МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТОРИЗЕЛ®

МИНЗДРАВ РОССИИ
300522
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: ЛСР-001305/10

Торговое наименование: Торизел®

Международное непатентованное наименование: темсиролимус

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

СОСТАВ

Концентрат

1 мл концентрата содержит:

Действующее вещество: темсиролимус – 25,00 мг.

Вспомогательные вещества: альфа-токоферол – 0,75 мг, этанол – 394,60 мг, лимонная кислота – 0,025 мг, пропиленгликоль – 503,325 мг.

Растворитель: полисорбат-80 – 400,00 мг, макрогол-400 – 427,73 мг, этанол – 199,09 мг.

ОПИСАНИЕ

Концентрат: прозрачный бесцветный или светло-желтый раствор.

Растворитель: прозрачный или практически прозрачный раствор от светло-желтого до желтого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противоопухолевое средство – протеинтирозинкиназы ингибитор

Код АТХ: L01XE09

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Темсиролимус является селективным ингибитором фермента mTOR-киназы (мишени рапамицина млекопитающих). Темсиролимус связывается с внутриклеточным белком FKBP-12, образуя комплекс белок-темсиролимус, который, в свою очередь, связываясь с mTOR-киназой, подавляет активность этого фермента и опосредованно контролирует деление клеток.

146618

Ингибирование активности mTOR-киназы приводит к прекращению роста опухолевых клеток в G1 фазе, в результате чего происходит селективное нарушение трансляции белков, регулирующих клеточный цикл, таких как циклины D-типа, c-мик и орнитин декарбоксилаза. При связывании mTOR-киназы блокируется ее способность к фосфорилированию и, как следствие, – способность к контролю активности факторов трансляции белков, в частности, 4E-BP1 и S6K (оба «подчиняются» mTOR в P13-киназном/AKT пути), что, в свою очередь, контролирует деление клетки.

Помимо белков, регулирующих клеточный цикл, mTOR-киназа может регулировать трансляцию факторов, индуцируемых гипоксией (HIF): HIF-1 и HIF-2 альфа. Эти факторы транскрипции определяют способность опухолей адаптироваться к гипоксической микросреде и продуцировать ангиогенный фактор сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Таким образом, противоопухолевый эффект темсиролимуса можно также объяснить его способностью снижать уровни HIF и VEGF в опухоли или опухолевой микросреде, что приводит к торможению развития кровеносных сосудов.

Данные об эффективности и безопасности препарата Торизел® получены в ходе рандомизированных исследований у больных распространенным почечно-клеточным раком и у больных лимфомой из клеток мантийной зоны.

Фармакокинетика

Абсорбция

После однократного введения темсиролимуса внутривенно в дозе 25 мг больным почечно-клеточным раком среднее значение максимальной концентрации темсиролимуса (C_{max}) в цельной крови составляло около 585 нг/мл, а среднее значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) – 1627 нг·час/мл. При применении темсиролимуса в дозе 175 мг в неделю в течение 3 недель с последующим введением 75 мг темсиролимуса еженедельно, среднее значение C_{max} в цельной крови в конце инфузии составляло 2457 нг/мл в течение первой недели и 2574 нг/мл в течение третьей недели.

Распределение

Наблюдающееся полиэкспоненциальное снижение концентрации и распределения темсиролимуса в цельной крови можно объяснить его предпочтительным связыванием с белком FKBP-12 в клетках крови. Среднее значение константы диссоциации связывания (Kd) составило 5,1 (3,0) нг/мл, что отражает концентрацию, при которой происходит 50 % связывание с лигандами клеток крови. Распределение темсиролимуса зависит от дозы, со средним максимальным специфическим связыванием в клетках крови около 1,4 мг (от 0,47 мг до 2,5 мг) препарата. После однократного внутривенного введения темсиролимуса в дозе 25 мг среднее значение равновесного объема распределения в цельной крови составило 172 л.

Метаболизм

При внутривенном введении людям основным метаболитом темсиролимуса является сиролимус, обладающий такой же терапевтической эффективностью.

Исследования *in vitro* показали также наличие других метаболитов темсиролимуса: секо-темсиролимуса и секо-сиролимуса; дополнительными путями метаболизма являются процессы гидроксилирования, восстановления и деметилирования. После однократного внутривенного введения темсиролимуса в дозе 25 мг AUC сиролимуса была в 2,7 раза больше чем AUC темсиролимуса, главным образом, за счет более длительного периода полувыведения сиролимуса.

Выведение

После однократного внутривенного введения темсиролимуса в дозе 25 мг среднее значение системного клиренса темсиролимуса составило 11,4 ± 2,4 л/час. Средние значения периода полувыведения ($T_{1/2}$) темсиролимуса и сиролимуса составили 17,7 ч и 73,3 ч, соответственно. Выведение, в основном, происходит через кишечник (78 %). Выведение почками активного вещества и метаболитов составило 4,6 % от введенной дозы.

Темсиролимус и сиролимус являются субстратами Р-гликопротеина *in vitro*. Влияние ингибирования Р-гликопротеина на элиминацию темсиролимуса и сиролимуса *in vivo* не исследовалось.

Раса, пол и масса тела больного существенно не влияют на фармакокинетику темсиролимуса и сиролимуса.

Исследование фармакокинетики темсиролимуса и сиролимуса у пациентов в возрасте до 79 лет показало, что возраст существенно не влияет на фармакокинетику темсиролимуса и сиролимуса.

Фармакокинетика темсиролимуса и сиролимуса у детей не исследовалась.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Распространенный почечно-клеточный рак.

Рецидивирующая и/или рефрактерная лимфома из клеток мантийной зоны.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к темсиролимусу, его метаболитам (в том числе сиролимусу), полисорбату-80 или любому другому вспомогательному веществу, входящему в состав лекарственного препарата Торизел®.
- Нарушение функции печени средней и тяжелой степени тяжести с концентрацией билирубина в плазме крови в 1,5 раза и более превышающей верхнюю границу нормы.
- Возраст до 18 лет (безопасность и эффективность препарата изучена недостаточно).

- Беременность и период грудного вскармливания.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Нарушение функции печени легкой степени тяжести.

Тяжелая почечная недостаточность.

Гиперчувствительность к антигистаминным препаратам в анамнезе или у больных, которым антигистаминные препараты противопоказаны по другим причинам.

Алкоголизм (препарат содержит этанол).

Черепно-мозговая травма или заболевания головного мозга (эпилепсия).

Периоперационный период.

Опухолевое поражение головного мозга (первичное, вторичное) и/или сопутствующая терапия антикоагулянтами (повышение риска внутримозговых кровотечений).

Сахарный диабет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Адекватные контролируемые исследования применения темсиролимуса у женщин в период беременности не проводились, поэтому препарат Торизел® противопоказан беременным женщинам. Женщины детородного возраста и их партнеры должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии препаратом Торизел® и в течение трех месяцев после ее окончания.

Неизвестно, выделяется ли темсиролимус в грудное молоко. В связи с этим, во время терапии препаратом Торизел® рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Примерно за 30 мин до введения каждой дозы препарата Торизел® пациентам следует назначить дифенгидрамин (внутривенно в дозе 25-50 мг) или другой антигистаминный препарат.

1. Распространенный почечно-клеточный рак

Внутривенно капельно 25 мг в течение 30-60 мин 1 раз в неделю.

Лечение возможных нежелательных реакций может потребовать временного прекращения терапии и/или снижения дозы препарата Торизел® на 5 мг/неделю. Для этого используют следующую схему: при уровне нейтрофилов < 1,000/мм^3, тромбоцитов < 75,000/мм^3, либо при развитии токсичности 3-4 степени по NCI CTCAE (общие критерии оценки токсичности нежелательных явлений) лечение препаратом Торизел® должно быть приостановлено. При снижении токсичности до 2 степени и ниже лечение препаратом

Торизел® может быть продолжено в меньшей дозе (при этом доза препарата не должна составлять менее 15 мг/нед).

2. Рецидивирующая и/или рефрактерная лимфома из клеток мантийной зоны

Внутривенно капельно 175 мг в течение 30-60 минут 1 раз в неделю в течение трех недель, затем по 75 мг внутривенно капельно в течение 30-60 минут также 1 раз в неделю.

Возникновение возможных побочных эффектов может потребовать временной отмены препарата и/или снижения дозы темсиролимуса. Дозу следует уменьшить по следующей схеме: если реакция развивается на фоне приема препарата в дозе 175 мг, то дозу следует уменьшить до 75 мг в неделю. После этого дозу можно будет уменьшать на 25 мг в неделю до минимальной – 25 мг в неделю.

Снижение дозы:

Уровень снижения дозы	Начальная доза 175 мг	Поддерживающая доза 75 мг[a]
-1	75 мг	50 мг
-2	50 мг	25 мг

[a] В исследованиях пациентов с лимфомой из клеток мантийной зоны допускалось снижение дозы до второго уровня.

Коррекция дозы темсиролимуса в зависимости от абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) и количества тромбоцитов:

АЧН	Количество тромбоцитов	Доза темсиролимуса
$\geq 1{,}0 \times 10^9$/л	$\geq 50 \times 10^9$/л	100 % запланированной дозы
$< 1{,}0 \times 10^9$/л	$< 50 \times 10^9$/л	Приостановить[a]

[a] После восстановления АЧН до $\geq 1{,}0 \times 10^9$/л (1000 клеток/мм^3) и количества тромбоцитов до $\geq 50 \times 10^9$/л (50000 клеток/мм^3), следует снизить дозу до следующей по очереди в соответствии с рекомендациями выше. Если значения АЧН и количество тромбоцитов не удается поддерживать на уровне $\geq 1{,}0 \times 10^9$/л и $\geq 50 \times 10^9$/л, соответственно, то следует еще раз снизить дозу препарата до следующей, рекомендованной выше после восстановления АЧН и количества тромбоцитов до уровня $\geq 1{,}0 \times 10^9$/л и $\geq 50 \times 10^9$/л, соответственно.

Лечение препаратом Торизел® следует продолжать до тех пор, пока подтверждается клиническая эффективность, или пока не регистрируется недопустимая токсичность.

Дети

Опыт применения препарата у детей ограничен. Безопасность и эффективность препарата у детей не установлены.

Пол

Коррекция дозы не требуется.

Пожилые пациенты

Коррекция дозы не требуется.

Нарушение функции почек

Коррекция дозы не требуется.

Нарушение функции печени

При необходимости применения препарата Торизел® у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (концентрация билирубина превышает верхнюю границу нормы не более чем в 1,5 раза, или активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) выше верхней границы нормы, а концентрация билирубина не превышает верхнюю границу нормы) препарат Торизел® следует применять с осторожностью.

Применение препарата Торизел® противопоказано у пациентов с концентрацией билирубина в плазме крови, превышающей верхнюю границу нормы в 1,5 раза и более.

Инструкция по приготовлению раствора для внутривенного введения

Приготовление всех растворов препарата Торизел® следует производить в помещении, защищенном от попадания прямых солнечных лучей.

а) Приготовление исходного раствора

Для приготовления раствора для инъекций для пациентов с лимфомой из клеток мантийной зоны понадобится несколько флаконов с препаратом для каждой дозы более 25 мг. В данном случае препарат в каждом флаконе должен быть разведен, следуя технике, описанной ниже.

Содержимое флакона с растворителем (1,8 мл) добавляют во флакон с концентратом (30 мг/1,2 мл). Флакон осторожно переворачивают (Не встряхивать!) до получения гомогенного раствора без пузырьков воздуха. Раствор должен быть прозрачным или слегка мутноватым, бесцветным, светло-желтым или желтым, свободным от видимых механических включений. Концентрация темсиролимуса в полученном растворе составляет 10 мг/мл. Полученный исходный раствор должен использоваться для приготовления раствора для инфузий.

Приготовленный исходный раствор сохраняет стабильность в течение 24 часов при условии хранения при температуре не выше 25 °С в защищенном от света месте.

б) Приготовление раствора для инфузий

2,5 мл исходного раствора препарата Торизел® (содержит 25 мг темсиролимуса) прибавляют к 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Для пациентов с лимфомой из клеток мантийной зоны, необходимое количество препарата набирают из флаконов в один шприц и добавляют в инфузионный раствор – 250 мл 0,9 % натрия хлорида для инъекций.

Полученный инфузионный раствор следует перемешать, переворачивая пластиковый контейнер для инфузий или флакон, избегая чрезмерного встряхивания, так как это может вызвать образование пузырьков. Полученный раствор следует использовать в течение 6 часов (включая время инфузии, составляющее 30-60 мин). Для проведения инфузии предпочтительно использование инфузионного насоса для обеспечения точного поступления лекарственного средства.

Раствор для инфузий перед введением необходимо внимательно осмотреть: при наличии посторонних включений раствор следует уничтожить.

При приготовлении, хранении и введении препарата Торизел® следует пользоваться оборудованием, которое не содержит деталей из поливинилхлорида: стекло, полиолефин, полиэтилен, – поскольку полисорбат-80, содержащийся в растворе препарата Торизел®, может вызывать усиление экстракции диэтилгексафталата из поливинилхлорида.

Препарат Торизел® рекомендуется вводить через систему со встроенным мембранным фильтром из полиэфирсульфона с размером пор не более 5 мкм для предотвращения попадания частиц большего размера. В случае отсутствия встроенного мембранного фильтра, следует использовать дополнительный фильтр, подсоединяющийся к концу трубки системы, расположенный до места попадания раствора в вену пациента. Можно использовать концевые фильтры с порами различных диаметров (от 0,2 мкм до 5 мкм). Не рекомендуется использовать одновременно концевой фильтр и фильтр, установленный внутри системы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В ходе клинических исследований отмечались следующие серьезные нежелательные явления, связь которых с терапией препаратом Торизел® нельзя исключить: реакции гиперчувствительности и/или инфузионные реакции (включая нежелательные явления, представляющие угрозу для жизни и, в редких случаях, со смертельным исходом), гипергликемия и/или непереносимость глюкозы, инфекции, интерстициальные заболевания легких, гиперлипидемия, внутричерепное кровоизлияние, почечная недостаточность, перфорация кишечника и осложненное заживление ран, тромбоцитопения, нейтропения (включая фебрильную нейтропению), тромбоэмболия легочной артерии.

Наиболее частыми (как минимум в 20 % случаев) нежелательными явлениями являются: анемия, тошнота, сыпь (в том числе зудящая сыпь, пятнисто-папулезная сыпь, пустулезная сыпь), анорексия, отек (в том числе отек лица, периферический отек), астения, слабость, тромбоцитопения, диарея, повышение температуры тела, носовое кровотечение, воспаление слизистых оболочек, стоматит, рвота, гипергликемия, гиперхолестеринемия, извращение вкусовых ощущений, кожный зуд, кашель, инфекции, пневмония, одышка.

Развитие катаракты отмечено у некоторых больных, получавших комбинацию препарата Торизел® и интерферона альфа.

Следующие побочные реакции выявлялись в ходе исследований при применении препарата Торизел® у пациентов с почечно-клеточным раком, но не выявлялись у пациентов с лимфомой из клеток мантийной зоны: анафилаксия, нарушение заживления ран, почечная недостаточность с летальным исходом, перикардиальный выпот (включая случаи, требующие вмешательства), судороги и тромбоэмболия легочной артерии.

Следующие побочные реакции выявлялись в ходе исследований при применении препарата Торизел® у пациентов с лимфомой из клеток мантийной зоны, но не выявлялись у пациентов с почечно-клеточным раком: тромбоцитопения и нейтропения (включая фебрильную нейтропению).

Развитие нежелательных реакций после введения темсиролимуса в дозе 175 мг в неделю у пациентов с лимфомой из клеток мантийной зоны (таких как, инфекции или тромбоцитопения 3 или 4 степени тяжести), наблюдается чаще, чем у пациентов, получающих темсиролимус в дозе 75 мг в неделю при обычном режиме.

Нежелательные реакции распределены по частоте в соответствии со следующей градацией: очень частые - более 1/10; частые - более 1/100, но менее 1/10; нечастые - более 1/1000, но менее 1/100.

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: *очень частые* – тромбоцитопения**, нейтропения, анемия; *частые* – лейкопения**, лимфопения.

Со стороны нервной системы: *очень частые* - извращение вкусовых ощущений, бессонница, головная боль; *частые* - отсутствие вкусовых ощущений, сонливость, парестезия, головокружение, депрессия, тревога; *нечастые* - внутричерепное кровоизлияние, судороги.

Со стороны органа зрения: *частые* – конъюнктивит, нарушение слезоотделения; *нечастые* - кровоизлияние в глазное яблоко***.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: *частые* – венозные тромбоэмболические осложнения (в т.ч. тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, в некоторых случаях с летальным исходом), повышение артериального давления, тромбофлебит; *нечастые* – перикардиальный выпот, включая тяжелые случаи нарушения гемодинамики, требующие вмешательства.

Со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения: *очень частые* – одышка, носовое кровотечение**, кашель, бронхит*, фарингит, ринит, синусит, фолликулит, пневмония (включая интерстициальную пневмонию); *частые* – пневмонит, плевральный выпот (включая случаи с летальным исходом), инфекции верхних дыхательных путей, интерстициальные заболевания легких; *нечастые* – ларингит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: *очень частые* – боль в животе, тошнота, рвота, стоматит (включая афтозный стоматит, изъязвление слизистой оболочки полости рта, глоссит, боль во рту), мукозит, диарея, анорексия, запор; *частые* – вздутие живота, гингивит, гастрит**, дисфагия, боль в области ротовой полости, кровотечение из желудочно-кишечного тракта (включая анальное, ректальное, геморроидальное кровотечение, кровотечение из губ, в ротовую полость, кровотечение из десен); *нечастые* - перфорация кишечника (имеется сообщение об одном летальном исходе).

Со стороны мочеполовой системы: *очень частые* – инфекции мочевыводящих путей (включая цистит), дизурия, гематурия, учащение мочеиспускания; *частые* – почечная недостаточность (включая случаи с летальным исходом).

Со стороны кожи и подкожных тканей: *очень частые* – сыпь (в том числе пятнисто-папулезная, пустулезная сыпь, экзема, зудящая сыпь, генерализованная сыпь, макулезная сыпь, папулезная сыпь), крапивница (включая генерализованную крапивницу), кожный зуд, акне, нарушение структуры ногтевой пластины, сухость кожи; *частые* – эксфолиативный дерматит, экхимозы***, петехии***.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: *очень частые* – боль в спине, артралгия; *частые* – миалгия (включая спазмы мышц нижних конечностей).

Со стороны иммунной системы: *частые* – аллергические реакции, реакции гиперчувствительности.

Нарушения метаболизма и питания: *очень частые* – гипокалиемия, гипергликемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, снижение аппетита; *частые* – гипофосфатемия, сахарный диабет, дегидратация, гипокальциемия.

Лабораторные показатели: *очень частые* – повышение концентрации креатинина в плазме крови; *частые* – повышение активности АСТ и аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Прочие: *очень частые* – боль в грудной клетке, отеки (включая генерализованные отеки, периферические отеки, отек лица, отек мошонки, отек гениталий), повышение температуры тела, слабость, астения (имеется сообщение об одном летальном исходе), присоединение вторичных бактериальных или вирусных инфекций (в том числе целлюлит, опоясывающий герпес, герпес слизистой оболочки ротовой полости, герпес глаз, простой герпес, абсцесс, грипп, раневые инфекции (включая послеоперационные раны)); *частые* - замедленное заживление ран, озноб, сепсис* (включая септический шок), кандидоз кожи и слизистых оболочек, грибковые инфекции/грибковый дерматит, боль различной локализации.

* нежелательные реакции 3 и более степени в соответствии с критериями оценки степени тяжести наиболее частых нежелательных явлений Национального института рака США (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events) наблюдались в большинстве случаев в ходе клинических исследований применения темсиролимуса для лечения лимфомы из клеток мантийной зоны.

** нежелательные реакции всех степеней в соответствии с критериями оценки степени тяжести наиболее частых нежелательных явлений Национального института рака США (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events) наблюдались в большинстве случаев в ходе клинических исследований применения темсиролимуса для лечения лимфомы из клеток мантийной зоны.
*** все нежелательные реакции 1 и 2 степени в соответствии с критериями оценки степени тяжести наиболее частых нежелательных явлений Национального института рака США (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events) наблюдались в ходе клинических исследований применения темсиролимуса для лечения лимфомы из клеток мантийной зоны.

В ходе постмаркетинговых исследований применения препарата Торизел® отмечались случаи развития синдрома Стивенса-Джонсона, рабдомиолиза, реакций по типу ангионевротического отека, пневмонии, вызванной *Pneumocystis jiroveci*.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Специфические рекомендации при передозировке препарата Торизел® отсутствуют. Применение препарата Торизел® в виде многократного внутривенного введения в дозе 220 мг/м^2 не сопровождалось нежелательными явлениями.
Введение Торизела® в дозе 330 мг дважды в течение недели у одного пациента привело к ректальному кровотечению III степени и диарее II степени.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Фармацевтическая несовместимость

Лекарственный препарат Торизел® нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, исключая 0,9 % раствор натрия хлорида.

В связи с опасностью выпадения осадка концентрат препарата Торизел® не следует добавлять непосредственно к водным растворам для инфузий, а нужно предварительно разбавлять прилагаемым растворителем!

Препарат Торизел® содержит полисорбат-80, который, присутствуя в растворе, повышает скорость экстракции диэтилгексафталата из поливинилхлорида, что следует учитывать при подготовке и введении раствора препарата.

Препараты, индуцирующие метаболизм изоферментов CYP3A4 и CYP3A5

Совместное применение препарата Торизел® с рифампицином, мощным индуктором изоферментов CYP3A4 и CYP3A5, существенно не влияло на C_{max} и AUC темсиролимуса после его внутривенного введения, но уменьшало C_{max} сиролимуса на 65 % и AUC на 56 % по сравнению с монотерапией препаратом Торизел®. Таким образом, следует избегать одновременного применения препаратов, которые потенциально индуцируют метаболизм

изоферментов CYP3A4 и CYP3A5, в частности, карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина, рифампицина, рифабутина, рифапентина и препаратов зверобоя продырявленного. В случае, если одновременное применение указанных препаратов необходимо, следует рассмотреть возможность увеличения дозы препарата Торизел® до 50 мг в неделю. У пациентов с лимфомой из клеток мантийной зоны следует избегать одновременного применения индукторов изофермента CYP3A4/5 ввиду необходимости приема высоких доз темсиролимуса.

Препараты, ингибирующие метаболизм изоферментов CYP3A4 и CYP2D6

Совместное применение препарата Торизел® в дозе 5 мг с кетоконазолом, мощным ингибитором изофермента CYP3A4, существенно не влияет на C_{max} и AUC темсиролимуса; однако AUC сиролимуса увеличивается примерно в 3,1 раза, а суммарная AUC (темсиролимус + сиролимус) повышается примерно в 2,3 раза по сравнению с монотерапией препаратом Торизел®. Лекарственные средства, являющиеся мощными ингибиторами активности изофермента CYP3A4, например, ингибиторы протеаз (в т.ч. индинавир, нелфинавир, ритонавир), противогрибковые препараты (в т.ч. итраконазол, кетоконазол, вориконазол), макролидные антибиотики (в т.ч. кларитромицин, эритромицин), нефазодон увеличивают концентрацию сиролимуса в крови. Следует избегать одновременного применения препарата Торизел® с препаратами, способными значительно ингибировать изофермент CYP3A4. В сочетании с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4, например, блокаторами «медленных» кальциевых каналов (в т.ч. дилтиаземом, верапамилом), циметидином, флувоксамином, флуконазолом и грейпфрутовым соком, препарат Торизел® следует применять с осторожностью у пациентов, получающих темсиролимус в дозе 25 мг, и следует избегать такого сочетания у пациентов, получающих темсиролимус в дозе выше 25 мг. Следует рассмотреть возможность применения других препаратов, не обладающих ингибирующим действием в отношении изофермента CYP3A4.

Препараты, метаболизирующиеся изоферментами CYP3A4 или CYP2D6

Следует соблюдать осторожность во время одновременного применения препарата Торизел® в дозе 175 мг с лекарственными средствами, которые метаболизируются изоферментом CYP2D6 и имеют узкий терапевтический индекс. В клинических исследованиях было установлено, что применение препарата Торизел® в дозе 25 мг не влияет на концентрацию дезипрамина, субстрата изофермента CYP2D6. У 36 пациентов с лимфомой из клеток мантийной зоны, включая 4 пациентов со сниженным уровнем метаболизма, оценивали степень угнетения активности изофермента CYP2D6 после однократного приема 175 мг и 75 мг темсиролимуса. Популяционный

фармакокинетический анализ, основанный на малых выборках не показал клинически значимого влияния на AUC и C_{max} дезипрамина. Не ожидается значимого клинического воздействия при совместном применении препарата Торизел® с лекарственными средствами, которые метаболизируются посредством изофермента CYP2D6. Пациенты с распространенным почечно-клеточным раком: влияние приема темсиролимуса в дозе 25 мг на субстраты изофермента CYP3A4/5 не изучалось. Исследования *in vitro* на микросомах печени человека, а также на фармакокинетических моделях показали, что темсиролимус в концентрациях, наблюдаемых в крови после приема в дозе 25 мг, может приводить к повышению AUC и C_{max} мидазолама, субстрата изофермента CYP3A4/5, на 28 % и 9 %, соответственно. Не ожидается значимого клинического воздействия при совместном применении препарата Торизел® с лекарственными средствами, которые метаболизируются посредством изофермента CYP3A4/5.

Пациенты с лимфомой из клеток мантийной зоны: влияние приема темсиролимуса в дозе 175 мг или 75 мг на субстраты изофермента CYP3A4/5 не изучалось. Однако, исследования *in vitro* на микросомах печени человека, а также на фармакокинетических моделях показали, что темсиролимус в концентрациях, наблюдаемых в крови после приема в дозе 175 мг, может приводить к повышению AUC и C_{max} мидазолама в 2,8 и 1,4 раз, соответственно. Фармакокинетическое моделирование при приеме темсиролимуса в дозе 75 мг не проводилось. В связи с этим следует соблюдать осторожность при применении темсиролимуса у пациентов с лимфомой из клеток мантийной зоны одновременно с лекарственными средствами, которые преимущественно метаболизируются посредством изофермента CYP3A4/5 и обладают узким терапевтическим индексом.

В исследованиях *in vitro* темсиролимус ингибировал транспорт дигоксина (субстрат Р-гликопротеина), при этом значение ингибирующей концентрации (IC50) составляло около 2 мкмоль.

Изучение ингибирования Р-гликопротеина *in vivo* не проводилось. C_{max} у пациентов с лимфомой из клеток мантийной зоны, получавших темсиролимус внутривенно в дозе 175 мг, составила 2,6 мкмоль. В связи с этим, при совместном назначении темсиролимуса с субстратами Р-гликопротеина (в т.ч. дигоксином, винкристином, колхицином, паклитакселом) необходимо осуществлять тщательный мониторинг побочных реакций.

Клиническое значение одновременного применения субстратов Р-гликопротеина и темсиролимуса неизвестно.

Возможно, что совместное применение темсиролимуса с амфифильными препаратами, такими, как амиодарон или статины, может повысить риск развития амфифильной токсичности в отношении легких.

Одновременное применение темсиролимуса и сунитиниба приводит к развитию токсичности, лимитирующей дозу препаратов. Данный побочный эффект может проявляться макуло-папулезной сыпью, подагрой и/или целлюлитом, требующими госпитализации.

Каннабидиол

Сообщалось о повышении уровня других ингибиторов mTOR киназы в крови при совместном применении с каннабидиолом. Следует соблюдать осторожность при совместном применении каннабидиола и темсиролимуса; проводить тщательный мониторинг побочных явлений (см. раздел «Особые указания»).

Другие фармакодинамические взаимодействия

Возможно повышение риска возникновения ангионевротического отека у пациентов, принимающих рамиприл и/или амлодипина бесилат одновременно с ингибиторами mTOR-киназы.

Следует с осторожностью принимать темсиролимус совместно с ингибиторами АПФ, такими как рамиприл (см. раздел «Особые указания») или с блокаторами кальциевых каналов, такими как амлодипин.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лечение препаратом Торизел® необходимо проводить под наблюдением врача-онколога.

У пациентов пожилого возраста повышена вероятность развития таких нежелательных реакций, как отек лица, пневмония, плевральный выпот, тревога, депрессия, одышка, лейкопения, лимфопения, миалгия, потеря вкусовых ощущений и инфекции верхних дыхательных путей, ринит, плеврит, бессонница, головокружение, артралгия, мукозит.

Так как темсиролимус практически не выводится почками, исследования с участием пациентов с почечной недостаточностью разной степени тяжести, в том числе находящихся на гемодиализе, не проводились.

Концентрации темсиролимуса и его метаболита сиролимуса увеличиваются у пациентов с повышенной активностью АСТ или концентрацией билирубина. В связи с этим до начала терапии темсиролимусом и периодически в течение всего времени терапии рекомендуется определять концентрацию АСТ и билирубина.

В клиническом исследовании наблюдались тромбоцитопения 3, 4 степени и/или нейтропения 3, 4 степени (см. раздел «Побочное действие»).

У пациентов с опухолями центральной нервной системы (ЦНС) (первичные опухоли или метастазы в ЦНС) и/или получающих терапию антикоагулянтами повышен риск развития внутричерепного кровоизлияния (в том числе, с летальным исходом) при применении темсиролимуса.

У пациентов, получавших препарат Торизел® по поводу распространенного почечно-клеточного рака и/или с ранее существовавшей почечной недостаточностью, наблюдались случаи почечной недостаточности (в том числе, с летальным исходом).

У некоторых больных, получавших комбинированную терапию темсиролимусом и интерфероном альфа, отмечалось развитие катаракты.

Лечение препаратом Торизел® может осложняться развитием реакций гиперчувствительности или инфузионных реакций, включая жизнеугрожающие, в редких случаях, со смертельным исходом. Эти реакции могут развиваться в самом начале инфузии препарата, но могут проявляться и в ходе последующих введений. Во время внутривенной инфузии препарата Торизел® больные должны находиться под постоянным медицинским наблюдением. При развитии тяжелых токсических реакций следует приостановить введение препарата Торизел® и провести соответствующую терапию. Решение вопроса о продолжении лечения должно приниматься на основании оценки соотношения пользы и риска.

Если у пациента развилась реакция гиперчувствительности во время введения препарата Торизел®, необходимо немедленно прекратить инфузию и наблюдать больного как минимум в течение 30-60 мин в зависимости от выраженности реакции. По усмотрению врача лечение может быть возобновлено. В этом случае за 30 мин до начала инфузии препарата Торизел® следует ввести блокатор Н1-гистаминовых рецепторов (например, дифенгидрамин), если этот препарат не вводился ранее, и/или блокатор Н2-гистаминовых рецепторов (например, фамотидин в дозе 20 мг внутривенно или ранитидин в дозе 50 мг внутривенно). Эффективность глюкокортикостероидов в этих ситуациях не была показана. Затем можно возобновить инфузию с меньшей скоростью (до 60 мин) и завершить ее в течение 6 часов после добавления 0,9 % раствора натрия хлорида.

В связи с рекомендацией использования антигистаминных препаратов до начала инфузии, следует с осторожностью применять препарат Торизел® у пациентов с гиперчувствительностью к антигистаминным препаратам в анамнезе или у больных, которым антигистаминные препараты противопоказаны по другим причинам.

Пациентов, в первую очередь, больных, страдающих сахарным диабетом, следует проинформировать о возможности повышения концентрации глюкозы в крови на фоне терапии препаратом Торизел®. Это может потребовать назначения или увеличения дозы инсулина и/или гипогликемической терапии. Больным следует сообщать лечащему врачу о случаях чрезмерной жажды, увеличения объема мочи или частоты мочеиспускания.

В связи с тем, что на фоне терапии препаратом Торизел® были отмечены случаи развития неспецифического интерстициального пневмонита, в редких случаях приводящего к летальному исходу, больных следует наблюдать с целью своевременного выявления симптомов респираторных заболеваний. В некоторых случаях течение неспецифического интерстициального пневмонита было бессимптомным или с минимальными клиническими проявлениями, которые выявлялись при проведении компьютерной томографии грудной клетки или рентгенографического исследования. Возможно также появление кашля, одышки и лихорадки. Для некоторых пациентов требуется отменить терапию препаратом

Торизел® или дополнительно назначить глюкокортикостероиды и/или антибиотики, в то время как для других пациентов лечение можно продолжать без дополнительного вмешательства.

До начала терапии препаратом Торизел® рекомендуется проведение рентгенологического исследования или компьютерной томографии грудной клетки. Подобное обследование надлежит периодически проводить также во время лечения препаратом Торизел® даже при отсутствии признаков респираторного заболевания. В случае появления признаков респираторного заболевания следует приостановить терапию препаратом Торизел® до разрешения симптоматики и исчезновения рентгенологических признаков пневмонита, если таковые имелись. При проведении дифференциальной диагностики следует учитывать возможность развития оппортунистических инфекций, таких как пневмоцистная пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci.* Кроме того, следует рассмотреть возможность применения глюкокортикостероидов и/или антибиотиков. Необходимо оценить возможность проведения профилактики пневмоцистной пневмонии, вызванной *Pneumocystis jiroveci,* у пациентов, которым требуется одновременное лечение глюкокортикостероидами.

Применение препарата Торизел® сопровождалось увеличением концентрации триглицеридов и холестерина в плазме крови, что может потребовать назначения или увеличения дозы гиполипидемических препаратов. До начала терапии препаратом Торизел®, а также во время лечения следует контролировать концентрацию холестерина и триглицеридов в плазме крови.

Применение препарата Торизел® сопровождалось ухудшением заживления ран, в связи с чем его следует применять с осторожностью в периоперационном периоде.

У некоторых больных, получающих одновременно темсиролимус и ингибиторы ангеотензин-превращающего фермента (АПФ), отмечались реакции, сходные с ангионевротическим отеком, в том числе, отсроченные реакции, возникающие спустя 2 месяца после начала лечения.

Одновременное применение темсиролимуса и сунитиниба приводит к развитию токсичности, лимитирующей дозу препаратов. Данный побочный эффект может проявляться макуло-папулезной сыпью, подагрой и/или целлюлитом, требующими госпитализации.

Препарат Торизел®, как и другие иммунодепрессанты, может снижать иммунологический ответ на вакцинацию, поэтому на фоне лечения препаратом Торизел® следует избегать применения живых вакцин.

Торизел® (смесь «концентрат-растворитель») содержит 35 об. % этанола, т.е. до 693,5 мг этанола на дозу 25 мг, что эквивалентно 17,6 мл пива или 7,3 мл вина; содержание этанола на дозу 175 мг составляет до 4,85 г, что эквивалентно 123 мл пива или 51 мл вина. Это может представлять угрозу для людей, страдающих алкоголизмом. Следует также

учитывать этот факт при лечении больных из групп высокого риска, а именно: пациентов с заболеваниями печени или больных эпилепсией.

Применение препарата Торизел® может приводить к иммуносупрессии. В связи с этим следует тщательно наблюдать пациентов на предмет развития инфекций. У пациентов, получающих темсиролимус, были выявлены случаи развития пневмоцистной пневмонии, вызванной *Pneumocystis jiroveci*, в некоторых случаях с летальным исходом. Многие из этих пациентов также получали терапию глюкокортикостероидами или другими иммуносупрессивными препаратами. В связи с этим следует рассмотреть возможность проведения профилактики пневмоцистной пневмонии, вызванной *Pneumocystis jiroveci,* у пациентов, которые одновременно получают лечение глюкокортикостероидами или другими иммуносупрессивными препаратами.

Частота и выраженность побочных эффектов зависит от дозы. У пациентов, получающих начальную дозу 175 мг в неделю, необходим мониторинг состояния для принятия решения по снижению дозы препарата.

Одновременный прием каннабидиола и темсиролимуса

Сообщалось о повышении уровня других ингибиторов mTOR киназы в крови при совместном применении с каннабидиолом. Следует соблюдать осторожность при совместном применении каннабидиола и темсиролимуса; проводить тщательный мониторинг побочных явлений (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Влияние препарата на способность управлять автомобилем и сложной техникой

Исследования влияния препарата Торизел® на способность управлять автомобилем и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не проводились. Однако при необходимости управления автомобилем и работы со сложной техникой следует учитывать, что препарат содержит этанол, а также может вызывать головокружение и другие побочные реакции со стороны нервной системы.

ФОРМА ВЫПУСКА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 30 мг.

По 30 мг/1,2 мл концентрата во флаконы из прозрачного стекла (тип I), укупоренных резиновой бутилкаучуковой пробкой с покрытием из фторполимера и закатанных алюминиевым колпачком, снабженным пластиковым отрывным колпачком.

По 1,8 мл растворителя во флаконы из прозрачного стекла (тип I), укупоренных резиновой бутилкаучуковой пробкой с покрытием из фторполимера и закатанных алюминиевым колпачком, снабженным пластиковым отрывным колпачком.

По 1 флакону с концентратом в комплекте с растворителем (1 флакон) вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

Концентрат во флаконах – 3 года.

Растворитель во флаконах – 3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производитель/Фасовщик (первичная упаковка): Фарева По 1, Франция (концентрат)

Авеню дю Берн, 64320, ИДРОН, Франция

Вайет Ледерле С.р.Л., Италия (растворитель)

Виа Франко Джорджоне, Промышленная зона, 95100, Катания (КТ), Италия

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)/Выпускающий контроль качества:

Вайет Ледерле С.р.Л., Италия

Виа Франко Джорджоне, Промышленная зона, 95100, Катания (КТ), Италия

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ/ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

Владелец регистрационного удостоверения: Пфайзер Инк., США

Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «ПФАЙЗЕР ИННОВАЦИИ», 123112 Москва, Пресненская наб., д. 10

БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Телефон: + 7 (495) 287-5000

Факс: +7 (495) 287-5300

МЗ РФ ФГБУ НЦЭСМП ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 3

Руководитель отдела регистрации С. А. Осипова

Общество с ограниченной ответственностью «Пфайзер Инновации» ОТДЕЛ РЕГИСТРАЦИИ для документов * МОСКВА *

146618