МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004346- 040621
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Тризенокс

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Тризенокс

Химическое наименование: мышьяка триоксид

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 мл концентрата содержит: *действующее вещество:* мышьяка триоксид 1,00 мг; *вспомогательные вещества*: натрия гидроксид 1,20 мг, натрия гидроксида раствор 1 М или хлористоводородной кислоты раствор 1 М до pH 8,0, вода для инъекций до 1 мл.

Описание

Бесцветный прозрачный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство.

Код АТХ: L01XX27

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Тризенокс - противоопухолевое средство. В опытах *in vitro* мышьяка триоксид вызывает морфологические изменения и апоптоз, характеризующийся фрагментацией дезоксирибонуклеиновой кислоты в промиелоцитарных лейкемических клетках человека линии NB4. Кроме того, мышьяка триоксид приводит к повреждению или деградации химерного белка промиелоцитарного лейкоза/альфа-рецептора ретиноевой кислоты (PML/RAR-альфа). Мышьяка триоксид эффективен для индукции и консолидации ремиссии у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ). При применении у пациентов с резистентностью к ретиноидам и химиотерапевтическим препаратам отмечаются высокие показатели полной ремиссии (визуальное отсутствие лейкемических клеток в костном мозге и восстановление числа тромбоцитов и лейкоцитов в периферической крови), конверсия в нормальный генотип (отсутствие транслокации t(15;17)) и отрицательный результат исследования на наличие химерного белка PML/RAR-альфа.

Фармакокинетика

Непосредственно при добавлении неорганического лиофилизированного мышьяка триоксида в жидкую среду происходит его гидролиз с образованием мышьяковистой кислоты (As^{3+}). As^{3+} является фармакологически активной составляющей мышьяка триоксида.

Распределение. As^{3+} имеет большой (более 400 л) объем распределения (Vd), что указывает на значительное распределение этого элемента в тканях с минимальной выраженностью связывания с белками плазмы крови. Кроме того, величина Vd имеет зависимость от массы тела, увеличиваясь с ростом массы тела. В целом мышьяк преимущественно накапливается в печени, почках и сердце, и в меньшей степени - в легких, волосах и ногтях.

Метаболизм. Метаболизм мышьяка триоксида преимущественно происходит в печени и включает окисление As^{3+}, являющегося активной производной мышьяка триоксида, до мышьяковой кислоты (As^{5+}), а также окислительное метилирование при участии метилтрансферазы до монометиларсоновой кислоты ($ММА^{5+}$) и диметиларсоновой кислоты ($ДМА^{5+}$). Концентрация пятивалентных метаболитов $ММА^{5+}$ и $ДМА^{5+}$ в плазме крови нарастает медленно (в плазме крови они появляются через 10-24 часа после первого введения мышьяка триоксида), однако, принимая во внимание более длительный период полувыведения ($T_{1/2}$), при повторном введении препарата кумуляция их выражена сильнее, чем у As^{3+}. Степень кумуляции данных метаболитов зависит от режима дозирования. По сравнению с однократным введением при повторном применении препарата степень кумуляции увеличивается приблизительно в 1,4 - 8 раз. Концентрация As^{5+} в плазме крови относительно низкая.

Биокаталитические исследования *in vitro* с использованием микросомальных гепатоцитов человека показали, что мышьяка триоксид не обладает ингибирующим действием в отношении большинства изоферментов системы цитохрома P_{450}, включая изоферменты 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Считается, что лекарственные препараты, являющиеся субстратами данных изоферментов системы цитохрома P_{450}, не вступают в межлекарственные взаимодействия с препаратом Тризенокс.

Выведение. Приблизительно 15% от введенной дозы препарата Тризенокс экскретируется с мочой в виде неизмененного As^{3+}. Метилированные метаболиты As^{3+} ($ММА^{5+}$ и $ДМА^{5+}$) преимущественно выделяются почками. Снижение плазменной концентрации As^{3+} по сравнению с максимальной концентрацией (C_{max}) происходит

двухфазно, средний терминальный $T_{1/2}$ составляет 10-14 ч. Общий клиренс As^{3+} при однократном введении препарата в дозе 7-32 мг (дозировка 0,15 мг/кг) составляет 49 л/ч, а почечный клиренс - 9 л/ч. Величина клиренса не зависит от массы тела пациента или величины введенной дозы (в диапазоне исследованных доз). Средние расчетные значения терминальных периодов полувыведения метаболитов As^{3+}составляют 32 часа и 70 часов соответственно.

Почечная недостаточность. Плазменный клиренс As^{3+} у пациентов с легкой (клиренс креатинина (КК) 50-80 мл/мин) и умеренной (КК 30 - 49 мл/мин) почечной недостаточностью не был нарушен. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин) клиренс As^{3+} был на 40% ниже, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

Отмечается тенденция к большему системному воздействию метаболитов As^{3+} у пациентов с нарушением функции почек; клиническая значимость данного эффекта не известна, однако увеличения токсического действия отмечено не было.

Нарушение функций печени. Данные исследования фармакокинетики у пациентов с печеночно-клеточным раком, имевших легкую или умеренную недостаточность функции печени, указывают на то, что кумуляция As^{3+} и As^{5+} при проведении инфузии препарата два раза в неделю отсутствует. Анализ площади под кривой «концентрация-время» (AUC), нормализованных по дозе (выраженной в мг), показал, что четкая закономерность между ухудшением печеночных функций и увеличением системного воздействия As^{3+}, As^{5+}, $ММА^{5+}$ и $ДМА^{5+}$отсутствовала.

Линейность/нелинейность фармакокинетики

При однократном введении препарата в дозах от 7 до 32 мг (из расчета 0,15 мг/кг), системное воздействие (AUC) характеризовалось линейными свойствами. Снижение концентрации As^{3+} по сравнению с C_{max} происходило двухфазно и характеризовалось первоначальной быстрой фазой распределения с последующей медленной фазой терминального выведения. По сравнению с однократной инфузией препарата, при применении в дозе 0,15 мг/кг ежедневно или два раза в неделю кумуляция As^{3+} увеличивалась приблизительно в 2 раза. Выраженность указанной кумуляции была несколько выше ожидаемой, исходя из результатов, полученных при однократном введении препарата.

Показания к применению

Препарат Тризенокс показан для индуцирования и поддержания (консолидации) ремиссии в случае:

- впервые диагностированного острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) с низкой или средней степенью риска (количество лейкоцитов $\leq 10 \times 10^3$/мкл) в комбинации с политрансретиноевой кислотой (ПТРК);
- рецидивирующего/рефрактерного острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ), который характеризуется наличием транслокации t (15;17) и/или гена промиелоцитарного лейкоза/альфа-рецептора ретиноевой кислоты, после химиотерапии и лечения ретиноидами.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к мышьяка триоксиду и другим компонентам препарата; детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания.

С осторожностью

Нарушение функции печени; нарушение функции почек; у пациентов с риском развития желудочковой тахикардии типа "пируэт", в том числе при одновременном применении препаратов, приводящих к удлинению интервала QT (антиаритмические средства классов Ia и III (например, хинидин, амиодарон, соталол, дофетилид), нейролептики (например, тиоридазин), антидепрессанты (например, амитриптилин), некоторые макролиды (например, эритромицин), некоторые антигистаминные средства (например, терфенадин и астемизол), некоторые антибиотики класса хинолонов (например, спарфлоксацин), цизаприд, диуретики и амфотерицин В); у пациентов с желудочковой тахикардией типа "пируэт" в анамнезе, предшествующей терапии удлинения интервала QT; застойной сердечной недостаточности; гипокалиемией или гипомагниемией.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Нет данных о применении препарата Тризенокс у беременных женщин. Применение лекарственного препарата во время беременности противопоказано.

Грудное вскармливание

Мышьяк выделяется с грудным молоком. Учитывая высокий риск развития серьезных нежелательных реакций, связанных с препаратом Тризенокс у новорожденных, грудное вскармливание должно быть прекращено перед началом терапии и не должно возобновляться до ее завершения.

Мужчины и женщины репродуктивного возраста при проведении терапии препаратом Тризенокс должны использовать эффективные методы контрацепции.

Клинических исследований влияния препарата Тризенокс на фертильность не проводилось.

Способ применения и дозы

Препарат Тризенокс следует вводить в виде внутривенной (в/в) инфузии в течение 1-2 часов. При развитии вазомоторных реакций продолжительность инфузии может быть увеличена до 4 часов. Проведение инфузии через центральный венозный катетер не рекомендуется. Перед началом проведения терапии пациент должен быть госпитализирован для оценки выраженности симптомов заболевания и для гарантии тщательного контроля за его состоянием. Введение препарата Тризенокс должно осуществляться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения острых лейкозов.

Впервые диагностированный острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) низкой и средней степени риска

Схема индукционной терапии

Препарат Тризенокс должен вводиться внутривенно в дозе 0,15 мг/кг/сут, ежедневно, вплоть до достижения полной ремиссии. Если полная ремиссия не наступает к 60 дню, лечение следует прекратить.

Схема консолидации

Препарат Тризенокс должен вводиться внутривенно в дозе 0,15 мг/кг/сут, 5 дней в неделю. Лечение необходимо продолжать по схеме «4 недели лечения – 4 недели перерыв», всего следует провести 4 цикла лечения.

Рецидивирующий/рефрактерный острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ)

Схема индукционной терапии

Препарат Тризенокс должен вводиться внутривенно в фиксированной дозе 0,15 мг/кг/сут, ежедневно, до достижения полной ремиссии (в костном мозге бластных клеток менее 5% при отсутствии лейкемических клеток). Если полная ремиссия не достигнута к 50-ому дню терапии, введение препарата следует прекратить.

Схема консолидации

Введение препарата для консолидации ремиссии должно начинаться через 3-4 недели после завершения индукционной фазы терапии. Препарат Тризенокс необходимо вводить внутривенно в дозе 0,15 мг/кг/сут с суммарным введением 25 доз препарата по схеме: ежедневные в/в инфузии в течение 5 дней с последующим перерывом в течение 2 дней, повторять на протяжении 5 недель.

Отсрочки введения препарата, изменение дозировки или возобновление терапии после перерыва

Вне зависимости от сроков терапии при выявлении признаков токсичности степени 3 или более по Общим критериям токсичности (ОКТ) Национального института рака

(США), которые могут иметь связь с терапией препаратом Тризенокс, требуется приостановить введение препарата, скорректировать дозу или отменить терапию до ранее запланированного срока окончания терапии. При установлении взаимосвязи между развитием нежелательных реакций и введением препарата Тризенокс, терапию можно продолжить только после полного исчезновения токсических проявлений или после возвращения выраженности патологических изменений, приведших к приостановке терапии у пациента, к исходному уровню. В подобных случаях терапия должна возобновляться с применением дозы, составляющей 50% от предшествующей суточной дозы. Если через 3 дня после возобновления терапии в меньшей дозе токсические явления не рецидивируют, суточная доза может быть увеличена вновь до 100% от первоначальной. У пациентов с рецидивирующими токсическими явлениями терапия препаратом должна быть отменена окончательно.

Пожилые пациенты

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени или почек

В виду малого числа данных по применению препарата у пациентов с различной выраженностью нарушений функции печени и почек, у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью применение препарата Тризенокс должно осуществляться с осторожностью.

Детский возраст

Безопасность и эффективность препарата Тризенокс у детей в возрасте до 18 лет не оценивались. Конкретных рекомендаций по режиму дозирования препарата у детей нет. Данные по терапии детей младше 5 лет отсутствуют.

Приготовление раствора для в/в инфузии

Учитывая отсутствие консерванта в составе препарата Тризенокс, при обращении с ним требуется строгое соблюдение правил асептики.

Препарат Тризенокс разводят 5% раствором глюкозы для инъекций с концентрацией 50 мг/мл или 0,9% раствором натрия хлорида объемом от 100 до 250 мл. Препарат Тризенокс, который содержится в одной ампуле, используется для приготовления раствора для одной инфузии. Неиспользованную часть препарата каждой ампулы нельзя хранить до следующего применения, её утилизируют надлежащим образом.

Препарат Тризенокс нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами или вводить одновременно с другими препаратами через одну систему для в/в инфузий.

Приготовленный раствор должен быть прозрачным и бесцветным. Все растворы для парентерального введения перед применением необходимо проверить на наличие твердых примесей и изменение окраски. При наличии инородных твердых частиц применение препарата запрещается.

Порядок утилизации

Неиспользуемая часть препарата, а также все предметы, которые с ним контактировали, и другие отходы следует утилизировать в соответствии с местными инструкциями.

Ответственные лица отвечают за условия хранения приготовленного раствора. С точки зрения микробиологической чистоты приготовленный раствор для в/в инфузий должен быть введен немедленно. Однако при невозможности немедленного применения раствора он может храниться не более 24 ч при 2-8 °С за исключением случаев, когда разведение препарата производится в контролируемых и пригодных для этого асептических условиях. В этом случае приготовленный раствор для в/в инфузий может храниться в течение 24 часов при температуре 15-30 °С или 48 часов при температуре 2-8 °С.

Побочное действие

В ходе клинических исследований нежелательные реакции, связанные с терапией, соответствующие 3 и 4 степени тяжести по общим критериям токсичности (ОКТ), наблюдались у 37% пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ОПЛ. Наиболее частыми реакциями являлись гипергликемия, гипокалиемия, нейтропения и повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ). По результатам анализов периферической крови лейкоцитоз был отмечен у 50% пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ОПЛ. Серьезные нежелательные реакции в данной популяции больных были частыми (1-10%) и хорошо прогнозируемыми. К данным серьезным реакциям, связанным с терапией препаратом Тризенокс, относились синдром дифференциации ОПЛ (3 пациента), лейкоцитоз (3 пациента), удлинение интервала QT (4 пациента, в 1 случае с желудочковой тахикардией типа "пируэт"), фибрилляция/трепетание предсердий (1 пациент), гипергликемия (2 пациента), а также разнообразные серьезные нежелательные реакции, связанные с кровотечением, инфекционным осложнением, болевым синдромом, диареей, тошнотой.

В большинстве случаев отмечалась тенденция к уменьшению частоты ассоциированных с терапией нежелательных явлений с течением времени у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ОПЛ, вероятно, за счет подавления основного патологического процесса. Для пациентов была характерна более хорошая

переносимость препарата в фазу консолидации и поддержания ремиссии с менее выраженной токсичностью терапии, чем в индукционную фазу. Возможно, это происходит за счет того, что в индукционную фазу за ассоциированные с терапией нежелательные явления принимаются осложнения основного заболевания, а также за счет применения множества лекарственных препаратов, необходимых для контроля симптомов заболевания и осложнений.

В клинических испытаниях и/или в ходе пострегистрационного применения препарата при рецидиве ОПЛ сообщалось о развитии следующих нежелательных явлений. Ниже представлены нежелательные явления, наблюдавшиеся у 52 пациентов с рефрактерным/рецидивирующим ОПЛ, принимавших участие в клинических испытаниях препарата Тризенокс. Частота нежелательных явлений определяется как: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, но <1/10); нечасто (≥1/1000, но <1/100); неизвестно (частота не может быть рассчитана с учетом имеющихся данных).

	Все степени ОКТ	**Степень 3 и выше ОКТ**
Инфекционные и паразитарные заболевания		
Опоясывающий герпес	Часто	Неизвестно
Сепсис	Неизвестно	Неизвестно
Пневмония	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
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
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		
Гипергликемия	Очень часто	Очень часто
Гипокалиемия	Очень часто	Очень часто
Гипомагниемия	Очень часто	Часто

Гипернатриемия	Часто	Часто
Кетоацидоз	Часто	Часто
Гипермагниемия	Часто	Неизвестно
Дегидратация	Неизвестно	Неизвестно
Задержка жидкости	Неизвестно	Неизвестно
Психические нарушения		
Спутанность сознания	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны нервной системы		
Парестезии	Очень часто	Часто
Головокружение	Очень часто	Неизвестно
Головная боль	Очень часто	Неизвестно
Судороги	Часто	Неизвестно
Энцефалопатия, энцефалопатия Вернике	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны органа зрения		
Нечеткость зрения	Часто	Неизвестно
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы		
Тахикардия	Очень часто	Часто
Перикардиальный выпот	Часто	Часто
Желудочковые экстрасистолы	Часто	Неизвестно
Сердечная недостаточность	Неизвестно	Неизвестно
Желудочковая тахикардия	Неизвестно	Неизвестно
Васкулит	Часто	Часто
Снижение артериального давления	Часто	Неизвестно
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Синдром дифференциации	Очень часто	Очень часто
Одышка	Очень часто	Часто
Гипоксия	Часто	Часто
Плевральный выпот	Часто	Часто
Плевральная боль	Часто	Часто
Альвеолярное легочное кровотечение	Часто	Часто
Пневмонит	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны ЖКТ		
Диарея	Очень часто	Часто

Рвота	Очень часто	Неизвестно
Тошнота	Очень часто	Неизвестно
Абдоминальная боль	Часто	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		
Кожный зуд	Очень часто	Неизвестно
Кожная сыпь	Очень часто	Неизвестно
Эритема	Часто	Часто
Отек лица	Часто	Неизвестно
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани		
Миалгия	Очень часто	Часто
Артралгия	Часто	Часто
Боль в костях	Часто	Часто
Нарушения со стороны почек и мочевыделительных путей		
Почечная недостаточность	Часто	Неизвестно
Общие расстройства и нарушения в месте введения		
Гипертермия	Очень часто	Часто
Боль	Очень часто	Часто
Утомляемость	Очень часто	Неизвестно
Отеки	Очень часто	Неизвестно
Боль в груди	Часто	Часто
Озноб	Часто	Неизвестно
Лабораторные и инструментальные исследования		
Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)	Очень часто	Часто
Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)	Очень часто	Часто
Электрокардиографические (ЭКГ) признаки удлинения интервала QT	Часто	Часто
Гипербилирубинемия	Часто	Неизвестно
Повышение концентрации креатинина в плазме крови	Часто	Неизвестно
Увеличение массы тела	Неизвестно*	Неизвестно*
Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы		

(ГГТ)*		

** В исследовании, проведенном CALGB (группой Б по исследованию рака и лейкоза, США), у 2 из 200 пациентов, получавших терапию препаратом Тризенокс для консолидации ремиссии (цикл 1 и цикл 2), отмечалось повышение ГГТ не менее 3 степени, в то время как в контрольной группе случаи повышения ГГТ отсутствовали.*

Синдром дифференциации

В исследовании терапии ОПЛ у 14 из 52 пациентов в рецидивом ОПЛ применение препарата Тризенокс сопровождалось развитием одного или более симптомов синдрома дифференциации ОПЛ, характеризующегося повышением температуры тела, одышкой, увеличением массы тела, образованием легочных инфильтратов, а также плеврального или перикардиального выпота в сочетании с лейкоцитозом или без него. У 27 пациентов в стадии индукции ремиссии отмечался лейкоцитоз (число лейкоцитов не менее 10 х 10^3/мкл), причем у 4 из них число лейкоцитов было более 100000/мкл. Исходное число лейкоцитов не оказывало влияния на развитие лейкоцитоза в ходе проведения исследования, а выраженность лейкоцитоза в фазу консолидации ремиссии была меньше, чем в ходе индукционной фазы. В указанных исследованиях химиотерапевтические средства для лечения лейкоцитоза не применялись. Лекарственные препараты, применяемые обычно для снижения числа лейкоцитов, зачастую приводят к нарастанию признаков токсичности, ассоциированных с лейкоцитозом. Эффективность стандартных подходов подтверждена не была. Один из пациентов, получавших терапию препаратом, скончался в результате инфаркта головного мозга, обусловленного лейкоцитозом на фоне применения химиотерапевтических препаратов для снижения числа лейкоцитов. При развитии лейкоцитоза рекомендуется наблюдение за состоянием пациента с проведением каких-либо вмешательств в исключительных случаях.

У пациентов с впервые диагностированным ОПЛ с низким или умеренным риском, синдром дифференциации наблюдался в 19 %, включая 5 тяжелых случаев.

В исследованиях при рецидиве ОПЛ смертность от кровотечений, ассоциированных с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, была очень высокой (более 10%), что согласуется с данными по ранней смертности, приводимыми в литературе.

В ходе пострегистрационного применения о случаях синдрома дифференциации и о синдроме ретиноевой кислоты, сообщается при лечении препаратов Тризенокс иных злокачественных заболеваний (кроме ОПЛ).

Удлинение интервала QT

Применение мышьяка триоксида может привести к удлинению интервала QT. Увеличение интервала QT может быть ассоциировано с развитием желудочковой тахикардии типа "пируэт" и возможным летальным исходом. Факторами риска возникновения желудочковой тахикардии типа "пируэт" являются выраженность удлинения интервала QT, сопутствующее применение лекарственных препаратов, приводящих к увеличению продолжительности интервала QT, наличие эпизода желудочковой тахикардии типа "пируэт" в анамнезе, существующее до начала терапии удлинение интервала QT, застойная сердечная недостаточность, применение калий-несберегающих диуретиков или другие медицинские состояния, приводящие к развитию гипокалиемии или гипомагниемии. У одной пациентки (получавшей терапию с одновременным применением многочисленных лекарственных препаратов, включая амфотерицин В) в фазу индукции ремиссии рецидивирующего ОПЛ на фоне применения мышьяка триоксида отмечалось развитие асимптомного приступа желудочковой тахикардии типа "пируэт". В фазе консолидации ремиссии терапия была продолжена в отсутствии каких-либо признаков удлинения интервала QT. У 15,6 % пациентов, с впервые диагностированным ОПЛ с низким и умеренным риском, удлинение интервала QTc наблюдалось. Одному пациенту пришлось прекратить индукционную терапию из-за тяжелого удлинения интервала QTc и аномальных показателей электролитов на 3 день.

Гепатотоксичность (3-4степени)

У 63,2% пациентов, с впервые диагностированным ОПЛ с низким и умеренным риском, развились токсические проявления в области печени 3 или 4 степени во время индукции или консолидации при введении препарата Тризенокс в сочетании с ПТРК. Однако токсические эффекты прекратились при временном прекращении введения препарата Тризенокс и/или ПТРК.

Гематологическая токсичность и токсичность для желудочно-кишечного тракта

У пациентов, с впервые диагностированным ОПЛ с низким и умеренным риском имели место токсичность для желудочно-кишечного тракта, нейтропения 3-4 степени и тромбоцитопения 3-4 степени. Тем не менее, эти явления были менее частыми у пациентов, получавших Тризенокс + ПТРК по сравнению с пациентами, получавшими ПТРК + химиотерапию

Периферическая полинейропатия

Периферическая полинейропатия, характеризующаяся парестезией/дизестезией, относится к известным эффектам терапии препаратами мышьяка. В клиническом

исследовании только 2 пациента с рецидивирующим/рефрактерным ОПЛ прекратили терапию на ранних сроках по причине данного нежелательного явления, а один из них далее продолжил терапию препаратом Тризенокс в рамках последующего протокола. Симптомы, которые могут иметь взаимосвязь с полиневропатией, отмечались у 44% пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ОПЛ; в большинстве случаев указанные проявления имели легкую или умеренную выраженность или регрессировали после прекращения введения препарата Тризенокс.

В пострегистрационном периоде при лечении препаратом Тризенокс отличных от ОПЛ злокачественных новообразований были отмечены случаи развития синдрома дифференциации, подобного «Синдрому ретиноевой кислоты» (СРК).

Передозировка

При появлении выраженных симптомов острой мышьяковой интоксикации (например, судорожных приступов, мышечной слабости и спутанности сознания), терапию препаратом Тризенокс следует немедленно прекратить и решить вопрос о проведении хелатной терапии пеницилламином в суточной дозе не более 1 г/сут. Продолжительность терапии пеницилламином зависит от концентрации мышьяка при лабораторном исследовании мочи. В случае невозможности лечения пациента препаратами для приема внутрь, необходимо применить внутримышечное введение димеркапрола в дозе 3 мг/кг каждые 4 часа до исчезновения острых признаков интоксикации, имеющих угрожающий жизни характер. Затем пациенту следует применить пеницилламин в суточной дозе не более 1 г/сут. При наличии коагулопатии рекомендуется прием внутрь хелатного соединения сукцимера (димеркаптоянтарной кислоты) в дозе 10 мг/кг или 350 мг/м^2 каждые 8 часов в течение 5 суток или каждые 12 часов в течение 2 недель. У пациентов с тяжелой острой интоксикацией мышьяком следует решить вопрос о проведении диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Надлежащим образом организованных исследований фармакокинетических взаимодействий между препаратом Тризенокс и другими лекарственными препаратами не проводилось.

При применении препарата Тризенокс возможно увеличение интервала QT/QTc, были описаны случаи развития желудочковой тахикардии типа "пируэт" и полной поперечной блокады сердца. Риск желудочковой тахикардии типа "пируэт" выше у лиц, получающих или получавших ранее лекарственные препараты, способствующие развитию гипокалиемии или гипомагниемии, такие как диуретики или амфотерицин В. При

применении препарата Тризенокс у пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратами, приводящими к увеличению интервала QT/QTc, такими как антибиотики из группы макролидов или нейролептик тиоридазин, а также лекарственными препаратами, способными вызывать гипокалиемию или гипомагниемию, рекомендуется соблюдать осторожность.

Влияние препарата Тризенокс на эффективность других лекарственных препаратов неизвестно.

Особые указания

Пациенты с клинически нестабильным ОПЛ относятся к группе особого риска, у них требуется более частое проведение контроля содержания электролитов в плазме крови и концентрации глюкозы в крови, а также более частое исследование показателей крови, функции печени, почек и системы свертывания.

Синдром активации лейкоцитов (синдром дифференциации ОПЛ).

При рецидиве/рефракции ОПЛ у 27% пациентов, получавших терапию препаратом Тризенокс, было отмечено развитие симптомов, напоминающих проявления СРК при ОПЛ или синдрома дифференциации ОПЛ, в виде повышения температуры, одышки, увеличения массы тела, образования инфильтратов в легких, а также плеврального или перикардиального выпота в сочетании с лейкоцитозом или без него. Развитие данного синдрома может быть причиной летального исхода. При впервые диагностированном ОПЛ, у пациентов, получающих Тризенокс и политрансретиноевую кислоту (ПТРК), синдрома дифференциации ОПЛ симптомы наблюдался у 19 %, включая 5 тяжелых случаев. При возникновении первых симптомов, позволяющих заподозрить развитие синдрома дифференциации ОПЛ (необъяснимое повышение температуры тела, одышка и/или увеличение массы тела, патологические изменения при аускультации легких или рентгенологическом обследовании), лечение препаратом Тризенокс необходимо временно прекратить и немедленно начать введение высоких доз ГКС (дексаметазон 10 мг в/в 2 раза в сутки), независимо от числа лейкоцитов в периферической крови, на протяжении не менее 3 дней или более до уменьшения выраженности нежелательных явлений. Если это клинически обосновано, рекомендуется также сопутствующая терапия диуретиками. У большинства пациентов при развитии синдрома дифференциации ОПЛ прекращение введения препарата Тризенокс не требуется. Как только признаки и симптомы прекратятся, лечение препаратом Тризенокс можно возобновить на уровне 50% от предыдущей дозы в течение первых 7 дней. После этого, при отсутствии ухудшения ранее отмеченной токсичности, введение препарата можно возобновить в

полной дозировке. В случае повторного появления симптомов токсичности дозу препарата Тризенокс следует уменьшить до предыдущей дозировки. Для того чтобы предотвратить развитие синдрома дифференциации ОПЛ во время индукционной терапии, можно вводить преднизолон (0,5 мг/кг/сут в течение всего курса индукционной терапии), начиная с 1 дня применения препарата Тризенокс до конца индукционной терапии у пациентов с впервые диагностированным ОПЛ. Добавлять химиотерапевтические препараты к терапии ГКС не рекомендуется, поскольку опыт одновременного применения химиотерапии и ГКС у пациентов с синдромом активации лейкоцитов, развившимся на фоне лечения препаратом Тризенокс, отсутствует. Данные пострегистрационного применения препарата указывают на то, что схожий симптомокомплекс может развиться у пациентов с другими типами злокачественных новообразований. Контроль состояния таких пациентов и их ведение должны проводиться в соответствии с рекомендациями, изложенными выше.

Изменения на ЭКГ.

Применение мышьяка триоксида может приводить к удлинению интервала QT и развитию полной предсердно-желудочковой блокады. Удлинение интервала QT может стать причиной желудочковой тахикардии типа "пируэт" с возможным летальным исходом. Предшествующее терапии использование антибиотиков антрациклинового ряда может повышать риск удлинения интервала QT. Риск развития желудочковой тахикардии типа "пируэт" зависит от степени удлинения интервала QT, одновременного применения других препаратов, приводящих к удлинению интервала QT (таких как антиаритмические средства классов Ia и III (например, хинидин, амиодарон, соталол, дофетилид), нейролептики (например, тиоридазин), антидепрессанты (например, амитриптилин), некоторые макролиды (например, эритромицин), некоторые антигистаминные средства (например, терфенадин и астемизол), некоторые антибиотики класса хинолонов (например, спарфлоксацин) и другие отдельные лекарственные препараты, при применении которых было описано увеличение интервала QT (например, цизаприд)), от наличия приступа желудочковой тахикардии типа "пируэт" в анамнезе, предшествующего терапии удлинения интервала QT, наличия застойной сердечной недостаточности, применения диуретиков, амфотерицина B или при наличии прочих медицинских состояний, приводящих к гипокалиемии или гипомагниемии. В клинических испытаниях препарата Тризенокс при рецидивирующем/рефрактерном ОПЛ не менее чем у 40% пациентов наблюдалось увеличение скорректированного интервала QT (QTc) до величины более 500 мсек. Удлинение интервала QTc отмечалось

в промежутке между 1-ой и 5-ой неделями от начала терапии препаратом Тризенокс, а затем, к концу 8-ой недели терапии, величина QTc возвращалась к исходной. У одной из пациенток, получавшей терапию множеством лекарственных препаратов, включая амфотерицин B, на фоне применения мышьяка триоксида для индукции ремиссии рецидивирующего ОПЛ отмечалось развитие асимптомной желудочковой тахикардии типа "пируэт". При впервые диагностированном ОПЛ у 15,6 % пациентов наблюдалось удлинение интервала QTc при лечении мышьяка триоксидом в сочетании с ПТРК. У одного пациента с впервые диагностированным ОПЛ индукционная терапия была прекращена в силу очень тяжелого удлинения интервала QTc и аномальными показателями электролитов в день 3 индукционной терапии.

Рекомендации по мониторингу ЭКГ и содержания электролитов в плазме крови. До начала терапии препаратом Тризенокс следует выполнить ЭКГ в 12-ти отведениях и исследовать содержание электролитов в сыворотке крови (калий, кальций и магний), а также концентрацию креатинина. Выявленные отклонения содержания электролитов должны быть компенсированы, по возможности следует отменить препараты, способные привести к удлинению интервала QT. У пациентов с факторами риска увеличения интервала QTc или риском развития желудочковой тахикардии типа "пируэт" требуется проведение постоянного ЭКГ-мониторинга. У пациентов с интервалом QTc более 500 мсек до решения вопроса о начале терапии препаратом Тризенокс следует принять меры, направленные на коррекцию выявленных нарушений, с повторным измерением QTc в серии нескольких повторных ЭКГ. В период проведения терапии препаратом Тризенокс содержание калия должно быть более 4 мэкв/л, а магния - более 1,8 мг/дл. При выявлении у пациента увеличения абсолютного интервала QT более 500 мсек следует провести повторное исследование ЭКГ и предпринять неотложные меры по коррекции сопутствующих факторов риска при их наличии, а также взвесить возможные риски и ожидаемую пользу от продолжения терапии препаратом Тризенокс. В случае развития у пациента обморока, учащения сердцебиения или аритмии, его следует госпитализировать с целью проведения постоянного мониторирования деятельности сердца и содержания электролитов в сыворотке крови. Введение препарата Тризенокс должно быть временно приостановлено до уменьшения интервала QTc до величины менее 460 мсек, нормализации содержания электролитов, и регресса синкопальных состояний и отклонений со стороны ритма сердца. После восстановления надлежащего состояния пациента лечение следует возобновить на уровне 50 % от предыдущей суточной дозы. Если удлинение QTc не возобновляется в течение 7 дней с момента

повторного начала лечения с сокращенной дозой, можно продолжать лечение препаратом Тризенокс в дозе 0.11 мг/кг/сутки в течение следующей недели. Если удлинения интервала не происходит, суточную дозу можно повысить снова до 100% от первичной дозы. Данные по влиянию препарата Тризенокс на величину интервала QTc в процессе проведения инфузии отсутствуют. В ходе индукции и консолидации ремиссии ЭКГ обследование следует проводить 2 раза в неделю, а у клинически нестабильных пациентов - еще чаще.

Гепатотоксичность (степень 3 или выше)

У пациентов с впервые диагностированным ОПЛ с низкой или умеренной степенью риска у 63.2% развились явления гепатотоксичности 3 или 4 степени в ходе индукционной или консолидирующей терапии препаратом Тризенокс в комбинации с ПТРК. Тем не менее, токсические эффекты самопроизвольно разрешились при временной отмене терапии препаратом Тризенокс и/или ПТРК. Лечение препаратом Тризенокс необходимо прекратить до запланированного окончания лечения в любой момент, если у пациента наблюдается гепатотоксичность степени 3 или выше по шкале ОКТ Национального Института Онкологии США. Как только показатели билирубина и/или АСТ и/или щелочной фосфатазы снизятся до уровня в 4 раза менее нормальной верхней границы, следует возобновить лечение препаратом Тризенокс на уровне 50 % от предыдущей дозы в течение первых 7 дней. Затем, при отсутствии признаков ухудшения прежней токсичности, следует возобновить введение препарата Тризенокс в полной дозе. В случае рецидива гепатотоксичности Тризенокс необходимо полностью отменить.

Отсрочки введения очередной дозы и изменение дозы.

При выявлении признаков токсичности 3 степени или более по ОКТ Национального института рака, которые имеют возможную связь с терапией препаратом, следует приостановить введение препарата, скорректировать дозу или отменить терапию до ранее запланированного срока окончания терапии.

Лабораторные исследования.

В фазу индукции ремиссии содержание электролитов и концентрация глюкозы, а также показатели крови, функции печени, почек и свертывающей системы пациента должны контролироваться не менее 2 раз в неделю, а у клинически нестабильных пациентов - еще чаще, при этом в фазу консолидации ремиссии - не реже 1 раза в неделю.

Пациенты с нарушениями функции почек.

Учитывая недостаточное количество данных по применению препарата Тризенокс у пациентов с различной выраженностью почечной недостаточности, при проведении

терапии препаратом Тризенокс у пациентов с нарушением функции почек следует соблюдать осторожность. Малый опыт применения препарата Тризенокс при тяжелой почечной недостаточности не позволяет определить необходимость изменения дозы у таких пациентов. Исследования терапии препаратом Тризенокс у пациентов, находящихся на диализе, не проводилось.

Пациенты с нарушениями функции печени.

Недостаточно данных о применении препарата Тризенокс у пациентов с различной степенью тяжести печеночной недостаточности. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Тризенокс у пациентов с нарушением функции печени. Малый опыт применения препарата Тризенокс при тяжелой печеночной недостаточности не позволяет определить необходимость изменения величины дозировки у таких пациентов.

Пожилые пациенты.

Клинические данные по применению препарата Тризенокс у пациентов пожилого возраста ограничены. Проведение терапии у таких пациентов требует соблюдения осторожности.

Гиперлейкоцитоз.

У некоторых пациентов с редицивирующим/рефрактерным ОПЛ терапия препаратом Тризенокс сопровождалась развитием гиперлейкоцитоза (число лейкоцитов не менее 10 х 10^3/мкл). По всей видимости, отсутствует как взаимосвязь между исходным числом лейкоцитов и вероятностью развития гиперлейкоцитоза, так и корреляция между исходным и максимальным числом лейкоцитов. При терапии гиперлейкоцитоза никогда не применялись дополнительные химиотерапевтические препараты, по мере продолжения терапии препаратом Тризенокс нежелательное явление регрессировало. В фазу консолидации ремиссии число лейкоцитов было ниже, чем в индукционной фазе терапии (менее 10 х 10^3/мкл), за исключением одного пациента, у которого в фазе консолидации число лейкоцитов составило 22 х 10^3/мкл. Развитие лейкоцитоза отмечалось у 20 (50%) пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ОПЛ; в то же время у всех пациентов число лейкоцитов к моменту наступления костномозговой ремиссии снизилось или нормализовалось, поэтому применение цитотоксических химиотерапевтических препаратов или лейкофереза не потребовалось. У 35 из 74 (47 %) пациентов с впервые диагностированным ОПЛ низкого или умеренного риска лейкоцитоз развивался в фазе индукционной терапии. Однако все случаи были успешно излечены при помощи гидроксикарбамида. Пациентам со стойким лейкоцитозом после начала терапии следует вводить гидроксикарбамид. Гидроксикарбамид следует

продолжать вводить в указанной дозе для поддержания количества белых кровяных телец в крови на уровне $\leq 10 \times 10^3$/мкл, а затем постепенно снижать.

Рекомендации для начала введения гидроксикарбамида:	
Количество лейкоцитов	Гидроксикарбамид
10-50 x 10^3/мкл	500 мг четыре раза в день
> 50 x 10^3/мкл	1000 мг четыре раза в день

Энцефалопатия

Сообщалось о случаях энцефалопатии при лечении триоксидом мышьяка. Сообщалось о возникновении Энцефалопатии Вернике у пациентов с дефицитом витамина В1 после начала лечения триоксидом мышьяка. Пациентов с риском дефицита витамина В1 следует тщательно контролировать на предмет возникновения симптомов энцефалопатии после начала лечения. Некоторые пациенты выздоравливали после приема витамина В1.

Развитие другого первичного злокачественного новообразования

Действующее вещество лекарственного препарата Тризенокс, мышьяка триоксид, является канцерогеном для человека. Необходимо контролировать развитие злокачественных новообразований.

Вспомогательные вещества

Препарат Тризенокс содержит натрий. Содержание натрия в одной дозе составляет менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, поэтому может не учитываться при назначении препарата.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций в связи с возможностью развития головокружения.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/мл.

По 10 мл препарата в ампуле из прозрачного боросиликатного стекла типа I с этикеткой. По 5 ампул в упаковочном вкладыше из картона. По 2 упаковочных вкладыша из картона вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 ºС.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Производитель и фасовщик:

Корден Фарма Латина С.п.А.,

Виа Дель Мурильо КМ 2,800 – 04013 Сермонета (Латина), Италия

Вторичный Упаковщик и выпускающий контроль качества:

Алмак Фарма Сервисиз Лимитед,

Сигоу Индастриал Эстейт Портадаун Крэйгавон Графство Арма BT63 5UA,Соединенное Королевство

Владелец регистрационного удостоверения/ Организация, принимающая претензии от потребителей

Юридическое лицо, на имя которого выдано РУ

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валовая, 35,

тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35/36

Адрес в интернете: www.teva.ru

Специалист по регистрации Панфилова Е.В.