

Томудекс



Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#) [Апрель](#)
[Госреестр](#) [Википедия](#)
[РЛС VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)^{англ}

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий от белого до белого с кремовым оттенком цвета, практически свободный от видимых включений.

	1 фл.
ралтитрексед	2 мг

Вспомогательные вещества: маннит, натрия фосфат двузамещенный, натрия гидроксид (для поддержания уровня pH 6.9-7.9), азот, вода д/и.

Флаконы стеклянные объемом 5 мл (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат из группы антиметаболитов, аналог фолата. Является прямым и специфическим ингибитором тимидилатсинтетазы (ТС) - ключевого фермента синтеза тимидин трифосфата, 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 полиглутатимированию посредством фермента фолил-полиглутаматсинтетазы. Полиглутатимирование ралтитрексида усиливает его ингибирующую активность по отношению к ТС и увеличивает продолжительность этого действия, что потенциально может усилить противоопухолевую активность препарата, а также его токсичность из-за задержки препарата в нормальных тканях.

Фармакокинетика

Всасывание и распределение

После в/в введения в дозе 3 мг/м² кривая "концентрация-время" имеет трехфазный характер: пик концентрации, определяемый в конце введения препарата, быстрое начальное снижение концентрации, фаза медленной элиминации. При этом C_{max} в плазме составила 656 нг/мл; AUC - 1856 нг/ч/мл. V_d при равновесном состоянии - 468 л. C_{max} ралтитрекседа возрастала линейно в зависимости от дозы (в диапазоне применяемых доз).

При повторных введениях с интервалом в 3 недели не отмечалось клинически значимой кумуляции ралтитрекседа в плазме у пациентов с нормальной функцией почек.

Метаболизм и выведение

Ралтитрексед преимущественно выводится почками в неизмененном виде (приблизительно 40-50%). 15% ралитрексида выводится с калом.

Плазменный клиренс препарата - 51.6 мл/мин; почечный клиренс - 25.1 мл/мин. $T_{1/2}$ для второй фазы - 1.79 ч; $T_{1/2}$ для терминальной фазы - 168 ч.

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

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика ралтитрекседа не зависит от пола и возраста.

Фармакокинетика ралтитрекседа у детей не изучалась.

Легкие и умеренные нарушения функции печени приводят к небольшому снижению клиренса ралтитрекседа (менее чем на 25%).

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

Показания к применению:

— паллиативное лечение распространенного колоректального рака.

Относится к болезням:

- [Рак](#)

Противопоказания:

- выраженные нарушения функции почек (КК менее 25 мл/мин);
- выраженные нарушения функции печени;
- беременность;
- лактация (грудное вскармливание);
- повышенная чувствительность к ралтитрексиду и другим компонентам препарата.

Способ применения и дозы:

Томудекс вводят в/в в виде 15-минутной инфузии.

Взрослым рекомендуемая доза 3 мг/м² поверхности тела 1 раз в 21 день.

Повышение дозы выше 3 мг/м² 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 слизистой);
- уменьшение дозы на 50% - при 4 степени гематологической токсичности (нейтропения или тромбоцитопения) или 3 степени желудочно-кишечной токсичности (диарея или воспаление слизистой);
- прекращение лечения - в случае развития 4 степени желудочно-кишечной токсичности (диарея или воспаление слизистой оболочки) 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.

Пациентам пожилого возраста не требуется коррекции режима дозирования. Однако у пожилых пациентов Томудекс должен применяться с осторожностью.

Томудекс не рекомендуется применять у **детей**, т.к. его безопасность и эффективность у этой группы пациентов не

изучалась.

У **пациентов с нарушениями функции почек** перед первым и последующим введениями препарата необходимо определить КК. Если КК ниже или равен 65 мл/мин, необходимо уменьшить дозу Томудекса, как показано ниже. Доза в таблице дана в % от средней терапевтической дозы (3 мг/м²).

КК (мл/мин)	Доза	Интервал
более 65	полная доза (100%)	каждые 3 недели
55-65	75%	каждые 4 недели
25-54	50%	каждые 4 недели
менее 25 мл/мин	лечение следует отменить	лечение следует отменить

У **пациентов с легкой и умеренной степенью нарушения функции печени** корректировка дозы не требуется. Однако применение препарата 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 для инфузий

Лиофилизат 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 в/в инфузией.

Инфузию Томудекса рекомендуется начинать непосредственно после разведения препарата.

Побочное действие:

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, анорексия, воспаление слизистых оболочек, стоматит, изъязвление слизистой оболочки ротовой полости, диспепсия, запоры, желудочно-кишечные кровотечения (на фоне воспаления слизистых оболочек ЖКТ и/или тромбоцитопении), увеличение активности печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ), гипербилирубинемия, повышение уровня ЩФ.

Чаще всего отмечались тошнота (57%) и рвота (35%). Обычно эти явления носят легкий или умеренный характер (1-2 степени по шкале ВОЗ). Диарея, которая может возникнуть в любой момент лечения Томудексом, наблюдается в 36%, носила также легкий или умеренный характер (1-2 степени по шкале ВОЗ). Однако, возможно развитие тяжелой диареи, которая может сочетаться с гематологическими нарушениями, особенно с лейкопенией.

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

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия.

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

Со стороны органа зрения: конъюнктивит.

Дерматологические реакции: сыпь, иногда в сочетании с зудом, алопеция, десквамация эпидермиса, усиление потоотделения.

Прочие: астения, лихорадка, гриппоподобный синдром; менее часто - боли в животе, болевой синдром других локализаций, присоединение вторичной инфекции, поверхностная флегмона, сепсис, уменьшение массы тела, дегидратация, периферические отеки.

Передозировка:

Симптомы. Ожидаемые проявления передозировки - усиление угнетения костномозгового кроветворения и выраженности симптомов диспепсии.

Лечение. Не существует антидота с доказанной клинической эффективностью. Учитывая доклинические данные, которые свидетельствуют об уменьшении токсического действия Томудекса при применении лейковорина, а также клинический опыт с другими антифолатами, при передозировке как можно ранее рекомендуется начать введение фолиниевой кислоты в дозе 25 мг/м² в/в каждые 6 ч до разрешения симптомов.

В случае возникновения токсичности должно применяться стандартное поддерживающее и симптоматическое лечение.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Фолиниевая кислота, фолиевая кислота и витаминные препараты, их содержащие, снижают эффективность Томудекса, в связи с чем эти препараты не должны вводиться непосредственно перед или во время введения Томудекса. Изучение безопасности применения ралтитрекседа на фоне приема НПВС или варфарина не выявило клинически значимого взаимодействия.

Фармацевтическое взаимодействие

Томудекс не должен смешиваться в растворах с другими лекарственными средствами.

Особые указания и меры предосторожности:

Рекомендуется проводить терапию Томудексом только под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой терапии. Пациенты, получающие терапию Томудексом, должны тщательно наблюдаться, чтобы как можно раньше выявить признаки возможных токсических и нежелательных эффектов.

При применении Томудекса 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 5-фторурацила, могут также оказаться нечувствительными к действию Томудекса.

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 ≥ 4000 /мкл, число нейтрофилов ≥ 2000 /мкл, число тромбоцитов $\geq 100\,000$ /мкл.

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

Пациентам, у которых развились признаки 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 слизистой) или в случае сочетания 3 степени желудочно-кишечной токсичности с 4 степенью гематологической токсичности лечение Томудексом следует прекратить и немедленно начать стандартную поддерживающую терапию, включающую в себя в/в введение жидкости и терапевтические мероприятия для поддержки костномозгового кроветворения. Возможно в/в введение лейковорина (фолиниевой кислоты) в дозе 25 мг/м² каждые 6 ч до исчезновения симптомов. Дальнейшее применение Томудекса у таких пациентов не рекомендуется.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Некоторые побочные эффекты Томудекса, такие как недомогание или астения, могут отрицательно влиять на способность к управлению автомобилем и выполнению потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Правила обращения с препаратом

Томудекс - цитотоксичный препарат, и обращаться с ним нужно согласно принятым для таких веществ правилам. При контакте препарата с кожей немедленно тщательно смойте его водой. При попадании препарата в глаза их следует промыть чистой водой, разомкнув веки, не менее 10 минут. Необходимо последующее медицинское наблюдение.

При нарушениях функции почек

У **пациентов с нарушениями функции почек** перед первым и последующим введениями препарата необходимо определить КК. Если КК ниже или равен 65 мл/мин, необходимо уменьшить дозу Томудекса, как показано ниже. Доза в таблице дана в% от средней терапевтической дозы (3 мг/м²).

КК (мл/мин)	Доза	Интервал
более 65	полная доза (100%)	каждые 3 недели
55-65	75%	каждые 4 недели
25-54	50%	каждые 4 недели
менее 25 мл/мин	лечение следует отменить	лечение следует отменить

При нарушениях функции печени

У **пациентов с легкой и умеренной степенью нарушения функции печени** корректировка дозы не требуется. Однако применение препарата 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.

Применение в пожилом возрасте

Пациентам пожилого возраста не требуется коррекции режима дозирования. Однако у пожилых пациентов Томудекс должен применяться с осторожностью.

Применение в детском возрасте

Томудекс не рекомендуется применять у **детей**, т.к. его безопасность и эффективность у этой группы пациентов не изучалась.

Условия хранения:

Лиофилизированный порошок для инфузий следует хранить в защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C.

Растворенный препарат следует хранить при температуре от 2° до 8°C не более 24 ч.

Разведенный раствор Томудекса должен быть полностью использован или уничтожен.

Нет необходимости защищать от света растворенный и разведенный растворы. Не следует хранить частично использованные флаконы или растворенный препарат для последующего применения.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: <http://drugs.thead.ru/Tomudeks>