

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

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Мышьяк триоксиді медак, 1 мг/мл, инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат, 10 мл

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Мышьяк триоксиді

2.2 Сапалық және сандық құрамы

1 мл концентраттың құрамында

белсенді зат – 1 мг мышьяк триоксиді.

дәрілік препараттың құрамында бар болуы ескерілуі тиіс қосымша зат: натрий гидроксиді

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 бөлімінен қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат

Көрінетін бөлшектерсіз, мөлдір түссіз ерітінді

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1 Қолданылуы

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

– Толық *транс*-ретиной қышқылымен (ATRA) біріктірілімде төмен және орташа қауіпті (лейкоциттер саны $\leq 10 \times 10^3$ /мкл) алғаш анықталған жедел промиелоцитарлық лейкозы бар

– Қайталанатын немесе емделуі қиын жедел промиелоцитарлық лейкозы бар (алдыңғы ем толық *транс*-ретиной қышқылын (ATRA) 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.

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Мышьяк триоксидін медак жедел лейкоздарды емдеуде тәжірибесі бар дәрігердің бақылауымен қолдану керек, бұл ретте 4.4 бөлімінде сипатталған арнайы мониторинг процедураларын орындау қажет.

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.

Емдеуді кейінге қалдыру, өзгерту және қайта бастау

Мышьяк триоксиді медакпен емдеуді Ұлттық Обыр Институтының (СТС) жалпы ұйымдастыру критерийлері бойынша 3 дәрежеде немесе одан жоғары ұйымдастыру 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 ұйымдастыру құбылыстары бар пациенттер емдеуді ұйымдастыру 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 ұйымдастыру құбылыс төмен дозада емді қайта бастағаннан кейін 7 күн ішінде қайталанбаса, тәуліктік дозаны бастапқы дозаның 100%-на дейін қайтадан арттыруға болады. Ұйымдастыру көріністеулері қайталанған пациенттер емдеуден шығарылуы керек. Электрокардиограммадағы (ЭКГ) өзгерістер, электролиттік бұзылулар және гепатоұйымдастырулық 4.4 бөлімінде сипатталған.

Пациенттердің ерекше топтары

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бауыр функциясы бұзылған барлық топтар бойынша деректер болмағандықтан және мышьяк триоксидімен емдеу кезінде гепатоұйымдастыру эсерлер пайда болуы мүмкін болғандықтан, бауыр функциясы бұзылған пациенттерде Мышьяк триоксиді медакты қолданғанда сақ болу ұсынылады (4.4 және 4.8 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. Қазіргі уақытта 5-16 жас аралығындағы балалар бойынша қолда бар деректер 5.1 бөлімінде сипатталған, бірақ дозалау режимдері жөніндегі ұсынымдарды ұсыну мүмкін емес.

Қолдану тәсілі

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.

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.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

Белсенді затқа немесе 6.1 бөлімінде атап көрсетілген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі 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 үю 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 медакты 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 медакпен емдеу алғашқы 7 күн ішінде алдыңғы дозаның 50% деңгейінде қайта басталуы мүмкін. Алдыңғы

уыттылықтың нашарлауы болмаған жағдайда, Мышьяк триоксиді медак енгізуді толық дозада қайта бастауға болады. Саралау синдромының симптомдары қайталанған жағдайда, Мышьяк триоксиді медак 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 (4.8 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 қаупі 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 төмендегенше, 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 (4.8 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 (4.2 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.

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 медақты сақтықпен қолдану ұсынылады (гепатоуыттылыққа қатысты сондай-ақ 4.4 және 4.8 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 медақты сақтықпен тағайындау керек.

Гиперлейкоцитоз

Қайталанатын немесе емделуі қиын жедел промиелоцитарлық лейкозы бар кейбір пациенттерде Мышьяк триоксиді медақты 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 (4.8 бөлімін қараңыз). 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 /мкл	күніне төрт рет 500 мг
> 50 x 10 ³ /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 медақпен емдеуді бастағаннан кейін энцефалопатияның белгілері мен симптомдарына қатысты мұқият

бақылауда болуы керек. Кейбір жағдайларда В1 дәруменін енгізу жағдайдың қалыпқа келуіне әкелген.

Натрий мөлшері

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

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

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 медақты 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 4.4 бөлімінде келтірілген.

Гепатоуытты дәрілік препараттар

Мышьяк триоксидімен емдеу кезінде гепатоуытты әсерлер туындауы мүмкін. Мышьяк триоксиді медақты гепатоуытты әсерлерді туындататыны белгілі, басқа дәрілік заттармен бір мезгілде тағайындаған кезде сақ болу ұсынылады (4.4 және 4.8 бөлімдерін қараңыз).

Лейкемияға қарсы басқа дәрілік препараттар

Мышьяк триоксидінің лейкемияға қарсы басқа дәрілік препараттардың тиімділігіне әсері белгісіз.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Жүктілік

Жануарларға жүргізілген зерттеулер мышьяк триоксидінің эмбриоуыттылық пен тератогенділікті көрсететінін растады (5.3 бөлімін қараңыз). 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.

Фертильділік

Мышьяк триоксидімен жүргізілетін емнің фертильділікке әсеріне қатысты клиникалық немесе клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізілген жоқ.

Ерлер мен әйелдердегі контрацепция

Мышьяк қоспаларының гендік уытты қаупіне байланысты (5.3 бөлімін қараңыз), 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.

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері
Мышьяк триоксиді көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсер етпейді немесе шамалы әсер етеді.

4.8. Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейінінің түйіндемесі

Клиникалық зерттеулерге сәйкес, СТС критерийлері бойынша 3 және 4 дәрежелі мышьяк триоксидімен емдеу кезіндегі жағымсыз реакциялар қайталанатын немесе емделуі қиын жедел промиелоцитарлық лейкозбен ауыратын пациенттердің 37%-ында туындаған. Гипергликемия, гипокалиемия, нейтропения және аланинаминотрансфераза (АЛТ) деңгейінің жоғарылауы анағұрлым жиі кездесетін реакциялар болды. Гематологиялық көрсеткіштерді бағалауға сәйкес, лейкоцитоз қайталанатын немесе емделуі қиын жедел промиелоцитарлық лейкозбен ауыратын пациенттердің 50%-ында байқалды. Ауыр жағымсыз реакциялар жиі пайда болды (1-10%) және қайталанатын немесе емделуі қиын жедел промиелоцитарлық лейкозбен ауыратын пациенттерде күтпеген жағдай болмады. Мышьяк триоксидіне қатысты осы ауыр жағымсыз реакциялар жедел промиелоцитарлық лейкоздың саралау синдромын (3), лейкоцитозды (3), QT ұзарған аралығын (4, 1 «пируэт» типті қарыншалық тахикардиямен), жүрекшелер фибрилляциясын немесе жүрекшелердің дірілдеуін (1), гипергликемияны (2) және қан кетумен, инфекциялармен, ауырсыну синдромымен, диареямен, жүрек айнуымен байланысты бірқатар ауыр жағымсыз реакцияларды қамтуы мүмкін. Жалпы алғанда, қайталанатын немесе емделуі қиын жедел промиелоцитарлық лейкозбен ауыратын пациенттерде емдеу аясында туындайтын жағымсыз реакциялардың уақыт өте келе негізгі аурумен байланысты жағдайдың жақсаруы арқасында төмендеуге деген үрдісі болды. Пациенттердің индукциялыққа қарағанда мышьяк триоксидін консолидациялайтын және демеуші емге жақсы жағымдылық үрдісі байқалды. Бұл емнің ерте сатысында жағымсыз құбылыстар мен бақыланбайтын ауру процесінің қабаттасуымен және аурудың симптомдары мен ауырлығын бақылау үшін қажетті, көптеген қатарлас дәрілік препараттармен байланысты болуы мүмкін.

Төмен және орташа қауіпті жедел промиелоцитарлық лейкоз диагнозы алғаш анықталған пациенттерде АТРА плюс химиотерапия және АТРА плюс мышьяк триоксиді секілді дәрілік препараттардың екі біріктірілімін салыстыратын, тиімділігі кем түспейтін 3-фазалық көп орталықты зерттеуде (APL0406 зерттеуі; 5.1 бөлімін қараңыз), мышьяк триоксидімен емделген пациенттерде гепатоуыттылық, тромбоцитопения, нейтропения және QT аралығының ұзаруын қамтитын, ауыр жағымсыз реакциялар байқалды.

Жағымсыз реакциялардың кестелік тізбесі

Келесі жағымсыз реакциялар APL0406 зерттеуінде төмен және орташа қауіпті жедел промиелоцитарлық лейкоз диагнозы алғаш анықталған пациенттерде, сондай-ақ клиникалық зерттеулерде және/немесе маркетингтен кейінгі бақылауларда қайталанатын және рефрактерлі жедел промиелоцитарлық лейкозы бар пациенттерде тіркелді. 2-кестеде атап көрсетілген және ағзалар жүйесінің кластары мен MedDRA жүйесінің жиіліктеріне сәйкес ұсынылған жағымсыз реакциялар қайталанатын және рефрактерлі жедел промиелоцитарлық лейкозға шалдыққан 52 пациентте мышьяк триоксиді қолданылған клиникалық зерттеулер кезінде байқалған.

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).

2-кесте.

	Барлық дәрежелер	Дәрежесі ≥ 3
Инфекциялық және паразиттік аурулар		
Белдемелі герпес	Жиі	Белгісіз
Сепсис	Белгісіз	Белгісіз
Пневмония	Белгісіз	Белгісіз
Қан және лимфа жүйелері тарапынан асқынулар		
Фебрильді нейтропения	Жиі	Жиі
Лейкоцитоз	Жиі	Жиі
Нейтропения	Жиі	Жиі
Панцитопения	Жиі	Жиі
Тромбоцитопения	Жиі	Жиі
Анемия	Жиі	Белгісіз
Лейкопения	Белгісіз	Белгісіз
Лимфопения	Белгісіз	Белгісіз
Метаболизмдік бұзылулар және тамақтану бұзылулары		
Гипергликемия	Өте жиі	Өте жиі
Гипокалиемиа	Өте жиі	Өте жиі
Гипомагниемиа	Өте жиі	Жиі
Гипернатриемиа	Жиі	Жиі
Кетоацидоз	Жиі	Жиі
Гипермагниемиа	Жиі	Белгісіз
Сусыздану	Белгісіз	Белгісіз
Сұйықтықтың іркілуі	Белгісіз	Белгісіз
Психикалық бұзылулар		
Сананың шатасуы	Белгісіз	Белгісіз
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар		
Парестезия	Өте жиі	Жиі
Бас айналу	Өте жиі	Белгісіз
Бас ауыруы	Өте жиі	Белгісіз
Құрысулар	Жиі	Белгісіз
Энцефалопатия, Вернике энцефалопатиясы	Белгісіз	Белгісіз
Көрудің бұзылуы		
Көрудің бұлыңғырлануы	Жиі	Белгісіз
Жүрек бұзылыстары		
Тахикардия	Өте жиі	Жиі
Перикардальді жалқық	Жиі	Жиі
Қарыншалық экстрасистолиялар	Жиі	Белгісіз
Жүрек жеткіліксіздігі	Белгісіз	Белгісіз
Қарыншалық тахикардия	Белгісіз	Белгісіз
Тамырлық бұзылулар		
Васкулит	Жиі	Жиі
Гипотония	Жиі	Белгісіз
Тыныс алу жолдары, кеуде қуысы ағзалары және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар		
Саралау синдромы	Өте жиі	Өте жиі

Ентігу		Өте жиі	Жиі
Гипоксия		Жиі	Жиі
Плевралық жалқық		Жиі	Жиі
Плеврит ауыруы		Жиі	Жиі
Өкпеден альвеолярлы қан кету		Жиі	Жиі
Пневмонит		Белгісіз	Белгісіз
Асқазан-ішек бұзылулары			
Диарея		Өте жиі	Жиі
Құсу		Өте жиі	Белгісіз
Жүрек айнуы		Өте жиі	Белгісіз
Іштің ауыруы		Жиі	Жиі
Тері және теріасты шелінің тарапынан бұзылулар			
Терінің қышынуы		Өте жиі	Белгісіз
Бөртпе		Өте жиі	Белгісіз
Эритема		Жиі	Жиі
Беттің ісінуі		Жиі	Белгісіз
Тірек-қимыл аппараты және дәнекер тін тарапынан бұзылулар			
Миалгия		Өте жиі	Жиі
Арталгия		Жиі	Жиі
Сүйектің ауыруы		Жиі	Жиі
Бүйрек және несеп шығару жолының тарапынан бұзылулар			
Бүйрек жеткіліксіздігі		Жиі	Белгісіз
Жалпы бұзылыстар және енгізу орнындағы реакциялар			
Гипертермия		Өте жиі	Жиі
Ауыру		Өте жиі	Жиі
Қажу		Өте жиі	Белгісіз
Ісіну		Өте жиі	Белгісіз
Кеуденің ауыруы		Жиі	Жиі
Қалтырау		Жиі	Белгісіз
Зертханалық көрсеткіштер			
Аланинаминотрансфераза жоғарылауы	деңгейінің	Өте жиі	Жиі
Аспаратаминотрасфераза жоғарылауы	деңгейінің	Өте жиі	Жиі
ЭКГ-дағы QT ұзаруы		Өте жиі	Жиі
Гипербилирубинемия		Жиі	Жиі
Қандағы креатининнің жоғарылауы		Жиі	Белгісіз
Салмақтың артуы		Жиі	Белгісіз
Гамаглутамилтрансфераза жоғарылауы*	деңгейінің	Белгісіз*	Белгісіз*

* CALGB C9710 зерттеуі барысында бақылау тобында бұл өсімнің болмауымен салыстырғанда мышьяк триоксидінің консолидация циклдарын (1 цикл және 2 цикл) қабылдаған 200 пациенттің 2-де ≥ 3 дәрежелі гамаглутамилтрансфераза деңгейінің жоғарылағанын хабарлады.

Кейбір жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

Жедел промиелоцитарлық лейкоздың саралау синдромы

Мышьяк триоксидін емдеу кезіндегі клиникалық зерттеулердің деректері бойынша жедел промиелоцитарлық лейкоздың қайталанатын түріне шалдыққан 52 пациенттің 14-інде қызба, ентігу, салмақтың артуы, өкпе инфильтраттары мен лейкоцитозбен немесе онсыз плевралық немесе перикардиальді жалқықты қамтитын, жедел промиелоцитарлық

лейкоздың саралау синдромының бір немесе бірнеше көріністері байқалды (4.4 бөлімін қараңыз). Лейкоцитоз (лейкоциттер $\geq 10 \times 10^3/\text{мкл}$) индукция кезінде 27 пациентте дамыды, оның ішінде 4 пациентте лейкоциттер деңгейі 100000/мкл-ден асты. Зерттеу барысында лейкоциттердің бастапқы саны мен лейкоцитоздың дамуы арасындағы байланыс анықталмады, консолидациялық ем кезінде лейкоциттер саны индукция кезіндегідей жоғары болмады. Бұл зерттеулерде лейкоцитоз химиотерапиялық препараттармен емделмеген. Лейкоциттер санын азайту үшін қолданылатын дәрілік препараттар жиі лейкоцитоздан туындаған уыттылықты күшейтеді және ешқандай стандартты тәсіл өзінің тиімділігін дәлелдеген жоқ. Қайырымдылық бағдарламасы бойынша емделген бір пациент лейкоциттер санын азайту үшін химиотерапиялық дәрілік заттарды тағайындағаннан кейін лейкоцитозға байланысты ми инсультінен қайтыс болды. Жекелеген жағдайларда араласыммен бақылау тактикасы ұсынылған тәсіл болып табылады. Негізгі клиникалық зерттеулер деректері бойынша, жедел промиелоцитарлық лейкоздың қайталанатын түрімен ауыратын пациенттерде диссеминацияланған тамырішілік ұюмен (ДТҰ) байланысты қан кетуден болатын өлім-жітім өте жиі болды ($> 10\%$), бұл әдебиетте бұрын сипатталған өлім-жітім көрсеткіштеріне сәйкес келеді. Төмен және орташа қауіпті жедел промиелоцитарлы лейкоз диагнозы алғаш анықталған пациенттерде саралау синдромы 19% байқалды, оның ішінде 5 ауыр жағдайда байқалды.

Мышьяк триоксидін тіркеуден кейінгі қолдану тәжірибесі көрсеткендей, ретиной қышқылы синдромына ұқсас саралау синдромы жедел промиелоцитарлық лейкоздан басқа, сондай-ақ мышьяк триоксидімен басқа қатерлі жаңа түзілімдерді емдеу кезінде дамыды.

QT аралығының ұзаруы

Мышьяк триоксиді QT аралығының ұзаруына әкелуі мүмкін (4.4 бөлімін қараңыз). QT аралығының ұзаруы өліммен аяқталуы мүмкін, «пируэт» типті қарыншалық тахикардияға әкелуі мүмкін. «Пируэт» типті қарыншалық тахикардия қауіпі QT аралығының ұзару дәрежесімен, QT ұзартатын дәрілік заттарды бір мезгілде қабылдаумен, анамнезінде «пируэт» типті қарыншалық тахикардияның болуымен, бұрыннан бар QT аралығының ұзаруымен, созылмалы жүрек жеткіліксіздігімен, организмнен калийдің шығарылуына әкелетін диуретиктерді қабылдаумен немесе гипокалиемияға немесе гипوماгнемияға әкелетін басқа араласымдармен байланысты. Жедел промиелоцитарлық лейкоздың қайталануын мышьяк триоксидімен индукциялық емдеу кезінде бір пациентте (бірқатар қатарлас дәрілік препараттар, оның ішінде амфотерицин В алған) «пируэт» типті симптомсыз қарыншалық тахикардия дамыды. Бұдан әрі пациент QT ұзару белгілерінсіз консолидациялық емді жалғастырды.

Төмен және орташа қауіпті жедел промиелоцитарлы лейкоз диагнозы алғаш анықталған пациенттерде QTc ұзаруы 15.6% жағдайда байқалды. Бір пациентте индукциялық емдеу емнің 3-ші күні QTc аралығының айтарлықтай ұзаруына және электролиттік бұзылуларға байланысты тоқтатылды.

Шеткері нейропатия

Мышьяқтың қоршаған ортадағы кең таралған және белгілі уытты әсері бар парестезиямен/дизестезиямен көріністелетін шеткері нейропатия болып табылады. Қайталанатын/емделуі қиын жедел промиелоцитарлық лейкозбен ауыратын тек 2 пациент осы жағымсыз реакцияға байланысты емдеуді мерзімінен бұрын тоқтатты, ал бір пациент келесі хаттама бойынша мышьяк триоксидін қабылдауды жалғастырды. Қайталанатын/емделуі қиын жедел промиелоцитарлық лейкозбен ауыратын пациенттердің 44%-ында нейропатиядан туындауы мүмкін симптомдар байқалды; олардың көбі жеңіл және орташа болды және мышьяк триоксидімен емдеуді тоқтатқаннан кейін қайтымды болды.

Гепатоуыттылық (3-4 дәреже)

АТРА-мен үйлесімде мышьяк триоксидімен жүргізілетін индукциялық немесе консолидациялық ем кезінде төмен және орташа қауіпті жедел промиелоцитарлық лейкоз алғаш анықталған пациенттердің 63.2%-ында 3 немесе 4 дәрежелі гепатоциттер эсерлер дамыды. Дегенмен, уытты эсерлер мышьяк триоксидін, толық трансретиной қышқылын немесе екі препаратты қабылдауды уақытша тоқтатқанда жойылды (4.4 бөлімін қараңыз).

Гематологиялық және асқазан-ішек уыттылығы

Төмен және орташа қауіпті жедел промиелоцитарлық лейкоз алғаш анықталған пациенттерде асқазан-ішек уыттылығы, 3-4 дәрежелі нейтропения және 3 немесе 4 дәрежелі тромбоцитопения дамыды, бірақ олар химиотерапиямен үйлесімде АТРА қабылдаған пациенттермен салыстырғанда АТРА-мен үйлесімде мышьяк триоксидін алған пациенттерде 2.2 есе аз байқалды.

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлама

ДП «пайда-қауіп» арақатынасына жүйелі мониторингті қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркеуден кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне ҚР жағымсыз реакциялары туралы ұлттық хабарлау жүйесі арқылы ДП-ның кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы хабарлау ұсынылады.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

4.9. Артық дозалануы

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 димеркаптоантарь 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Антинеопластикалық препараттар. Басқа антинеопластикалық препараттар. Басқа антинеопластикалық препараттар. Мышьяк триоксиді.

АТХ коды L01XX27

Әсер ету механизмі

Мышьяк триоксидінің әсер ету механизмі толық зерттелмеген. Мышьяк триоксиді *in vitro* адамның NB4 промиелоцитарлық лейкоз жасушаларының апоптозына тән, дезоксирибонуклеин қышқылының (ДНК) морфологиялық өзгерістері мен фрагментациясын туындатады. Мышьяк триоксиді сонымен қатар PML/RAR α химерлі ақуызының зақымдалуына немесе бұзылуына әкеледі.

Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

Төмен және орташа қауіпті алғаш анықталған жедел промиелоцитарлық лейкоз АТРА + химиотерапия режимімен (мысалы, идарубицин және митоксантрон) АТРА-мен үйлесімде мышьяк триоксидінің тиімділігі мен қауіпсіздігі салыстырылған, 3-ші фазаның тиімділігі кем емес рандомизацияланған бақыланатын клиникалық зерттеуде (APL0406 зерттеуі) төмен және орташа қауіпті жедел промиелоцитарлық лейкоз диагнозы алғаш анықталған пациенттерде мышьяк триоксиді 77 пациентте қолданылған. Зерттеуге жедел промиелоцитарлық лейкоз диагнозы алғаш анықталған, нақты уақыт режимінде ПТР әдісімен немесе басқа әдістермен, промиелоцитарлық лейкоз/ретиной қышқылының альфа-рецептор генінің (PML/RAR α) және транслокация t(15;17) болуы расталған пациенттер кірді. t(11;17) (PLZF/RAR α) сияқты нұсқалы транслокациялары бар пациенттер туралы деректер жоқ. Айқын аритмиясы, ЭКГ ауытқулары бар (туа біткен QT аралығының ұзару синдромы, анамнезінде немесе айтарлықтай қарыншалық немесе жүрекшелік тахиаритмияның болуы, тыныштықта клиникалық маңызды брадикардия (минутына <50 соққы), ЭКГ-дағы QTc > 450 мсек, Гис шоғырының оң жақ тармағының блокадасы плюс сол жақ алдыңғы жартылай блок, бифасцикулярлық блокада) немесе нейропатиясы бар пациенттер зерттеуден шығарылды. АТРА + мышьяк триоксиді емдеу тобындағы пациенттер күніне 45 мг/м² дозада пероральді АТРА және толық ремиссияға жеткенге дейін күніне 0.15 мг/кг дозада вена ішіне мышьяк триоксидін қабылдаған. Консолидация кезінде жалпы алғанда 7 курс болатын 2 апта үзіліспен 2 апта бойы бірдей дозада АТРА қабылдауды жалғастырған, ал мышьяк триоксидін барлығы 4 курс болатын 4 апта үзіліспен 4 апта бойы 5 күн бойы бірдей дозада енгізген. АТРА + химиотерапия емдеу тобындағы пациенттер 15 күн бойы күн сайын 45 мг/м² дозада пероральді АТРА және 2-ші, 4-ші, 6-шы және 8-ші күні 12 мг/м² дозада вена ішіне идарубицин алды, содан кейін 15 күн бойы күн сайын 45 мг/м² дозада қайтадан АТРА және 1-5-ші күндері 10 мг/м² дозада вена ішіне митоксантрон алған және соңында 15 күн бойы күн сайын 45 мг/м² АТРА және 12 мг/м² бір реттік дозада идарубицин алды. Әрбір консолидация курсы нейтрофилдердің > 1.5 x 10⁹/л және тромбоциттердің > 100 x 10⁹/л абсолютті саны ретінде анықталатын, алдыңғы емдеу курсынан кейін гематологиялық көрсеткіштер қалыпқа келген жағдайда басталды. АТРА плюс химиотерапия тобындағы пациенттер әрбір 3 ай сайын 15 күн бойы күніне 45 мг/м² дозада АТРА және аптасына 15 мг/м² дозада бұлшықет ішіне метотрексат, күніне 50 мг/м² дозада пероральді 6-меркаптопуриннен тұратын, 2 жылдан аспайтын демеуші ем қабылдаған. Тиімділіктің негізгі нәтижелері төмендегі 3-кестеде келтірілген:

3-кесте.

Соңғы нүкте	АТРА + мышьяк триоксиді (n = 77) [%]	АТРА + химиотерапия (n = 79) [%]	Сенімді аралық (CA)	P-мәні
2 жылдық оқиғасыз өміршеңдік (ОӨ)	97	86	Айырмашылық үшін 95% CA, 2-22 пайыздық тармақ	Кем емес тиімділік үшін p < 0.001 АТРА + мышьяк триоксиді режимінің анағұрлым жоғары тиімділігі үшін p = 0.02

Толық гематологиялық ремиссия (ТГР)	100	95		p = 0.12
2 жылдық жалпы өміршеңдік (ЖӨ)	99	91		p = 0.02
Аурусыз 2 жылдық өміршеңдік (АӨ)	97	90		p = 0.11
2 жылдық кумулятивті қайталану жиілігі (КҚЖ)	1	6		p = 0.24

АТРА = толық *транс*-ретиной қышқылы

Қайталанатын/рефрактерлі жедел промиелоцитарлық лейкоз

Мышьяк триоксиді екі ашық, салыстырылмайтын зерттеулерде бұрын антрациклиндер мен ретиноидтар алған, жедел промиелоцитарлық лейкозға шалдыққан 52 пациентте зерттелді. Бір зерттеу бір зерттеу орталығында жүргізілсе (n = 12), ал басқа зерттеу 9 клиникалық орталықты (n = 40) қамтыған, көп орталықты зерттеу болды. Бірінші зерттеудегі пациенттер мышьяк триоксидінің орташа дозасын күніне 0.16 мг/кг (ауқымы күніне 0.06-дан 0.20 мг/кг-ға дейін) алды, ал көп орталықты зерттеудегі пациенттер күніне 0.15 мг/кг тұрақты дозаны алды.

Мышьяк триоксиді сүйек кемігінен лейкемия жасушалары толығымен жойылғанға дейін 1-2 сағат ішінде, бірақ 60 күннен асырмай вена ішіне енгізілді. Толық ремиссияға қол жеткізген пациенттер 5 апта бойы 25 қосымша доза көлемінде мышьяк триоксидімен консолидациялық ем алған. Консолидациялық ем бір орталықты клиникалық зерттеуде индукциядан кейін 6 аптадан соң (3-тен 8-ге дейін шашырау) және көп орталықты зерттеуде 4 аптадан кейін (3-тен 6-ға дейін шашырау) басталды. Сүйек кемігінде лейкемиялық жасушалардың болмауы және шеткері қандағы тромбоциттер мен лейкоциттердің қалпына келуі толық ремиссия болып саналды.

Бір орталықты зерттеудегі пациенттерде қайталану өткізілген 1-6 емдеу курсынан кейін және 2 пациентте гемопоэздік дің жасушаларын трансплантациялағаннан кейін қайталану дамыған. Көп орталықты зерттеудегі пациенттерде қайталану өткізілген 1-4 емдеу курсынан кейін дамыған, ал 5 пациентте гемопоэздік дің жасушаларын трансплантациялағаннан кейін қайталану дамыды. Бір орталықты зерттеудегі пациенттердің орташа жас шамасы 33 жасты құрады (9 жастан 75 жасқа дейінгі жас аралығы). Көп орталықты зерттеудегі пациенттердің орташа жас шамасы 40 жасты құрады (5-73 жас аралығы). Зерттеу нәтижелері 4-кестеде келтірілген.

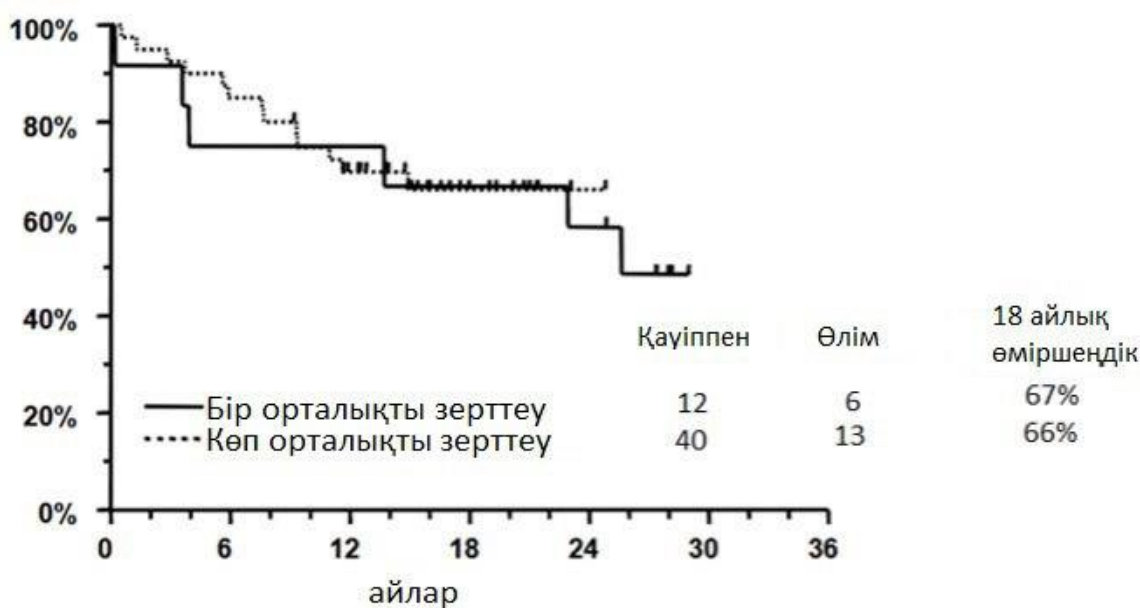
4-кесте

	Бір орталықты зерттеу N = 12	Көп орталықты зерттеу N = 40
Мышьяк триоксидінің дозасы, күніне мг/кг (медиана, ауқымы)	0.16 (0.06 – 0.20)	0.15
Толық ремиссия (ТР)	11 (92 %)	34 (85 %)
Сүйек-ми ремиссиясына қол жеткізгенге дейінгі уақыт (медиана)	32 күн	35 күн

Толық ремиссияға қол жеткізгенге дейінгі уақыт (медиана)	54 күн	59 Күн
18 айлық өміршеңдік	67 %	66 %

Бір орталықты клиникалық сынаққа 2 бала (<18 жас) енгізілді, олардың екеуі де толық ремиссияға қол жеткізді. Көп орталықты зерттеуге 5 бала (<18 жас) қатысты, олардың 3-і толық ремиссияға қол жеткізді. 5 жасқа дейінгі балаларға емдеу жүргізілмеген.

Кейінгі емдеу барысында бір орталықты клиникалық зерттеуде 7 пациент және көп орталықты зерттеуде 18 пациент консолидацияланған кейін мышьяк триоксидімен қосымша демеуші ем алды. Мышьяк триоксидімен емдеу аяқталғаннан кейін бір орталықты зерттеудегі 3 пациентке және көп орталықты зерттеудегі 15 пациентке гемопозддік дің жасушаларының трансплантациясы жүргізілді. Бір орталықты зерттеудегі Каплан-Мейер қисығы бойынша толық ремиссия ұзақтығының медианасы 14 айға жетті және көп орталықты зерттеуде қол жеткізілмеді. Соңғы бақылауда бір орталықты зерттеудегі 28 ай (ауқымы 25-тен 29-ға дейін) орташа бақылау мерзімімен 12 пациенттің 6-ы тірі болды. Көп орталықты зерттеуде 16 ай (9-дан 25-ке дейін) орташа бақылау мерзімімен 40 пациенттің 27-сі тірі болды. Төменде әрбір зерттеу үшін Каплан-Мейердің 18 айлық өміршеңдік қисықтары ұсынылған.



Қалыпты генотипке айналу цитогенетикалық растау және кері транскриптазамен полимеразалы тізбекті реакция (КТ-ПТР) арқылы PML/RAR α қалыпты генотипке конверсиясын анықтау төмендегі 5-кестеде көрсетілген.

5-кесте. Мышьяк триоксидімен емдеуден кейінгі цитогенетика

	Бір орталықты пилоттық зерттеу Толық ремиссиямен пациенттердің саны (n=11)	Көп орталықты зерттеу Толық ремиссиямен пациенттердің саны (n=34)
Жалпы қабылданған әдіс		
Цитогенетика [t (15; 17)]		
Жоқ	8 (73 %)	31 (91 %)
Ұсынылған	1 (9 %)	0 %

Бағалау мүмкін емес	2 (18 %)	3 (9 %)
PML/RAR α үшін КТ-ПТР		
Теріс	8 (73 %)	27 (79 %)
Оң	3 (27 %)	4 (12 %)
Бағалау мүмкін емес	0	3 (9 %)

Жауаптар 6 жастан 75 жасқа дейінгі барлық тексерілген жас топтарында байқалды. Жауаптардың жиілігі екі жыныс үшін бірдей болды. Мышьяк триоксидінің құрамында t (11; 17) және t (5; 17) хромосомалық транслокациялары бар жедел промиелоцитарлық лейкоз нұсқасына әсері бойынша тәжірибе жоқ.

Балалар

Балаларда қолдану тәжірибесі шектеулі. Мышьяк триоксидін күніне 0.15 мг/кг дозада қабылдаған 18 жасқа дейінгі (5 жастан 16 жасқа дейін) 7 пациенттің 5-і толық ремиссияға жетті (4.2 бөлімін қараңыз).

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Мышьяк триоксидінің бейорганикалық лиофилизацияланған кептірілген түрі ерітіндіге салған кезде бірден гидролиз өнімі - мышьяк қышқылын (As^{III}) құрайды. As^{III} - мышьяк триоксидінің фармакологиялық белсенді түрі.

Таралуы

As^{III} мышьяк қышқылының таралу көлемі (V^d) үлкен (>400 л), бұл ақуыздармен шамалы байланысқан тіндерде заттың айтарлықтай таралуын көрсетеді. V^d сонымен қатар дене салмағына байланысты, дене салмағы жоғарылаған сайын артады. Мышьяк көбінесе бауырда, бүйректе және жүректе, ал аз дәрежеде өкпеде, шашта және тырнақта жиналады.

Биотрансформациясы

Мышьяк триоксидінің метаболизмі мышьяк қышқылының (As^{III}), мышьяк триоксидінің белсенді түрінің мышьяк қышқылына (As^V) тотығуын, сондай-ақ негізінен бауырда метилтрансферазалармен монометиларсон қышқылына (MMA^V) және диметиларсин қышқылына (DMA^V) тотығу метилденуін қамтиды. Бес валентті метаболиттер, MMA^V және DMA^V , плазмада баяу пайда болады (мышьяк триоксидін алғаш енгізгеннен кейін шамамен 10-24 сағаттан соң), бірақ олардың жартылай шығарылу кезеңі ұзағырақ болғандықтан, As^{III} мышьяк қышқылына қарағанда бірнеше рет енгізілгенде көбірек жиналады. Бұл метаболиттердің жинақталу дәрежесі дозалау режиміне байланысты. Шамамен жинақтау бір реттік енгізумен салыстырғанда бірнеше рет енгізгенде 1.4-тен 8 ретке дейін өзгереді. As^V плазмада тек салыстырмалы түрде төмен концентрацияда болады.

Адам бауырының микросомаларымен *in vitro* ферментативті зерттеулер мышьяк триоксидінің P450 цитохромының 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11 сияқты негізгі ферменттеріне қатысты тежегіш белсенділігі жоқ екенін көрсетті. P450 цитохромы ферменттерінің субстраттары болып табылатын заттар мышьяк триоксидімен өзара әрекеттеспейді деп болжануда.

Элиминациясы

Мышьяк триоксидінің енгізілген дозасының шамамен 15% - ы несеппен өзгермеген As^{III} түрінде шығарылады. Метилденген метаболиттер As^{III} (MMA^V , DMA^V) негізінен несеппен шығарылады. Плазмадағы As^{III} концентрациясы жартылай шығарылудың орташа соңғы кезеңі 10-нан 14 сағатқа дейін екі фазалы түрде плазмадағы шекті концентрациямен салыстырғанда төмендейді. 7-32 мг (0,15 мг/кг есебінен) бір реттік дозаны енгізген кезде As^{III} жалпы клиренсі 49 л/сағ, ал бүйрек клиренсі 9 л/сағ құрайды. Клиренс пациенттің дене салмағына немесе зерттелетін доза ауқымында енгізілген

дозаға байланысты емес. MMA^V және DMA^V метаболиттерінің жартылай шығарылу орташа есептік соңғы кезеңі 32 сағатты және сәйкесінше 70 сағатты құрайды.

Бүйрек функциясының бұзылуы

As^{III} плазмалық клиренсі ауырлығы жеңіл дәрежеде бүйрек функциясы бұзылған (креатинин клиренсі 50-80 мл/мин) немесе ауырлығы орташа дәрежеде бүйрек функциясы бұзылған (креатинин клиренсі 30-49 мл/мин) пациенттерде өзгерген жоқ. Бүйрек функциясы ауыр дәрежеде бұзылған пациенттерде (креатинин клиренсі 30 мл/мин-ден аз) As^{III} плазмалық клиренсі бүйрек функциясы қалыпты пациенттермен салыстырғанда 40%-ға төмен болды (4.4 бөлімді қараңыз).

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде MMA^V және DMA^V жүйелі экспозициясы әдетте жоғары болды; оның клиникалық салдары белгісіз, бірақ уыттылықтың жоғарылауы байқалмады.

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр функциясы ауырлығы жеңіл және орташа дәрежеде бұзылған гепатоцеллюлярлы карциномасы бар пациенттердің фармакокинетикалық деректері As^{III} немесе As^V аптасына екі рет инфузиядан кейін жинақталмайтындығын көрсетеді. Қисық астындағы аудан (AUC) дозасы (мг дозаға) бойынша нормаланған аудан бойынша бағаланатын бауыр функциясының деңгейі төмендеген кезде As^{III}, As^V, MMA^V немесе DMA^V жүйелі экспозициясының ұлғаюына айқын үрдіс байқалмады.

Дозаға тәуелділігі/дозаға тәуелсіздігі

7-ден 32 мг-ға дейінгі (0.15 мг/кг есебінен) жалпы бір реттік доза ауқымында жүйелі экспозиция (AUC) дозаға тәуелді болып табылады. Плазмадағы As^{III} ең жоғары концентрациясының төмендеуі екі фазалы түрде жүреді және тез таралудың бастапқы фазасымен сипатталады, содан кейін шығарылудың баяу соңғы фазасы жүреді. Күнделікті (n = 6) немесе аптасына екі рет (n = 3) 0.15 мг/кг енгізгеннен кейін бір реттік инфузиямен салыстырғанда As^{III} шамамен 2 есе жинақталуы байқалды. Бұл жинақталу бір реттік дозаның нәтижелері негізінде күткеннен сәл көп болды.

5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Мышьяк триоксидінің жануарларға репродуктивтік уыттылығы бойынша шектеулі зерттеулер 1-10 еселік ұсынылған клиникалық дозаны (мг/м²) енгізген кезде эмбриоуыттылықты және тератогенділікті (жүйке түтігінің ақаулары, анофтальм және микрофтальм) көрсетеді. Мышьяк триоксидімен фертильділікке зерттеулер жүргізілген жоқ. Мышьяк қосылыстары *in vitro* және *in vivo* сүтқоректілердің жасушаларында хромосомалық аберрация және морфологиялық трансформация тудырады. Мышьяк триоксидінің канцерогенділігіне қатысты арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ. Алайда, мышьяк триоксиді және мышьяқтың басқа бейорганикалық қосылыстары адам үшін канцерогенді деп танылған.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1 Қосымша заттардың тізбесі

Натрий гидроксиді

Хлорсутек қышқылы

Инъекцияға арналған су

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

6.2. Үйлесімсіздігі

Үйлесімділік бойынша зерттеулер болмағандықтан осы дәрілік препаратты 4.2 бөлімінде атап көрсетілгендерден өзге, басқа дәрілік заттармен араластыруға болмайды.

6.3. Жарамдылық 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.

6.4. Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары

30 °C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5. 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.

6.6 Дәрілік препаратты қолдану және утилизациялау кезіндегі ерекше сақтық шаралары

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.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. 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

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылардың шағымдарын мында жолдау керек:

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

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ-5№025315

9. АЛҒАШҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУДІ, ҚАЙТА ТІРКЕУДІ РАСТАУ) КҮНІ

spc (KZ-Kazakh) Arsenic trioxide medac

National Version: 07/2024

Алғашқы тіркеу күні: 04.11.2021

10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын <http://www.ndda.kz> ресми сайтынан көруге болады