьяка показывает, что подобный синдром может возникать у пациентов с другими типами злокачественных новообразований. Мониторинг и лечение данных пациентов должны быть такими же, как описано выше.

#### *Отклонения на электрокардиограмме (ЭКГ)*

Триоксид мышьяка может вызывать удлинение интервала QT и полную атриовентрикулярную блокаду. Удлинение интервала QT может приводить к развитию желудочковой тахикардии типа «пируэт» («torsade de pointes»), которая может иметь летальный исход. Предыдущее лечение антрациклинами может увеличивать риск удлинения интервала QT. Риск развития желудочковой тахикардии типа «пируэт» зависит от степени удлинения интервала QT, одновременного назначения лекарственных средств, удлиняющих интервал QT (таких как антиаритмические средства класса Ia и III (например, хинидин, амиодарон, соталол, дофетилид), нейрелептиков (например, тиоридазин), антидепрессантов (например, амитриптилин), некоторых макролидов (например, эритромицин), некоторых антигистаминных препаратов (например, терфенадин и астемизол), некоторых хинолоновых антибиотиков (например, спарфлоксацин) и других лекарственных препаратов, которые, как известно, увеличивают интервал QT (например, цисаприд), наличия желудочковой тахикардии типа «пируэт» в анамнезе, уже имеющегося удлинения интервала QT, наличия хронической сердечной недостаточности, приёма диуретиков, вызывающих потерю калия, амфотерицина В или других вмешательств, которые приводят к гипокалиемии или гипомагниемии. По данным клинических исследований у 40% пациентов с рецидивирующим или трудно поддающимся лечению острым промиелоцитарным лейкозом, получавших триоксид мышьяка, наблюдалось как минимум одно скорректированное удлинение интервала QT (QTc) более чем на 500 мсек. Удлинение интервала QTc наблюдалось между 1-ой и 5-ой неделями после внутривенного введения триоксида мышьяка и возвращалось к исходному уровню к 8-ой неделе. У одного пациента (получавшего несколько лекарственных препаратов, включая амфотерицин В) во время индукционной терапии рецидива острого промиелоцитарного лейкоза триоксидом мышьяка наблюдалась бессимптомная желудочковая тахикардия типа «пируэт». У 15.6% пациентов с впервые установленным острым промиелоцитарным лейкозом отмечалось удлинение интервала QTc при применении триоксида мышьяка в сочетании с АТРА (см. раздел «Описание нежелательных реакций»). У

одного пациента с впервые установленным острым промиелоцитарным лейкозом введение триоксида мышьяка было прекращено на 3-й день индукционного лечения из-за значительного удлинения интервала QTc и электролитных нарушений.

#### *Рекомендации по мониторингу ЭКГ и электролитов*

Перед началом терапии триоксидом мышьяка необходимо выполнить ЭКГ в 12 отведениях и проверить уровень сывороточных электролитов (калий, кальций и магний) и креатинина; необходимо откорректировать имеющиеся электролитные нарушения, и, если возможно, следует прекратить приём лекарственных средств, которые, как известно, удлиняют интервал QT. Пациенты с факторами риска удлинения QTc или факторами риска развития желудочковой тахикардии типа «пируэт» должны находиться под постоянным наблюдением с мониторингом сердечной функции (ЭКГ). Если QTc превышает 500 мсек, необходимо провести корректирующие мероприятия и повторно определить QTc проведением серии ЭКГ, перед рассмотрением вопроса о возобновлении терапии триоксидом мышьяка можно обратиться за консультацией к специалисту, при его наличии. Во время терапии триоксидом мышьяка концентрация калия должна быть выше 4 мЭкв/л, а концентрация магния должна быть выше 1.8 мг/дл. Следует повторно оценить факторы риска для пациентов, у которых абсолютное значение интервала QT превышает 500 мсек. Также необходимо предпринять срочные меры для коррекции имеющихся факторов риска, при этом необходимо рассмотреть соотношение риска и пользы как в отношении продолжения, так и отмены терапии триоксидом мышьяка. При развитии обмороков, учащенного или нерегулярного сердцебиения, пациент должен быть госпитализирован и находиться под постоянным наблюдением, при этом должно быть проведено определение электролитов в сыворотке крови, а терапия триоксидом мышьяка должна быть временно приостановлена до тех пор, пока интервал QTc не снизится до уровня ниже 460 мсек, электролитные нарушения не будут нормализованы, а обмороки и нерегулярное сердцебиение не прекратятся. После исчезновения этих симптомов лечение следует возобновить в дозе 50% от предыдущей суточной дозы. Если удлинение интервала QTc не повторится в течение 7 дней после возобновления лечения в уменьшенной дозе, лечение триоксидом мышьяка может быть возобновлено в дозе 0.11 мг/кг массы тела в день в течение второй недели. Если удлинения QT не происходит, суточную дозу можно увеличить до 100% от первоначальной. Нет данных о влиянии триоксида мышьяка на интервал QTc в ходе самой инфузии. ЭКГ необходимо определять два раза в неделю, а у клинически нестабильных пациентов – более часто во время индукции и консолидации.

#### *Гепатотоксичность (3 степень или выше)*

Гепатотоксические эффекты 3 или 4 степени развивались у 63.2% пациентов с впервые установленным диагнозом острый

промиелоцитарный лейкоз низкого и среднего риска во время индукционного или консолидирующего лечения триоксидом мышьяка в сочетании с АТРА (см. раздел «Описание нежелательных реакций»). Однако токсические эффекты исчезали при временном прекращении введения триоксида мышьяка, АТРА или обоих препаратов. Лечение триоксидом мышьяка необходимо прекратить до запланированного окончания терапии в любое время при развитии гепатотоксичности 3 степени или выше по общим критериям токсичности. При снижении уровня билирубина и/или АСТ и/или щелочной фосфатазы ниже 4-кратного превышения верхней границы нормы, лечение триоксидом мышьяка следует возобновить в 50% от предыдущей дозы в течение первых 7 дней. В последующем при отсутствии ухудшения токсических проявлений лечение триоксидом мышьяка следует возобновить в полной дозировке. В случае повторного развития гепатотоксичности терапию триоксидом мышьяка необходимо полностью прекратить.

#### *Перерывы в терапии и изменение режима дозирования*

Лечение триоксидом мышьяка следует временно прервать до запланированного завершения терапии в любое время при развитии токсичности 3 степени или выше по общим критериям токсичности Национального Института Рака (СТС), если считается, что это возможно связано с лечением триоксидом мышьяка (см. «Режим дозирования»).

#### *Лабораторные анализы*

Уровни электролитов и глюкозы, а также гематологические, печеночные, почечные показатели и показатели свёртываемости крови должны определяться не реже двух раз в неделю, а у клинически нестабильных пациентов – еще чаще во время индукции, и не реже одного раза в неделю во время консолидации.

#### *Гиперлейкоцитоз*

У некоторых пациентов с рецидивирующим или трудно поддающимся лечению острым промиелоцитарным лейкозом введение триоксида мышьяка вызывало развитие гиперлейкоцитоза ( $\geq 10 \times 10^3/\text{мкл}$ ). Связь между исходным количеством лейкоцитов и развитием гиперлейкоцитоза не обнаружена, а также отсутствовала связь между исходным количеством лейкоцитов и пиковым количеством лейкоцитов. Гиперлейкоцитоз никогда не лечили дополнительной химиотерапией, и он разрешался продолжением терапии триоксидом мышьяка. Уровень лейкоцитов во время консолидации был не таким высоким, как во время индукционного лечения, и составлял  $<10 \times 10^3/\text{мкл}$ , за исключением одного пациента, у которого во время консолидации количество лейкоцитов составило  $22 \times 10^3/\text{мкл}$ . У 20 пациентов с рецидивирующим или трудно поддающимся лечению острым промиелоцитарным лейкозом (50%) наблюдался лейкоцитоз; однако у всех этих пациентов количество лейкоцитов снижалось или нормализовалось после достижения костномозговой ремиссии, а цитотоксическая химиотерапия или лейкоферез не

потребовались. У вновь диагностированных пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом низкого и среднего риска лейкоцитоз развился во время индукционной терапии у 35 из 74 (47%) пациентов. Тем не менее, все случаи были успешно вылечены назначением гидроксимочевины. Пациентам с впервые установленным острым промиелоцитарным лейкозом низкого и среднего риска и с рецидивирующим или трудно поддающимся лечению острым промиелоцитарным лейкозом, у которых после начала терапии развивается стойкий лейкоцитоз, следует назначать гидроксимочевину. Применение гидроксимочевины следует продолжать в установленной дозе для поддержания количества лейкоцитов на уровне  $\leq 10 \times 10^3/\text{мкл}$ , а затем постепенно снижать дозу.

Таблица 1. Рекомендации по дозированию гидроксимочевины

Лейкоциты	Гидроксимочевина
10 – 50 x 10 <sup>3</sup> /мкл	по 500 мг четыре раза в день
> 50 x 10 <sup>3</sup> /мкл	по 1000 мг четыре раза в день

#### *Развитие вторичных злокачественных новообразований*

В связи с тем, что триоксид мышьяка обладает канцерогенными для человека свойствами, необходимо наблюдение за пациентами в отношении развития вторичных злокачественных новообразований.

#### *Энцефалопатия*

Имеются сообщения о случаях развития энцефалопатии при лечении триоксидом мышьяка. Сообщалось о развитии энцефалопатии Вернике после лечения триоксидом мышьяка у пациентов с дефицитом витамина В1. Пациенты с дефицитом витамина В1 должны находиться под тщательным наблюдением в отношении признаков и симптомов энцефалопатии после начала терапии Триоксидом мышьяка медак. В некоторых случаях введение витамина В1 приводило к нормализации состояния.

#### ***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

Формальные исследования фармакокинетических взаимодействий между триоксидом мышьяка и другими лекарственными средствами не проводились.

#### *Лекарственные средства, которые, как известно, вызывают удлинение интервала QT/QTc, гипокалиемию или гипомагниемию*

Во время лечения триоксидом мышьяка можно ожидать удлинение QT/QTc, также имеются сообщения о развитии желудочковой тахикардии типа «пируэт» и полной блокаде сердца. Пациенты, которые получают или получали лекарственные препараты, которые, как известно, вызывают гипокалиемию или гипомагниемию, такие как диуретики или амфотерицин В, подвержены более высокому риску желудочковой тахикардии типа

«пируэт». Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении Триоксида мышьяка медак с другими лекарственными средствами, которые, как известно, вызывают удлинение интервала QT/QTc, такими как макролидные антибиотики, нейролептик тиоридазин или лекарственные препараты, которые вызывают гипокалиемию или гипомagneмию. Дополнительная информация о лекарственных средствах, удлиняющих интервал QT, приведена в разделе «Необходимые меры предосторожности при применении».

#### *Гепатотоксичные лекарственные препараты*

Во время лечения триоксидом мышьяка могут возникать гепатотоксические эффекты. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении Триоксида мышьяка медак с другими лекарственными средствами, которые, как известно, вызывают гепатотоксические эффекты (см. разделы «Необходимые меры предосторожности при применении» и «Описание нежелательных реакций»).

#### *Другие противолейкемические лекарственные препараты*

Влияние триоксида мышьяка на эффективность других противолейкемических лекарственных препаратов неизвестно.

### **Специальные предупреждения**

#### *Пациенты с нарушенной функцией почек*

По причине отсутствия данных по всем группам пациентов с нарушенной функцией почек, Триоксид мышьяка медак рекомендуется применять с осторожностью у пациентов с нарушенной функцией почек. Опыта лечения пациентов с нарушенной функцией почек тяжёлой степени тяжести недостаточно для определения необходимости коррекции дозы. Применение триоксида мышьяка у пациентов, находящихся на гемодиализе, не изучалось.

#### *Пациенты с нарушенной функцией печени*

По причине отсутствия данных по всем группам пациентов с нарушенной функцией печени, а также по причине вероятности развития гепатотоксических проявлений во время лечения триоксидом мышьяка, рекомендуется с осторожностью применять Триоксид мышьяка медак у пациентов с нарушенной функцией печени (в отношении гепатотоксичности также см. разделы «Необходимые меры предосторожности при применении при гепатотоксичности» и «Описание нежелательных реакций»). Опыт лечения пациентов с нарушенной функцией печени тяжёлой степени тяжести недостаточен для определения необходимости коррекции дозы.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Имеются ограниченные клинические данные по применению триоксида мышьяка у пациентов пожилого возраста. В этой группе пациентов Триоксид мышьяка медак необходимо назначать с осторожностью.

### *Вспомогательное вещество с известным эффектом*

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в однократной дозе, т.е. считается препаратом, практически не содержащим натрия.

### *Во время беременности или лактации*

#### *Беременность*

Исследования на животных продемонстрировали, что триоксид мышьяка проявляет эмбриотоксичность и тератогенность. Исследования терапии триоксидом мышьяка у беременных женщин не проводились. Если пациентка принимает триоксид мышьяка во время беременности, или если пациентка забеременеет во время лечения данным препаратом, она должна быть проинформирована о потенциальном вреде для плода.

#### *Кормление грудью*

Мышьяк выделяется с грудным молоком. Из-за вероятности развития серьезных нежелательных реакций у грудных детей из-за триоксида мышьяка, грудное вскармливание необходимо прекратить до и на протяжении всей терапии препаратом, а также в течение двух недель после введения последней дозы.

#### *Контрацепция у мужчин и женщин*

Из-за генотоксического риска примесей мышьяка женщины детородного возраста должны применять надежные методы контрацепции во время лечения триоксидом мышьяка и в течение 6 месяцев после завершения лечения.

Мужчинам следует применять надежные меры контрацепции, и им следует рекомендовать не вступать в незащищенные половые акты во время лечения триоксидом мышьяка и в течение 3 месяцев после завершения лечения.

#### *Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Триоксид мышьяка не оказывает или незначительно влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

## **Рекомендации по применению**

### ***Режим дозирования***

Взрослым и пожилым пациентам рекомендуется одна и та же доза.

### ***Впервые установленный острый промиелоцитарный лейкоз низкого и среднего риска***

#### ***Схема индукционной терапии***

Триоксид мышьяка медак следует вводить внутривенно в дозе 0.15 мг/кг/сут ежедневно до достижения полной ремиссии. Если к 60-му дню терапии полная ремиссия не достигнута, лечение необходимо прекратить.

#### ***Схема консолидации***

Триоксид мышьяка медак следует вводить внутривенно в дозе 0.15 мг/кг/сут 5 дней в неделю. Лечение следует продолжать в течение 4 недель с 4-х недельным перерывом в общей сложности 4 курса.

Рецидивирующий или трудно поддающийся лечению острый промиелоцитарный лейкоз

*Схема индукционной терапии*

Триоксид мышьяка медак следует вводить внутривенно в фиксированной дозе 0.15 мг/кг/сут ежедневно до достижения полной ремиссии (в костном мозге присутствует менее 5% бластных клеток без признаков присутствия лейкозных клеток). Если к 50-му дню терапии полная ремиссия не достигнута, лечение необходимо прекратить.

*Схема консолидации*

Консолидирующую терапию необходимо начинать через 3-4 недели после завершения индукционной терапии. Триоксид мышьяка медак вводится внутривенно в дозе 0.15 мг/кг/сут в количестве 25 введений по схеме 5 дней в неделю и 2-дневный перерыв в течение 5 недель.

**Особые группы пациентов**

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

Поскольку данные по всем группам с нарушением функции печени отсутствуют, и во время лечения триоксидом мышьяка могут возникать гепатотоксические эффекты, рекомендуется соблюдать осторожность при применении Триоксида мышьяка медак у пациентов с нарушением функции печени (см. разделы «Необходимые меры предосторожности при применении» и «Описание нежелательных реакций»).

*Пациенты с почечной недостаточностью*

Поскольку данные по всем группам с нарушением функции почек отсутствуют, рекомендуется соблюдать осторожность при применении Триоксида мышьяка медак у пациентов с нарушением функции почек.

*Дети и подростки*

Безопасность и эффективность триоксида мышьяка у детей в возрасте до 17 лет не установлена. Рекомендации по режимам дозирования не могут быть представлены.

**Метод и путь введения**

Триоксид мышьяка медак вводится внутривенно в течение 1-2 часов. При возникновении вазомоторных реакций продолжительность инфузии может быть продлена до 4 часов. Не требуется введение препарата через центральный венозный катетер. Для проведения лечения Триоксидом мышьяка медак пациенты должны быть госпитализированы в стационар по причине тяжести течения основного заболевания и для обеспечения адекватного наблюдения во время лечения.

*Меры предосторожности перед обращением или введением лекарственного препарата*

*Приготовление раствора Триоксида мышьяка медак для внутривенного введения*

При обращении с Триоксидом мышьяка медак необходимо строго соблюдать правила асептики, поскольку препарат не содержит консерванты.

Триоксид мышьяка медак необходимо развести в 100–250 мл раствора глюкозы для инъекций 50 мг/мл (5%) или раствора натрия хлорида для инъекций 9 мг/мл (0.9%) сразу после извлечения из флакона.

Триоксид мышьяка медак нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами или вводить одновременно с ними в одной внутривенной системе. Приготовленный раствор препарата должен быть прозрачным и бесцветным. Перед введением все растворы препарата для парентерального введения необходимо проверять визуально на наличие механических включений и изменение цвета. При наличии механических включений препарат применять нельзя.

#### *Процедура правильной утилизации*

Триоксид мышьяка медак предназначен только для однократного применения, и любые неиспользованные остатки препарата во флаконе необходимо правильно утилизировать. Нельзя хранить неиспользованные остатки препарата для последующего применения.

Любое оставшееся количество лекарственного препарата, любые предметы, контактировавшие с препаратом, или отходы должны быть утилизированы в соответствии с требованиями, утвержденными в лечебном учреждении.

#### ***Меры, которые необходимо принять в случае передозировки***

При появлении симптомов, указывающих на серьезную острую мышьяковую токсичность (например, судороги, мышечная слабость и спутанность сознания), необходимо немедленно прекратить лечение Триоксидом мышьяка медак и рассмотреть необходимость хелатирующей терапии пеницилламином в суточной дозе  $\leq 1$  г/день. Продолжительность лечения пеницилламином необходимо оценивать по уровню мышьяка в моче. Для пациентов, которые не могут принимать лекарственный препарат перорально, можно рассмотреть возможность внутримышечного введения димеркапрола в дозе 3 мг/кг каждые 4 часа до тех пор, пока не исчезнет любая острая жизнеугрожающая токсичность. После этого можно назначать пеницилламин в суточной дозе  $\leq 1$  г/день. При наличии коагулопатии рекомендуется пероральный прием хелатирующего препарата сукцимер димеркаптоянтарной кислоты (DCI) в дозе 10 мг/кг или 350 мг/м<sup>2</sup> каждые 8 часов в течение 5 дней, а затем каждые 12 часов в течение 2 недель. Пациентам с тяжелой острой передозировкой мышьяка следует рассмотреть необходимость проведения диализа.

#### ***Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата***

##### *Отсрочка, изменение и возобновление лечения*

Лечение Триоксидом мышьяка медак следует временно приостановить в любое время до запланированного завершения терапии при развитии

токсичности 3 степени или выше по общим критериям токсичности Национального Института Рака (СТС), если считается, что это возможно связано с лечением Триоксидом мышьяка медак.

Пациенты с токсическими явлениями, которые считаются связанными с Триоксидом мышьяка медак, должны возобновить лечение только после разрешения токсических явлений или после нормализации нарушений, которые послужили причиной прерывания терапии. В таких случаях лечение следует возобновлять в дозе, составляющей 50% от предыдущей суточной дозы. Если токсическое явление не повторяется в течение 7 дней после возобновления лечения при сниженной дозе, суточную дозу можно снова повысить до 100% первоначальной дозы. Пациенты с рецидивом проявлений токсичности должны быть сняты с лечения. Изменения электрокардиограммы (ЭКГ), электролитные нарушения и гепатотоксичность описаны в разделе «Необходимые меры предосторожности при применении».

***Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата***

Триоксид мышьяка медак должен быть введен только под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении острых лейкозов, при этом необходимо соблюдать специальные процедуры мониторинга, описанные в разделе «Необходимые меры предосторожности при применении».

**Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

Определение частоты нежелательных реакций проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq$  от  $1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq$  от  $1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

**Все степени**

*Очень часто*

- гипергликемия, гипокалиемия, гипомагниемия
- парестезия, головокружение, головная боль
- тахикардия
- синдром дифференцировки, одышка
- диарея, рвота, тошнота
- кожный зуд, сыпь
- миалгия
- гипертермия, боль, утомляемость, отек

повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспаратаминотрансферазы, удлинение QT на ЭКГ

*Часто*

- опоясывающий герпес
- фебрильная нейтропения, лейкоцитоз, нейтропения, панцитопения, тромбоцитопения, анемия
- гипернатриемия, кетоацидоз, гипермагниемия
- судороги
- затуманенность зрения
- перикардальный выпот, желудочковые экстрасистолии
- васкулит, гипотония
- гипоксия, плевральный выпот, плевритная боль, легочное альвеолярное кровотечение
- боль в животе
- эритема, отек лица
- арталгия, боль в костях
- почечная недостаточность
- боль в груди, озноб
- гипербилирубинемия, повышение креатинина в крови, увеличение веса

*Неизвестно*

- сепсис, пневмония
- лейкопения, лимфопения
- обезвоживание, задержка жидкости
- спутанность сознания
- энцефалопатия, энцефалопатия Вернике
- сердечная недостаточность, желудочковая тахикардия
- пневмонит
- повышение уровня гамаглутамилтрансферазы

**Степень  $\geq 3$**

*Очень часто*

- гипергликемия, гипокалиемия
- синдром дифференцировки

*Часто*

- фебрильная нейтропения, лейкоцитоз, нейтропения, панцитопения, тромбоцитопения
- гипомагниемия, гипернатриемия, кетоацидоз
- парестезия
- тахикардия, перикардальный выпот
- васкулит
- одышка, гипоксия, плевральный выпот, плевритная боль, легочное альвеолярное кровотечение

- диарея, боль в животе
- эритема
- миалгия, арталгия, боль в костях
- гипертермия, боль, боль в груди
- повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, удлинение QT на ЭКГ, гипербилирубинемия
- Неизвестно*
- опоясывающий герпес, сепсис, пневмония
- анемия, лейкопения, лимфопения
- гипермагниемия, обезвоживание, задержка жидкости
- спутанность сознания
- головокружение, головная боль, судороги, энцефалопатия, энцефалопатия Вернике
- затуманенность зрения
- желудочковые экстрасистолы, сердечная недостаточность, желудочковая тахикардия
- гипотония
- пневмонит
- рвота, тошнота
- кожный зуд, сыпь, отек лица
- почечная недостаточность
- утомляемость, отек, озноб
- повышение креатинина в крови, увеличение веса, повышение уровня гамаглутамилтрансферазы

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан**  
<http://www.ndda.kz>

#### **Дополнительные сведения**

##### ***Состав лекарственного препарата***

1 мл концентрата содержит

*активное вещество* - триоксид мышьяка 1 мг

*вспомогательные вещества*: натрия гидроксид, кислота хлороводородная, вода для инъекций

\* Флакон наполняют азотом (в достаточном количестве, для создания инертной атмосферы)

### **Описание внешнего вида, запаха, вкуса**

Прозрачный, бесцветный раствор без видимых частиц.

### **Форма выпуска и упаковка**

По 10 мл препарата помещают во флакон из прозрачного стекла типа I, закупоренный серой хлорбутиловой пробкой и закатанный алюминиевой крышкой типа «флип-офф».

На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной.

По 10 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в коробку из картона.

### **Срок хранения**

3 года.

Не применять по истечении срока годности!

*После первого вскрытия*

Препарат следует использовать немедленно сразу после вскрытия.

*После разведения*

Химическая и физическая стабильность после вскрытия была продемонстрирована в течение 48 часов при 30°C и 72 часов при 2-8°C. С микробиологической точки зрения препарат нужно использовать немедленно. Если не использовать немедленно, медицинские работники несут ответственность за длительность и условия хранения после вскрытия, которые обычно не должны превышать 24 часа при 2° С - 8° С, если разведение препарата проводилось не в стандартных асептических условиях.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

### **Сведения о производителе**

Фебра Пти Лтд

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

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

Электронная почта: [andre.v@phebra.com](mailto:andre.v@phebra.com)

### **Держатель регистрационного удостоверения**

медак ГмбХ

Театерштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

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

Электронная почта: [dra@medac.de](mailto:dra@medac.de), [contact@medac.de](mailto:contact@medac.de)

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «Wedel pharma», улица Манаша Козыбаева 8, офис 54, город Алматы, 050060, телефон: +7 727 3957026, эл. почта: [info\\_kaz@medac.de](mailto:info_kaz@medac.de)