МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ТОМУДЕКС (TOMUDEX)
наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Томудекс

Международное непатентованное название: ралтитрексид (raltitrexed)

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 флакон содержит

Активное вещество: ралтитрексид 2,0 мг

Вспомогательные вещества: маннитол 203,0 мг, натрия гидрофосфат додекагидрат 2,0 мг (что соответствует 1,5 мг натрия гидрофосфата гептагидрата), натрия гидроксид q.s. для доведения pH.

Описание

Лиофилизат от белого до белого с кремовым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиметаболит.

Код АТХ: L01BA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика. Ралтитрексид представляет собой аналог фолиевой кислоты и относится к классу антиметаболитов. Является прямым и специфическим ингибитором тимидилатсинтазы (ТС) - ключевого фермента синтеза тимидинтрифосфата, нуклеотида необходимого для синтеза ДНК. Ингибирование ТС ведет к фрагментации ДНК и гибели клетки. Ралтитрексид транспортируется в клетку с помощью восстановленного переносчика фолатов и затем подвергается полиглутамированию посредством фермента фолилполиглутаматсинтетазы. Полиглутамирование ралтитрексида усиливает его

ингибирующую активность по отношению к ТС и увеличивает продолжительность этого действия, что потенциально может усилить противоопухолевую активность препарата, а так же его токсичность, в связи с задержкой ралтитрексида в нормальных тканях.

Фармакокинетика. После внутривенного введения в дозе 3 мг/м^2 кривая «концентрация-время» имеет 3-х фазный характер: максимальная концентрация, определяемый в конце введения препарата, быстрое начальное снижение концентрации, фаза медленной элиминации. При этом максимальная концентрация в плазме составляет 656 нг/мл, площадь под кривой «концентрация-время» – 1856 нг/ч/мл, объем распределения при равновесной концентрации – 548 нг/мл. Максимальная концентрация ралтитрексида в плазме возрастала линейно в зависимости от дозы (в диапазоне применяемых доз).

При повторных введениях с интервалом в три недели клинически значимой кумуляции ралтитрексида в плазме у пациентов с нормальной функцией почек не отмечалось.

Ралтитрексид преимущественно выводится почками в неизмененном виде (приблизительно 40-50%). 15% ралтитрексида выделяется с каловыми массами.

Плазменный клиренс ралтитрексида составляет 51,6 мл/мин; почечный клиренс – 25,1 мл/мин. Период полувыведения для второй фазы равняется 1,79 ч, для терминальной фазы - 198 часов.

Предполагается, что часть введенной дозы ралтитрексида удерживается в тканях, вероятно, в виде полиглутамата. Следовые количества радиоактивной метки выявлялись в эритроцитах на 29 день исследования.

Фармакокинетика ралтитрексида не зависит от пола и возраста. Фармакокинетика ралтитрексида у детей не изучалась. Легкие и умеренные нарушения функции печени приводят к небольшому снижению клиренса ралтитрексида (менее чем на 25%).

Легкие и умеренные нарушения функции почек (клиренс креатинина 25-65 мл/мин) приводят к значительному снижению (примерно на 50%) клиренса ралтитрексида из плазмы.

Показания

Паллиативное лечение распространенного колоректального рака при непереносимости режимов химиотерапии, включающих фторурацил/кальция фолинат, или невозможности их проведения.

Противопоказания

* повышенная чувствительность к ралтитрексиду и другим компонентам препарата;
* тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина < 25 мл/мин);

* тяжелые нарушения функции печени;
* беременность и период кормления грудью

Способ применения и дозы

Томудекс вводится внутривенно в виде 15-минутной инфузии.

Взрослые. Рекомендуемая доза препарата Томудекс - 3 мг/м^2 1 раз в 21 день.

Повышение дозы выше 3 мг/м^2 может привести к угрожающей жизни токсичности.

В зависимости от степени токсичности (желудочно-кишечной и/или гематологической), наблюдаемой при предыдущем введении препарата, для повторных введений рекомендуется следующая модификация доз:

- уменьшение дозы на 25% - при 3 степени гематологической токсичности (нейтропения или тромбоцитопения) и/или 2 степени желудочно-кишечной токсичности (диарея или воспаление слизистых оболочек).
- уменьшение дозы на 50% - при 4 степени гематологической токсичности (нейтропения или тромбоцитопения) или 3 степени желудочно-кишечной токсичности (диарея или воспаление слизистых оболочек).
- прекращение лечения - в случае развития 4 степени желудочно-кишечной токсичности (диарея или воспаление слизистых оболочек) или в случае сочетания 3 степени желудочно-кишечной токсичности с 4 степенью гематологической токсичности

Если доза была однажды уменьшена, все последующие введения препарата должны проводиться в этой уменьшенной дозе.

Пожилые. Режим дозирования и введение, как для взрослых. У пожилых пациентов Томудекс должен применяться с осторожностью.

Дети. Томудекс не рекомендуется применять у детей, так как его безопасность и эффективность у этой группы пациентов не изучалась.

Нарушение функции почек. Перед первым и последующими введениями препарата необходимо определять или рассчитывать по формуле клиренс креатинина. При клиренсе креатинина $\leq$ 65 мл/мин, дозу препарата Томудекс необходимо снизить, в соответствии с ниже представленными рекомендациями.

Корректировка дозы при почечной недостаточности.

Клиренс креатинина	Доза (% от 3,0 мг/м^2)	Интервал введения
больше 65 мл/мин	полная доза (100%)	каждые 3 недели
55-65 мл/мин	75%	каждые 4 недели
25-54 мл/мин	50%	каждые 4 недели
меньше 25 мл/мин	лечение следует отменить	лечение следует отменить

Нарушение функции печени. У пациентов с легкой и умеренной степенью нарушения функции печени корректировка дозы не требуется. Однако лечение у этой группы пациентов должно проводиться с осторожностью.

У больных с выраженными нарушениями функции печени, клиническими признаками желтухи или декомпенсированными заболеваниями печени применять Томудекс не рекомендуется.

Правила приготовления раствора. Томудекс растворяется водой для инъекций до концентрации 0,5 мг/мл и далее разводится в 50-250 мл 0.9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы (глюкозы) непосредственно перед внутривенной инфузией. Другие препараты не должны смешиваться с препаратом Томудекс в одном флаконе.

Растворенный препарат следует хранить при температуре 2– 8°С не более 24 часов. Инфузию препарата Томудекс рекомендуется начинать непосредственно после разведения препарата.

Разведенный раствор препарата Томудекс должен быть полностью использован в течение 24 часов или уничтожен.

Нет необходимости защищать от света растворенный и разведенный препарат.

Нельзя хранить частично использованные флаконы или растворенный препарат для последующего применения.

Побочное действие

Со стороны системы пищеварения: тошнота, рвота, диарея, запор, анорексия, воспаление слизистых оболочек, стоматит, изъязвление слизистой ротовой полости, диспепсические расстройства, запоры, желудочно-кишечные кровотечения (на фоне воспаления слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и/или тромбоцитопении), увеличение активности "печеночных" трансаминаз (АЛТ и АСТ), гипербилирубинемия и повышение активности щелочной фосфатазы.

Наиболее часто возникают тошнота (57%) и рвота (35%). Обычно эти явления носят легкий или умеренный характер (1-2 степени по шкале ВОЗ). Диарея, которая может возникнуть в любое время терапии препаратом Томудекс, наблюдается в 36% случаев и также обычно носит легкий или умеренный характер (1-2 степени по шкале ВОЗ). Однако, возможно развитие тяжелой диареи, особенно выраженной при сочетании с гематотоксичностью (в частности с лейкопенией).

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения. Угнетение костномозгового кроветворения обычно наблюдается в первые 2 недели после введения препарата Томудекс. Возможно развитие нейтропении и тромбоцитопении 4 степени тяжести по шкале ВОЗ, которые могут быть тяжелыми и угрожающими жизни, особенно в сочетании с токсическими явлениями со стороны ЖКТ.

Метаболические нарушения и нарушения питания: снижение массы тела, дегидратация, периферические отеки.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия.

Со стороны нервной системы: повышение мышечного тонуса (обычно в виде судорог), головная боль.

Со стороны кожи и кожных придатков: сыпь, иногда сопровождающаяся зудом, десквамация эпидермиса, алопеция, повышенная потливость.

Со стороны органов чувств: изменение вкуса, конъюнктивит.

Прочие: астения, лихорадка, гриппоподобный синдром, боль в животе, головная боль, болевой синдром других локализаций, присоединение вторичных инфекций, поверхностная флегмона и сепсис.

Передозировка

Ожидаемые симптомы: усиление угнетения костномозгового кроветворения и выраженности диспепсических нарушений.

Лечение. Антидот к ралтитрексиду с доказанной клинической эффективностью не известен. Учитывая доклинические данные, которые свидетельствуют об уменьшении токсического действия препарата Томудекс при применении кальция фолината, а также клинический опыт с другими антифолатами, при передозировке как можно ранее рекомендуется начать введение фолиниевой кислоты в дозе 25 мг/м^2 внутривенно каждые 6 часов до разрешения симптомов.

В случае возникновения токсичности должно применяться поддерживающее и симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы лекарственного взаимодействия

Кальция фолинат, фолиевая кислота и витаминные препараты, их содержащие, снижают эффективность препарата Томудекс, в связи с чем, эти препараты не должны применяться непосредственно перед введением или во время введения препарата Томудекс.

Изучение безопасности применения ралтитрексида на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов или варфарина не выявило клинически значимого взаимодействия.

Особые указания

Лечение препаратом Томудекс должно проводиться только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

Пациенты, получающие терапию препаратом Томудекс, должны тщательно наблюдаться с целью раннего выявления признаков возможных токсических и нежелательных эффектов.

При применении препарата Томудекс необходимо обращать особое внимание на состояние пациентов с подавленной функцией костного мозга, плохим общим состоянием или после радиотерапии.

Пациенты с прогрессированием опухоли после предшествующего лечения распространенного заболевания химиотерапией с включением фторурацила могут также оказаться нечувствительными к действию препарата Томудекс.

Перед каждым введением препарата необходим контроль картины периферической крови (включая формулу крови и тромбоциты), активности "печеночных" трансаминаз, содержания билирубина и креатинина в сыворотке крови.

Препарат можно вводить только при следующих показателях крови: число лейкоцитов $\geq$ 4000/мкл, число нейтрофилов $\geq$ 2000/мкл, число тромбоцитов $\geq$ 100000/мкл.

Повторные введения препарата возможны только при исчезновении всех признаков токсичности (в особенности желудочно-кишечной и гематологической).

При появлении признаков желудочно-кишечной токсичности необходимо контролировать картину периферической крови (включая формулу крови и тромбоциты) не реже 1 раза в неделю для выявления гематологической токсичности.

В случае развития 4 степени желудочно-кишечной токсичности (диарея или воспаление слизистых оболочек) или в случае сочетания 3 степени желудочно-кишечной токсичности с 4 степенью гематологической токсичности лечение препаратом Томудекс следует прекратить и немедленно начать стандартную поддерживающую терапию, включающую в себя внутривенное введение жидкости и терапевтические мероприятия для поддержки

костномозгового кроветворения. Возможно внутривенное введение кальция фолината в дозе 25 мг/м^2 каждые 6 часов до исчезновения симптомов. Дальнейшее применение препарата Томудекс у таких пациентов не рекомендуется.

Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения препаратом Томудекс и как минимум в течение 6 месяцев после прекращения терапии следует использовать надежные методы контрацепции.

Томудекс относится к классу цитотоксических препаратов и обращаться с ним нужно согласно принятым для таких веществ правилам.

При контакте препарата с кожей её немедленно следует тщательно промыть водой. При попадании препарата в глаза их следует промывать чистой водой, разомкнув веки, не менее 10 минут. Необходимо последующее медицинское наблюдение.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами

В связи с тем, что при терапии препаратом Томудекс могут возникать астения и недомогание, следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 2 мг. По 2 мг активного вещества в стеклянный флакон вместимостью 5 мл с бромбутилкаучуковой пробкой, алюминивым обжимным кольцом и пластиковой крышечкой. Каждый флакон упакован в картонную пачку с инструкцией по применению.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре ниже 25°С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Фирма-производитель

Хоспира ЮК Лимитед, Великобритания, произведено Бен Венью Лабораторис Инк, США, 300 Нортфилд Роуд, Бедфорд, Огайо 44146 и

Хоспира Австралия Пти Лтд, Австралия, Лексия Плэйс Малгрэйв Виктория 3170

Дальнейшая информация предоставляется по требованию:

Хоспира ЮК Лимитед, Квинсвей, Ройал Лимингтон Спа, Варвикшир, CV31 3RW, Великобритания / Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, United Kingdom

Менеджер по регистрации
лекарственных препаратов

подпись

Снегирёва П.Б.

ФИО