

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского
и фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «03»_____07_____2024 г.
№N076344

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Триоксид мышьяка медак, 1 мг/мл, 10 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Триоксид мышьяка

2.2 Качественный и количественный состав

1 мл концентрата содержит

активное вещество – триоксид мышьяка 1 мг.

вспомогательное вещество, наличие которого необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия гидроксид

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

Прозрачный, бесцветный раствор без видимых частиц

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 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 (ATRA)
- С рецидивирующим или трудно поддающимся лечению острым промиелоцитарным лейкозом (предыдущее лечение должно включать полностью *транс*-ретиноевую кислоту (ATRA) и химиотерапию).

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

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

4.2 Режим дозирования и способ применения

Триоксид мышьяка медак следует применять под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении острых лейкозов, при этом необходимо соблюдать специальные процедуры мониторинга, описанные в разделе 4.4.

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.

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 4.4.

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 4.4 и 4.8).

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. Имеющиеся в настоящий момент данные по детям в возрасте от 5 до 16 лет описаны в разделе 5.1, но рекомендации по режимам дозирования не могут быть представлены.

Способ применения

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.

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.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе б.1

4.4 Особые указания и 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 (АТРА), 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 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), нейролептиков (например, тиоридазин), антидепрессантов (например, amitриптилин), 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 гипомagneмией. 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 ATRA (см. раздел 4.8). 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 ATRA (см. раздел 4.8). Однако токсические эффекты исчезали при временном прекращении введения триоксида мышьяка, ATRA 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. раздел 4.2).

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.

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 4.4 и 4.8). 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.

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 (см. раздел 4.8). 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 ³ /мкл	по 500 мг четыре раза в день
> 50 x 10 ³ /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.

Содержание натрия

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

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 гипомагниемию. Дополнительная информация о лекарственных средствах, удлиняющих интервал QT, приведена в разделе 4.4.

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. раздел 4.4 и 4.8).

Другие противолейкемические лекарственные препараты

Влияние триоксида мышьяка на эффективность других противолейкемических лекарственных препаратов неизвестно.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследования на животных продемонстрировали, что триоксид мышьяка проявляет эмбриотоксичность и тератогенность (см. раздел 5.3). 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.

Фертильность

Клинические или доклинические исследования влияния терапии триоксидом мышьяка на фертильность не проводились.

Контрацепция у мужчин и женщин

Из-за генотоксического риска примесей мышьяка (см. раздел 5.3) 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.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

По данным клинических исследований нежелательные реакции при терапии триоксидом мышьяка 3 и 4 степени по критериям СТС возникали у 37% пациентов с рецидивирующим или трудно поддающимся лечению острым промиелоцитарным лейкозом. Наиболее частыми реакциями были гипергликемия, гипокалиемия, нейтропения и повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ). По данным оценки гематологических показателей лейкоцитоз наблюдался у 50% пациентов с рецидивирующим или трудно поддающимся лечению острым промиелоцитарным лейкозом. Серьезные нежелательные реакции возникали часто (1-10%) и не были неожиданными у пациентов с рецидивирующим или трудно поддающимся лечению острым промиелоцитарным лейкозом. Эти серьезные нежелательные реакции, относящиеся к триоксиду мышьяка, включали синдром дифференцировки острого промиелоцитарного лейкоза (3), лейкоцитоз (3), удлинённый интервал QT (4, 1 с желудочковой тахикардией типа «пируэт»), фибрилляцию предсердий или трепетание предсердий (1), гипергликемию (2) и ряд серьезных нежелательных реакций, связанных с кровотечением, инфекциями, болевым синдромом, диареей, тошнотой. В целом, у пациентов с рецидивирующим или трудно поддающимся лечению острым промиелоцитарным лейкозом нежелательные реакции, возникающие на фоне лечения, со временем имели тенденцию к снижению, возможно, благодаря улучшению состояния, связанного с основным заболеванием. Отмечена тенденция лучшей переносимости пациентами консолидирующей и поддерживающей терапии триоксидом мышьяка, чем индукционной. Это, вероятно, связано с наложением нежелательных явлений и неконтролируемого процесса заболевания на ранних этапах терапии и множеством сопутствующих лекарственных препаратов, необходимых для контроля симптомов и тяжести заболевания.

В 3-й фазе многоцентрового исследования не меньшей эффективности, сравнивающего две комбинации лекарственных препаратов, таких как АТРА плюс химиотерапия и АТРА плюс триоксид мышьяка у пациентов с впервые установленным острым промиелоцитарным лейкозом низкого и среднего риска (Исследование APL0406; см. раздел 5.1), серьезные нежелательные реакции, включающие гепатотоксичность, тромбоцитопению, нейтропению и удлинение интервала QT, наблюдались у пациентов, получавших триоксид мышьяка.

Табличный перечень нежелательных реакций

Следующие нежелательные реакции были зарегистрированы в исследовании APL0406 у пациентов с впервые установленным острым промиелоцитарным лейкозом низкого и среднего риска, а также в клинических исследованиях и/или в постмаркетинговых наблюдениях у пациентов с рецидивом и рефрактерным острым промиелоцитарным лейкозом. Нежелательные реакции, перечисленные в таблице 2 и представленные в соответствии с классами систем органов и частотами системы MedDRA, наблюдались во время клинических исследований с применением триоксида мышьяка у 52 пациентов с рефрактерным или рецидивирующим острым промиелоцитарным лейкозом.

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)

Таблица 2

	Все степени	Степень ≥ 3
Инфекционные и паразитарные заболевания		
Опоясывающий герпес	Часто	Неизвестно
Сепсис	Неизвестно	Неизвестно
Пневмония	Неизвестно	Неизвестно
Осложнения со стороны кровеносной и лимфатической систем		
Фебрильная нейтропения	Часто	Часто
Лейкоцитоз	Часто	Часто
Нейтропения	Часто	Часто
Панцитопения	Часто	Часто
Тромбоцитопения	Часто	Часто
Анемия	Часто	Неизвестно
Лейкопения	Неизвестно	Неизвестно
Лимфопения	Неизвестно	Неизвестно
Метаболические нарушения и нарушения питания		
Гипергликемия	Очень часто	Очень часто
Гипокалиемия	Очень часто	Очень часто
Гипомагниемия	Очень часто	Часто
Гипернатриемия	Часто	Часто
Кетоацидоз	Часто	Часто
Гипермагниемия	Часто	Неизвестно
Обезвоживание	Неизвестно	Неизвестно
Задержка жидкости	Неизвестно	Неизвестно
Психические нарушения		
Спутанность сознания	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны нервной системы		
Парестезия	Очень часто	Часто
Головокружение	Очень часто	Неизвестно
Головная боль	Очень часто	Неизвестно
Судороги	Часто	Неизвестно
Энцефалопатия, энцефалопатия Вернике	Неизвестно	Неизвестно
Нарушение зрения		
Затуманенность зрения	Часто	Неизвестно
Сердечные нарушения		
Тахикардия	Очень часто	Часто
Перикардальный выпот	Часто	Часто

Желудочковые экстрасистолии	Часто	Неизвестно
Сердечная недостаточность	Неизвестно	Неизвестно
Желудочковая тахикардия	Неизвестно	Неизвестно
Сосудистые нарушения		
Васкулит	Часто	Часто
Гипотония	Часто	Неизвестно
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения		
Синдром дифференцировки	Очень часто	Очень часто
Одышка	Очень часто	Часто
Гипоксия	Часто	Часто
Плевральный выпот	Часто	Часто
Плевритная боль	Часто	Часто
Легочное альвеолярное кровотечение	Часто	Часто
Пневмонит	Неизвестно	Неизвестно
Желудочно-кишечные нарушения		
Диарея	Очень часто	Часто
Рвота	Очень часто	Неизвестно
Тошнота	Очень часто	Неизвестно
Боль в животе	Часто	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		
Кожный зуд	Очень часто	Неизвестно
Сыпь	Очень часто	Неизвестно
Эритема	Часто	Часто
Отек лица	Часто	Неизвестно
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани		
Миалгия	Очень часто	Часто
Арталгия	Часто	Часто
Боль в костях	Часто	Часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
Почечная недостаточность	Часто	Неизвестно
Общие расстройства и реакции в месте введения		
Гипертермия	Очень часто	Часто
Боль	Очень часто	Часто
Утомляемость	Очень часто	Неизвестно
Отек	Очень часто	Неизвестно
Боль в груди	Часто	Часто
Озноб	Часто	Неизвестно
Лабораторные показатели		
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	Очень часто	Часто
Повышение уровня аспаратаминотрансферазы	Очень часто	Часто
Удлинение QT на ЭКГ	Очень часто	Часто
Гипербилирубинемия	Часто	Часто
Повышение креатинина в крови	Часто	Неизвестно
Увеличение веса	Часто	Неизвестно
Повышение уровня гамаглутамилтрансферазы*	Неизвестно*	Неизвестно*

* В исследовании CALGB C9710 сообщалось о повышении уровня гамаглутамилтрансферазы степени ≥ 3 у 2 из 200 пациентов, получивших циклы

консолидации триоксидом мышьяка (цикл 1 и цикл 2), по сравнению с отсутствием данного повышения в контрольной группе.

Описание некоторых нежелательных реакций

Синдром дифференцировки острого промиелоцитарного лейкоза

По данным клинических исследований при лечении триоксидом мышьяка у 14 из 52 пациентов с рецидивирующей формой острого промиелоцитарного лейкоза отмечены один или несколько проявлений синдрома дифференцировки острого промиелоцитарного лейкоза, включавших лихорадку, одышку, увеличение веса, лёгочные инфильтраты и плевральный или перикардальный выпот с лейкоцитозом или без него (см. раздел 4.4). Лейкоцитоз (лейкоциты $\geq 10 \times 10^3/\text{мкл}$) развился во время индукции у 27 пациентов, из которых у 4 пациентов уровень лейкоцитов превысил 100000/мкл. В ходе исследования не выявлена связь между исходным количеством лейкоцитов и развитием лейкоцитоза, при этом количество лейкоцитов во время консолидирующей терапии не было таким высоким, как во время индукции. В данных исследованиях лейкоцитоз не лечили химиотерапевтическими препаратами. Лекарственные препараты, которые применяют для снижения количества лейкоцитов, часто обостряют токсичность, вызванную лейкоцитозом, и никакой стандартный подход не доказал свою эффективность. Один пациент, получавший лечение по благотворительной программе, умер от инсульта головного мозга из-за лейкоцитоза после назначения химиотерапевтических лекарственных средств для снижения количества лейкоцитов. Рекомендующим подходом является наблюдательная тактика с вмешательством в отдельных случаях. По данным ключевых клинических исследований смертность от кровотечений, связанных с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС), у пациентов с рецидивной формой острого промиелоцитарного лейкоза была очень частой ($> 10\%$), что согласуется с показателями смертности, ранее описанными в литературе. У пациентов с впервые установленным острым промиелоцитарным лейкозом низкого и среднего риска синдром дифференцировки наблюдался в 19%, в том числе 5 тяжелых случаев.

Пострегистрационный опыт применения триоксида мышьяка показал, что синдром дифференцировки, подобный синдрому ретиноевой кислоты, помимо острого промиелоцитарного лейкоза также развивался при лечении триоксидом мышьяка других злокачественных новообразований.

Удлинение интервала QT

Триоксид мышьяка может вызывать удлинение интервала QT (см. раздел 4.4). Удлинение интервала QT может привести к желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может оказаться летальной. Риск желудочковой тахикардии типа «пируэт» связан со степенью удлинения интервала QT, с одновременным приемом лекарственных средств, удлиняющих QT, с наличием желудочковой тахикардии типа «пируэт» в анамнезе, с уже имеющимся удлинением интервала QT, с хронической сердечной недостаточностью, с приемом диуретиков, приводящих к выведению из организма калия, или с другими вмешательствами, которые приводят к гипокалиемии или гипوماгнемии. У одного пациента (получавшего несколько сопутствующих лекарственных препаратов, в том числе амфотерицин В) во время индукционной терапии рецидива острого промиелоцитарного лейкоза триоксидом мышьяка развилась бессимптомная желудочковая тахикардия типа «пируэт». Далее пациентка продолжила консолидационную терапию без признаков удлинения QT.

У пациентов с впервые установленным острым промиелоцитарным лейкозом низкого и среднего риска удлинение QTc наблюдалось в 15.6% случаев. У одного пациента индукционное лечение было прекращено из-за значительного удлинения интервала QTc и электролитных нарушений на 3-й день терапии.

Периферическая нейропатия

Периферическая нейропатия, проявляющаяся парестезией/дизестезией, является распространенным и хорошо известным токсическим эффектом мышьяка в окружающей среде. Только 2 пациента с рецидивирующим/трудно поддающимся лечению острым промиелоцитарным лейкозом досрочно прекратили лечение из-за этой побочной реакции, а один пациент продолжил получать триоксид мышьяка по последующему протоколу. У 44% пациентов с рецидивирующим/трудно поддающимся лечению острым промиелоцитарным лейкозом наблюдались симптомы, которые могли быть вызваны нейропатией; большинство из них были легкими и умеренными, и были обратимыми после прекращения лечения триоксидом мышьяка.

Гепатотоксичность (3-4 степени)

У 63.2% пациентов с впервые установленным острым промиелоцитарным лейкозом низкого и среднего риска во время индукционного или консолидирующего лечения триоксидом мышьяка в сочетании с АТРА развились гепатотоксические эффекты 3 или 4 степени. Однако токсические эффекты исчезли при временном прекращении введения триоксида мышьяка, полностью трансретиноевой кислотой или обоих препаратов (см. раздел 4.4).

Гематологическая и желудочно-кишечная токсичность

У пациентов с впервые установленным острым промиелоцитарным лейкозом низкого и среднего риска развивались желудочно-кишечная токсичность, нейтропения 3–4 степени и тромбоцитопения 3 или 4 степени, однако они наблюдались в 2.2 раза реже у пациентов, получавших триоксид мышьяка в сочетании с АТРА, по сравнению с пациентами, получавшими АТРА в сочетании с химиотерапией.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

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 ≤ 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 ≤ 1 г/день. При наличии коагулопатии рекомендуется пероральный прием хелатирующего препарата сукцимер димеркаптаютантарной кислоты (DCI) в дозе 10 мг/кг или 350 мг/м² 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антинеопластические препараты. Антинеопластические препараты другие. Антинеопластические препараты другие. Мышьяка триоксид.

Код АТХ L01XX27

Механизм действия

Механизм действия триоксида мышьяка до конца не изучен. Триоксид мышьяка вызывает морфологические изменения и фрагментацию дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), характерные для апоптоза клеток промиелоцитарного лейкоза человека NB4 *in vitro*. Триоксид мышьяка также вызывает повреждение или разрушение химерного белка PML/RAR α .

Клиническая эффективность и безопасность

Впервые установленный острый промиелоцитарный лейкоз низкого и среднего риска

Триоксид мышьяка применялся у 77 пациентов с впервые установленным диагнозом острого промиелоцитарного лейкоза низкого и среднего риска в контролируемом рандомизированном клиническом исследовании наименьшей эффективности фазы 3, сравнившим эффективность и безопасность триоксида мышьяка в сочетании с АТРА с режимом АТРА + химиотерапия (например, идарубицин и митоксантрон) (исследование APL0406). В исследование были включены пациенты с впервые установленным диагнозом острого промиелоцитарного лейкоза, подтвержденным наличием транслокации t(15;17) и гена промиелоцитарного лейкоза/альфа-рецептора ретиноевой кислоты (PML/RAR α) методом ПЦР в режиме реального времени или другими методами. Данные о пациентах с вариантными транслокациями, такими как t(11;17) (PLZF/RAR α) отсутствуют. Пациенты с выраженными аритмиями, отклонениями на ЭКГ (врожденный синдром удлиненного интервала QT, наличие в анамнезе или наличие значительной желудочковой или предсердной тахикардии, клинически значимая брадикардия в покое (<50 ударов в минуту), QTc>450 мсек на ЭКГ, блокада правой ножки пучка Гиса плюс левый передний полублок, бифасцикулярная блокада) или невропатией были исключены из исследования.

Пациенты в группе лечения АТРА + триоксид мышьяка получали перорально АТРА в дозе 45 мг/м² в день и триоксид мышьяка внутривенно в дозе 0.15 мг/кг в день до достижения полной ремиссии. Во время консолидации прием АТРА продолжали в той же дозе в течение 2 недель с перерывом в 2 недели в общей сложности 7 курсов, а триоксид мышьяка вводили в той же дозе 5 дней в неделю в течение 4 недель с перерывом в 4 недели всего 4 курса. Пациенты в группе лечения АТРА + химиотерапия получали перорально АТРА в дозе 45 мг/м² ежедневно в течение 15 дней и идарубицин внутривенно в дозе 12 мг/м² на 2, 4, 6 и 8 дни, затем снова АТРА в дозе 45 мг/м² ежедневно в течение 15 дней и внутривенно митоксантрон в дозе 10 мг/м² в дни 1 – 5 и, наконец, АТРА 45 мг/м² ежедневно в течение 15 дней и однократная доза идарубицина 12 мг/м². Каждый курс консолидации начинался при условии нормализации гематологических показателей после предыдущего курса терапии, определяемой как абсолютное количество нейтрофилов > 1.5 x 10⁹/л и тромбоцитов > 100 x 10⁹/л. Пациенты из группы АТРА плюс химиотерапия также получали поддерживающее лечение в течение не более 2 лет, состоящее из 6-меркаптопурина в дозе 50 мг/м² в день перорально, метотрексата в дозе 15 мг/м² в неделю внутримышечно и АТРА в дозе 45 мг/м² в день в течение 15 дней каждые 3 месяца. Ключевые результаты эффективности приведены в таблице 3 ниже:

Таблица 3

Конечная точка	АТРА + триоксида мышьяка (n = 77) [%]	АТРА + химиотерапия (n = 79) [%]	Доверительный интервал (ДИ)	P-значение
2-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ)	97	86	95% ДИ для различия, 2-22 процентных пункта	p<0.001 для наименьшей эффективности p = 0.02 для более высокой эффективности режима АТРА + триоксид мышьяка
Полная гематологическая ремиссия (ПГР)	100	95		p = 0.12
2-летняя общая выживаемость (ОВ)	99	91		p = 0.02
2-летняя выживаемость без заболевания (ВБЗ)	97	90		p = 0.11
2-летняя кумулятивная частота рецидивов (КЧР)	1	6		p = 0.24

АТРА = полностью *транс*-ретиноевая кислота

Рецидивирующий / рефрактерный острый промиелоцитарный лейкоз

Триоксид мышьяка был исследован у 52 пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом, ранее получавших антрациклины и ретиноиды, в двух открытых несравнительных исследованиях. Одно исследование проводилось в одном исследовательском центре (n = 12), а другое исследование было многоцентровым, включившим 9 клинических центров (n = 40). Пациенты в первом исследовании получали среднюю дозу триоксида мышьяка 0.16 мг/кг/день (диапазон от 0.06 до 0.20 мг/кг/день), а пациенты в многоцентровом исследовании получали фиксированную дозу 0.15 мг/кг/день.

Триоксид мышьяка вводили внутривенно в течение 1-2 часов до полного исчезновения лейкоэмических клеток из костного мозга, но не более 60 дней. Пациенты, достигшие полную ремиссию, получали консолидирующую терапию триоксидом мышьяка в количестве 25 дополнительных доз в течение 5 недель. Консолидационная терапия начиналась через 6 недель (разброс от 3 до 8) после индукции в одноцентровом клиническом исследовании и через 4 недели (разброс от 3 до 6) в многоцентровом

исследовании. Полной ремиссией считалось отсутствие лейкемических клеток в костном мозге и восстановление тромбоцитов и лейкоцитов в периферической крови.

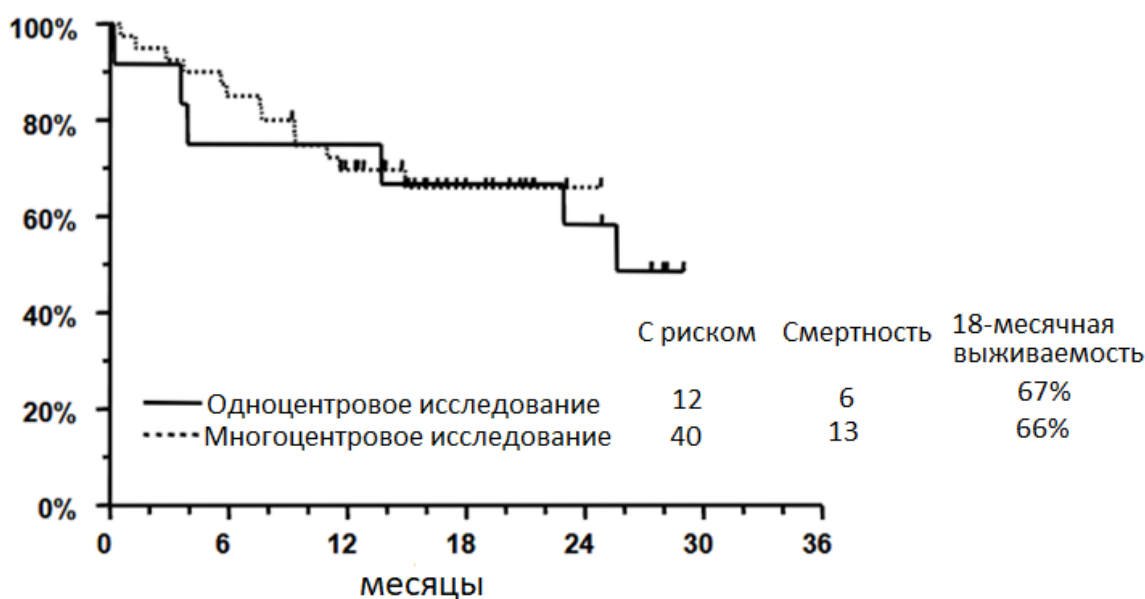
У пациентов в одноцентровом исследовании рецидив развился после 1-6 проведенных курсов лечения, и у 2 пациентов рецидив развился после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. У пациентов в многоцентровом исследовании рецидив развился после 1-4 проведенных курсов лечения, а у 5 пациентов рецидив развился после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Средний возраст пациентов в одноцентровом исследовании составил 33 года (возрастной диапазон от 9 до 75 лет). Средний возраст пациентов в многоцентровом исследовании составил 40 лет (возрастной диапазон от 5 до 73 лет). Результаты исследований приведены в таблице 4.

Таблица 4

	Одноцентровое исследование N = 12	Многоцентровое исследование N = 40
Доза триоксида мышьяка, мг/кг/день (медиана, диапазон)	0.16 (0.06 – 0.20)	0.15
Полная ремиссия (ПР)	11 (92 %)	34 (85 %)
Время до достижения костно-мозговой ремиссии (медиана)	32 дня	35 дней
Время до достижения полной ремиссии (медиана)	54 дня	59 дней
18-месячная выживаемость	67 %	66 %

В одноцентровое клиническое исследование были включены 2 ребенка (<18 лет), из которых оба достигли полной ремиссии. В многоцентровое исследование были включены 5 детей (<18 лет), из которых 3 пациента достигли полной ремиссии. Детям младше 5 лет лечение не проводилось.

В ходе последующего лечения после консолидации 7 пациентов в одноцентровом клиническом исследовании и 18 пациентов в многоцентровом исследовании получали дополнительную поддерживающую терапию триоксидом мышьяка. После завершения лечения триоксидом мышьяка 3 пациентам из одноцентрового исследования и 15 пациентам из многоцентрового исследования была проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Медиана продолжительности полной ремиссии по кривой Каплана-Мейера в одноцентровом исследовании достигла 14 месяцев и не была достигнута в многоцентровом исследовании. При последнем наблюдении 6 из 12 пациентов в одноцентровом исследовании были живы со средним сроком наблюдения 28 месяцев (диапазон от 25 до 29). В многоцентровом исследовании 27 из 40 пациентов были живы со средним сроком наблюдения 16 месяцев (от 9 до 25). Ниже представлены кривые 18-месячной выживаемости Каплана-Мейера для каждого исследования.



Цитогенетическое подтверждение превращения в нормальный генотип и обнаружение конверсии PML/RAR α в нормальный генотип методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ПЦР-ОТ) показано в таблице 5.

Таблица 5. Цитогенетика после терапии триоксидом мышьяка

	Одноцентровое пилотное исследование Количество пациентов с полной ремиссией (n=11)	Многоцентровое исследование Количество пациентов с полной ремиссией (n=34)
Общепринятый метод		
Цитогенетика [t (15; 17)]		
Отсутствует	8 (73 %)	31 (91 %)
Представлен	1 (9 %)	0 %
Не может быть оценен	2 (18 %)	3 (9 %)
ПЦР-ОТ для PML/RAR α		
Отрицательный	8 (73 %)	27 (79 %)
Положительный	3 (27 %)	4 (12 %)
Не может быть оценен	0	3 (9 %)

Ответы наблюдались во всех обследованных возрастных группах от 6 до 75 лет. Частота ответов была одинаковой для обоих полов. Нет опыта по влиянию триоксида мышьяка на вариант острого промиелоцитарного лейкоза, содержащий хромосомные транслокации t (11; 17) и t (5; 17).

Дети

Опыт применения у детей ограничен. Из 7 пациентов в возрасте до 18 лет (от 5 до 16 лет), получавших триоксид мышьяка в рекомендуемой дозе 0.15 мг/кг/день, 5 пациентов достигли полной ремиссии (см. раздел 4.2).

5.2 Фармакокинетические свойства

Неорганическая лиофилизированная форма триоксида мышьяка при помещении в раствор немедленно образует продукт гидролиза мышьяковистую кислоту (As^{III}). As^{III} – это фармакологически активная форма триоксида мышьяка.

Распределение

Объем распределения (V_d) мышьяковистой кислоты As^{III} большой (> 400 л), что указывает на значительное распределение вещества в тканях с незначительным связыванием с белками. V_d также зависит от массы тела, увеличиваясь с увеличением массы тела. В большей степени мышьяк накапливается в основном в печени, почках и сердце и, в меньшей степени, в легких, волосах и ногтях.

Биотрансформация

Метаболизм триоксида мышьяка включает окисление мышьяковистой кислоты (As^{III}), активной формы триоксида мышьяка, до мышьяковой кислоты (As^V), а также окислительное метилирование до монометиларсоновой кислоты (MMA^V) и диметиларсиновой кислоты (DMA^V) метилтрансферазами, преимущественно, в печени. Пятивалентные метаболиты, MMA^V и DMA^V , медленно появляются в плазме (примерно через 10-24 часа после первого введения триоксида мышьяка), но из-за их более длительного периода полувыведения накапливаются при многократном введении больше, чем мышьяковистая кислота As^{III} . Степень накопления этих метаболитов зависит от режима дозирования. Примерное накопление варьирует от 1.4 до 8 разового при многократном введении по сравнению с однократным введением. As^V присутствует в плазме только в относительно низких концентрациях.

Ферментативные исследования *in vitro* с микросомами печени человека показали, что триоксид мышьяка не обладает ингибирующей активностью в отношении основных ферментов цитохрома P450, таких как 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Предполагается, что вещества, являющиеся субстратами для ферментов цитохрома P450, не будут взаимодействовать с триоксидом мышьяка.

Элиминация

Примерно 15% введенной дозы триоксида мышьяка выводится с мочой в виде неизмененного As^{III} . Метилированные метаболиты As^{III} (MMA^V , DMA^V) в основном выводятся с мочой. Концентрация As^{III} в плазме снижается от пиковой концентрации двухфазным образом со средним конечным периодом полувыведения от 10 до 14 часов. Общий клиренс As^{III} при введении однократной дозы 7-32 мг (из расчета 0,15 мг/кг) составляет 49 л/ч, а почечный клиренс составляет 9 л/ч. Клиренс не зависит от массы тела пациента или введенной дозы в исследуемом диапазоне доз. Средний расчетный конечный период полувыведения метаболитов MMA^V и DMA^V составляет 32 часа и 70 часов, соответственно.

Нарушения функции почек

Плазменный клиренс As^{III} не меняется у пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) или с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-49 мл/мин). Плазменный клиренс As^{III} у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) на 40% ниже по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (см. раздел 4.4).

Системная экспозиция MMA^V и DMA^V , как правило, выше у пациентов с нарушением функции почек; клинические последствия данных нарушений неизвестны, но повышенной токсичности отмечено не было.

Нарушения функции печени

Фармакокинетические данные пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, у которых имеются нарушения функции печени легкой и средней степени тяжести, показывают, что As^{III} или As^V не накапливаются после инфузии два раза в неделю. Не наблюдалось четкой тенденции к увеличению системной экспозиции As^{III} , As^V , MMA^V или DMA^V при снижении уровня функции печени, которую оценивают по нормированной по дозе (на мг дозы) площади под кривой (AUC).

Линейность/нелинейность

В диапазоне общей однократной дозы от 7 до 32 мг (из расчета 0.15 мг/кг) системная экспозиция (AUC) является линейной. Снижение пиковой концентрации As^{III} в плазме происходит двухфазным образом и характеризуется начальной фазой быстрого распределения, за которой следует более медленная конечная фаза выведения. После введения 0.15 мг/кг ежедневно (n = 6) или два раза в неделю (n = 3) наблюдалось примерно 2-кратное накопление As^{III} по сравнению с однократной инфузией. Это накопление было немного больше, чем ожидалось на основании результатов введения однократной дозы.

5.3 Данные доклинической безопасности

Ограниченные исследования репродуктивной токсичности триоксида мышьяка на животных указывают на эмбриотоксичность и тератогенность (дефекты нервной трубки, анофтальм и микрофтальм) при введении в 1-10-кратной рекомендованной клинической дозы (мг/м²). Исследования фертильности с триоксидом мышьяка не проводились. Соединения мышьяка вызывают хромосомные аберрации и морфологические трансформации клеток млекопитающих *in vitro* и *in vivo*. Специальных исследований канцерогенности триоксида мышьяка не проводилось. Однако триоксид мышьяка и другие неорганические соединения мышьяка признаны канцерогенами для человека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натрия гидроксид

Кислота хлороводородная

Вода для инъекций

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

6.2. Несовместимость

По причине отсутствия исследований совместимости триоксид мышьяка нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, кроме перечисленных в разделе 4.2.

6.3. Срок годности

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° C - 8° C, если разведение препарата проводилось не в стандартных асептических условиях.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °C.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5. Форма выпуска и упаковка

По 10 мл препарата помещают во флакон из прозрачного стекла типа I, укупоренный 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.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

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.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. 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, contact@medac.de

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять:

ТОО «Wedel pharma», улица Манаша Козыбаева 8, офис 54, город Алматы, 050060, телефон: +7 727 3957026, эл. почта: info_kaz@medac.de

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№025315

9.ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 04.11.2021

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>