ЛСР-001305/10 от 02.02.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.01.2023 № 1777
(Входящий МЗ №4230120)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Торизел®

концентрат для приготовления раствора для инфузий, 30 мг

Фарева По 1, Франция

Вайет Ледерле С.р.Л., Италия

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» _____ 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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.	**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.

152449

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.01.2023 № 1777

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.	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»).	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 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 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.	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.	Лечение препаратом Торизел® может осложняться развитием реакций гиперчувствительности или инфузионных реакций, включая жизнеугрожающие, в редких случаях, со смертельным исходом.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.01.2023 № 1777

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.	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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.01.2023 № 1777
(R-[illegible]-230120)

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.	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.	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.	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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.01.2023 № 1777

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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.01.2023 № 1777

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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.01.2023 № 1777
(ID 1364140 МОЗ 230120)

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,	живых вакцин. 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.01.2023 № 1777

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»).	«Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). *Вспомогательные вещества с известным действием* Препарат Торизел® содержит этанол. При применении темсиролимуса в дозе 175 мг побочные эффекты могут быть связаны с наличием вспомогательного вещества этанола. Препарат после приготовления раствора для инфузий 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. Этанол может вызвать угнетающее действие на ЦНС, например сонливость, и может влиять на эффективность других лекарственных средств. Совместное применение с лекарственными средствами, содержащими, например, пропиленгликоль или этанол, может привести к накоплению этанола в организме и вызвать побочные эффекты, особенно у детей раннего возраста с низкой или незрелой метаболической способностью. Препарат Торизел® содержит пропиленгликоль.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.01.2023 № 1777
(ЕАЭС N RU D-RU.АЛ30.В.00422/23012)

	При применении темсиролимуса в дозе 175 мг побочные эффекты могут быть связаны с наличием вспомогательного вещества пропиленгликоля. Продолжительный прием препаратов, содержащих пропиленгликоль, а также совместный прием с другими субстратами фермента алкогольдегидрогеназы (например, этанолом) повышают риск накопления пропиленгликоля и токсичности, особенно у пациентов с нарушением функции почек и печени и у детей раннего возраста. Различные побочные эффекты, такие как почечная дисфункция (острый тубулярный некроз), острая почечная недостаточность и дисфункция печени, были связаны с длительным применением или высокими дозами пропиленгликоля.

Руководитель отдела регистрации С. А. Осипова

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

МЗ РФ
ФГБУ НЦЭСМП
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 6

152449