Торизел

Код АТХ:

- L01XE09

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Темсиролимус

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН]
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Концентрат для приготовления раствора для инфузий прозрачный, бесцветный или светло-желтого цвета; приложенный растворитель - прозрачный или практически прозрачный раствор от светло-желтого до желтого цвета.

	1 мл	**1 фл.**
темсиролимус	25 мг	30 мг

Вспомогательные вещества: α-токоферол, этанол, лимонная кислота, пропиленгликоль.

Растворитель: полисорбат 80, макрогол 400, этанол.

1.2 мл - флаконы стеклянные вместимостью 4 мл (1) в комплекте с растворителем (фл. 1.8 мл 1 шт.) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Противоопухолевые средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат, ингибитор протеинтирозинкиназы. Темсиролимус является селективным ингибитором фермента mTOR (mammalian Target of Rapamycin)-киназы. Темсиролимус связывается с внутриклеточным белком (FKBP-12), образуя комплекс белок-темсиролимус, который, связываясь с mTOR-киназой, подавляет активность этого фермента и опосредованно контролирует деление клеток. Ингибирование активности фермента mTOR приводит к прекращению роста в G1 фазе опухолевых клеток, в результате этого происходит селективное нарушение трансляции белков, регулирующих клеточный цикл, таких как циклины D-типа, c-мик и орнитин декарбоксилаза. Темсиролимус проявляет свое действие в комплексе с белком FKBP-12 и mTOR-киназой. При связывании mTOR-киназы блокируется ее способность к фосфорилированию и контролю над активностью протеиновых факторов трансляции (4E-BP1 и S6K, оба "подчиняются" mTOR в P13-киназном/AKT пути), контролирующих 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 гипоксическим микросредам 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 Торизела получены в ходе рандомизированных исследований у больных распространенной почечно-клеточной карциномой. Еженедельная монотерапия темсиролимусом в дозе 25 мг существенно повышала показатель общей выживаемости у больных распространенной почечно-клеточной карциномой по сравнению с монотерапией интерфероном альфа и комбинацией темсиролимуса с интерфероном альфа.

Фармакокинетика

Всасывание

После однократного введения темсиролимуса в/в в дозе 25 мг больным почечно-клеточной карциномой, среднее значение C_{max} в цельной крови составляло 585 нг/мл, среднее значение AUC в крови - 1627 нг × ч/мл.

Распределение

Темсиролимус демонстрирует полиэкспоненциальное распределение, которое можно объяснить предпочтительным связыванием с белком FKBP-12 в клетках крови. Среднее значение (стандартное отклонение, SD) константы диссоциации (K_d) связывания равнялось 5.1 (3.0) нг/мл, что отражает концентрацию, при которой происходит захват 50% участков связывания в клетках крови. Распределение темсиролимуса зависит от дозы со средним максимальным специфическим связыванием в клетках крови 1.4 мг (от 0.47 до 2.5 мг) препарата. После однократного, в/в введения темсиролимуса в дозе 25 мг среднее значение V_d в равновесном состоянии в цельной крови у больных почечно-клеточной карциномой составило 172 л.

Метаболизм

Сиролимус, равно эффективный метаболит темсиролимуса, является основным метаболитом у человека после в/в введения препарата. Исследования метаболизма темсиролимуса in vitro показали наличие и других метаболитов: секо-темсиролимуса и секо-сиролимуса; дополнительными путями метаболизма были гидроксилирование, восстановление и деметилирование. После однократного в/в введения темсиролимуса в дозе 25 мг пациентам с почечно-клеточной карциномой AUC сиролимуса была в 2.7 раза больше AUC темсиролимуса, главным образом, за счет более длительного $T_{1/2}$ сиролимуса.

Темсиролимус и сиролимус являются субстратами P-гликопротеина in vitro. Влияние ингибирования P-гликопротеина на элиминацию темсиролимуса и сиролимуса in vivo не исследовали.

Выведение

После однократного в/в введения темсиролимуса в дозе 25 мг среднее значение системного клиренса темсиролимуса составило 11.4 ± 2.4 л/ч. Средние значения $T_{1/2}$ темсиролимуса и сиролимуса составляли 17.7 и 73.3 ч соответственно. Выводится в основном с калом (78%). Выведение почками активного вещества и метаболитов составило 4.6% от введенной дозы.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

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

Возраст существенно не влияет на фармакокинетику темсиролимуса и сиролимуса (фармакокинетика темсиролимуса и сиролимуса изучалась у пациентов в возрасте до 79 лет).

Фармакокинетика темеиролимуса и сиролимуса у детей не изучена.

Показания к применению:

— распространенный почечно-клеточный рак в качестве терапии первой линии.

Относится к болезням:

- Рак

Противопоказания:

— возраст до 18 лет (безопасность и эффективность препарата изучены недостаточно);

— беременность;

— период лактации (грудное вскармливание);

— повышенная чувствительность к компонентам препарата;

— повышенная чувствительность к метаболитам темсиролимуса (в т.ч. к сиролимусу).

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, с почечной недостаточностью тяжелой степени.

Способ применения и дозы:

Препарат вводят в/в капельно в дозе 25 мг в течение 30-60 мин 1 раз/нед.

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

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

Не требуется изменения дозы препарата в зависимости от пола или возраста.

Лечение возможных нежелательных реакций может потребовать временного прекращения терапии и/или снижения дозы Торизела. Если перерыв в лечении не приводит к купированию нежелательной реакции, доза темсиролимуса должна быть уменьшена на 5 мг/неделю.

У **детей** опыт применения препарата ограничен, безопасность и эффективность не установлены.

У **пациентов пожилого возраста** коррекция дозы препарата не требуется.

У **пациентов с почечной недостаточностью** коррекция дозы препарата не требуется.

У **пациентов с легкой и среднетяжелой печеночной недостаточностью** коррекция дозы препарата не требуется.
У **пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью** и исходным количеством тромбоцитов > 100 x 10^9/л доза Торизела не должна превышать 10 мг 1 раз/нед. Для определения оптимальной дозы у пациентов после трансплантации печени в настоящее время недостаточно данных.

Правила приготовления раствора для инфузий

Приготовление всех растворов Торизела следует производить в помещении, защищенном от попадания прямых солнечных лучей и чрезмерного света.

а) Приготовление исходного раствора

Все содержимое флакона с растворителем (1.8 мл) добавляют во флакон с концентратом (30 мг/1.2 мл). Флакон осторожно переворачивают, не встряхивая, 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 следует использовать для приготовления раствора для инфузии.

Приготовленный исходный раствор сохраняет стабильность в течение 24 ч при температуре не выше 25°C в защищенном от света месте.

б) Приготовление раствора для инфузии

Необходимый объем исходного раствора Торизела - 2.5 мл (25 мг темсиролимуса) добавляют к 250 мл 0.9% раствора натрия хлорида. Полученный раствор для инфузии следует перемешать, переворачивая пластиковый контейнер для инфузии или флакон, избегая чрезмерного встряхивания, т.к. это может вызвать образование пузырьков.

Полученный раствор для инфузии следует использовать в течение 6 ч (включая время инфузии 30-60 мин). Предпочтительно использование инфузионного насоса для обеспечения точного поступления лекарственного средства.

Раствор для инфузии перед введением необходимо 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). Полисорбат 80, содержащийся в разведенном препарате Торизел, может вызывать выделение диэтилгексафталата из поливинилхлоридных

контейнеров. Торизел рекомендуется вводить через систему со встроенным мембранным фильтром из полиэфирсульфона (размер пор не более 5 микрон) для предотвращения попадания частиц большего размера.

Побочное действие:

Наиболее серьезные реакции: аллергические/инфузионные реакции (включая представляющие угрозу для жизни и в редких случаях с летальным исходом), гипергликемия/непереносимость глюкозы, инфекции, интерстициальные заболевания легких, гиперлипидемия, внутричерепное кровоизлияние, почечная недостаточность, перфорация кишечника, осложненное заживление ран.

Наиболее частые (≥30%) реакции (всех степеней): анемия, тошнота, сыпь (в т.ч. зудящая сыпь, пятнисто-папулезная сыпь, пустулезная сыпь), анорексия, отек (в т.ч. отек лица, периферический отек), астения.

При комбинации Торизела и интерферона альфа у некоторых больных отмечено развитие катаракты.

Нежелательные реакции, которые наблюдались в ходе клинических исследований и связь которых с в/в терапией Торизелом нельзя исключить, перечислены в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 до < 1/10), редко (≥ 1/1000 до < 1/100).

Со стороны системы кроветворения: очень часто - тромбоцитопения, анемия; часто - лейкопения, нейтропения, лимфопения.

Со стороны нервной системы: редко - внутричерепное кровоизлияние.

Со стороны органов чувств: очень часто - извращение вкусовых ощущений; часто - отсутствие вкусовых ощущений, конъюнктивит, нарушения слезоотделения; редко - внутричерепное кровоизлияние.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - венозная тромбоэмболия (в т.ч. тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии), повышение АД, тромбофлебит; редко - перикардиальный выпот, включая тяжелые случаи нарушения гемодинамики, требующие оперативного вмешательства.

Со стороны дыхательной системы: очень часто - одышка, носовое кровотечение, кашель; часто - пневмонит, плевральный выпот.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - боли в животе, тошнота, рвота, стоматит, мукозит, диарея, анорексия; часто - вздутие живота, боль во рту, гингивит; редко - перфорация кишечника.

Со стороны мочевыделительной системы: часто - почечная недостаточность.

Дерматологические реакции: очень часто - сыпь (в т.ч. макуло-папулезная, пустулезная сыпь), кожный зуд, акне, нарушения состояния ногтевых пластинок, сухость кожи; часто - эксфолиативный дерматит.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто - боль в спине, артралгия.

Со стороны иммунной системы: часто - аллергические реакции, реакции гиперчувствительности.

Со стороны обмена веществ: очень часто - гипокалиемия, гипергликемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия; часто - гипофосфатемия.

Со стороны лабораторных показателей: очень часто - повышение уровня сывороточного креатинина, повышение активности АСТ и АЛТ.

Прочие: очень часто - боль в грудной клетке, периферические отеки, отек лица, повышение температуры тела, астения, присоединение вторичных бактериальных или вирусных инфекций; часто - замедленное заживление ран.

Передозировка:

Специфические рекомендации при передозировке Торизела при в/в введении отсутствуют. Применение Торизела у пациентов с почечно-клеточной карциномой после повторного в/в введения темсиролимуса в дозе 220 мг/м^2 не сопровождалось нежелательными реакциями.

Применение при беременности и кормлении грудью:

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Препараты, индуцирующие метаболизм изоферментов цитохрома CYP3A

Совместное применение Торизела с рифампицином, потенциальным индуктором изоферментов цитохрома CYP3A4/5, существенно не влияло на C_{max} темсиролимуса и AUC после в/в введения, но уменьшало C_{max} сиролимуса на 65% и AUC на 56%, по сравнению с монотерапией Торизелом. Таким образом, следует избегать сопутствующего применения препаратов, которые потенциально индуцируют метаболизм изоферментов цитохрома CYP3A4/5, например, таких как карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, рифабутин, рифапентин и препараты зверобоя продырявленного.

Препараты, ингибирующие метаболизм изоферментов цитохрома CYP3A

Совместное применение Торизела в дозе 5 мг с кетоконазолом, мощным ингибитором изоферментов цитохрома CYP3A4, существенно не влияет на C_{max} темсиролимуса или AUC; однако AUC сиролимуса увеличивается примерно в 3 раза, а суммарная AUC (темсиролимус + сиролимус) повышается, примерно, в 2 раза по сравнению с монотерапией Торизелом. Не определено влияние на концентрации несвязанного сиролимуса, но предполагается, что оно больше, чем воздействие на концентрацию в цельной крови в связи с насыщенной связью с эритроцитами. Эффект может быть более заметным при введении Торизела в дозе 25 мг. Лекарственные средства, которые являются мощными ингибиторами активности CYP3A4, например, ингибиторы протеаз (в т.ч. индинавир, пелфинавир, ритонавир), противогрибковые препараты (в т.ч. итраконазол, кетоконазол, вориконазол), макролидные антибиотики (в т.ч. кларитромицин, эритромицин), блокаторы медленных кальциевых каналов (в т.ч. дилтиазем, верапамил), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (апрепитант), циметидин, флувоксамин, нефазодон и грейпфрутовый сок увеличивают концентрации сиролимуса в крови. Следует избегать сопутствующего применения Торизела с препаратами, способными значительно ингибировать CYP3A4. С осторожностью следует применять Торизел в сочетании с умеренными ингибиторами CYP3A4.

При одновременном применении Торизел не влияет на концентрацию дезипрамина, субстрата CYP2D6. При совместном применении Торизела с препаратами, метаболизирующимися при участии CYP2D6, не ожидается значимого клинического воздействия.

Фармацевтическое взаимодействие

Данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, исключая 0.9% раствор натрия хлорида.

В связи с опасностью выпадения осадка концентрат Торизела не следует добавлять непосредственно к водным растворам для инфузий, а следует предварительно разбавлять прилагаемым растворителем.

Торизел содержит полисорбат 80, который в растворе повышает скорость вымывания ДЭГФ из ПВХ. Рекомендуется учитывать это при подготовке и введении Торизела после восстановления и разведения препарата.

Особые указания и меры предосторожности:

Лечение препаратом Торизел следует проводить под наблюдением врача-онколога.

У пациентов пожилого возраста повышена вероятность развития ряда нежелательных реакций, в т.ч. отека лица и пневмонии.

Т.к. темсиролимус практически не выводится почками, исследования с участием пациентов с почечной недостаточностью разной степени и находящихся на гемодиализе не проводились.

У пациентов с опухолями ЦНС (первичные опухоли или метастазы в ЦНС) и/или получающих терапию антикоагулянтами возможно повышение риска развития внутричерепного кровоизлияния (в т.ч. с летальным исходом) при применении темсиролимуса.

Почечная недостаточность (в т.ч. с летальным исходом) наблюдалась у пациентов, получающих Торизел для лечения распространенного почечно-клеточного рака и/или с ранее существовавшей почечной недостаточностью.

Развитие катаракты отмечено у некоторых больных, получавших комбинированную терапию темсиролимусом и интерфероном альфа.

Лечение Торизелом может осложняться развитием реакций повышенной чувствительности или инфузионных реакций, включая жизнеугрожающие, в редких случаях со смертельным исходом. Эти реакции могут развиваться в самом начале инфузии препарата, но могут и проявляться в ходе последующих в/в инфузий. Во время в/в инфузии Торизела пациенты должны находиться под постоянным медицинским наблюдением. Введение Торизела необходимо приостановить у всех пациентов, у которых развиваются тяжелые инфузионные реакции. Решение вопроса о продолжении лечения должно быть основано на оценке соотношения пользы и риска.

Если у пациента развилась реакция гиперчувствительности во время введения Торизела, необходимо прекратить инфузию и наблюдать за состоянием 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 Торизела следует ввести блокатор гистаминовых H_1-рецепторов (например, дифенгидрамин), если этот препарат не вводился ранее, и/или блокатор гистаминовых H_2-рецепторов (фамотидин в дозе 20 мг в/в или ранитидин в дозе 50 мг в/в). Эффективность ГКС в этих ситуациях не была показана. Затем можно возобновить инфузию с меньшей скоростью (до 60 мин).

В связи с рекомендацией применения антигистаминных препаратов до начала в/в введения Торизела, применять Торизел необходимо с осторожностью у пациентов с гиперчувствительностью к антигистаминным препаратам в анамнезе, или у пациентов, которым противопоказано введение антигистаминных препараты по другим причинам.

Необходима осторожность при назначении Торизела пациентам, у которых ранее наблюдалась повышенная чувствительность к сиролимусу - основному метаболиту темсиролимуса.

Пациентов, особенно страдающих сахарным диабетом, следует проинформировать о возможности повышения концентрации глюкозы в крови на фоне терапии Торизелом. Это может потребовать увеличения дозы или назначения инсулина и/или гипогликемической терапии. Пациенты должны сообщать лечащему врачу о случаях чрезмерной жажды или увеличения объема мочи или частоты мочеиспускания.

Пациентам требуется клинический контроль для своевременного выявления симптомов респираторных заболеваний, в связи с тем, что на фоне терапии Торизелом были отмечены случаи развития неспецифического интерстициального пневмонита, в редких случаях приводящего к летальному исходу.

Применение Торизела у больных почечно-клеточным раком сопровождалось увеличением концентрации триглицеридов и холестерина в сыворотке крови. Это может потребовать назначения или увеличения дозы гиполипидемических препаратов. До и во время применения Торизела следует измерять концентрацию холестерина и триглицеридов в сыворотке крови.

Применение Торизела сопровождалось ухудшением заживления ран; поэтому Торизел следует с осторожностью применять в периоперационном периоде.

У некоторых больных, получающих одновременно темсиролимус и ингибиторы АПФ отмечались реакции, сходные с ангионевротическим отеком, в т.ч. отсроченные реакции (возникающие спустя 2 месяца после начала лечения).

Торизел, как и другие иммунодепрессанты, может снижать иммунологический ответ на вакцинацию. На фоне лечения Торизелом следует избегать применения живых вакцин.

Торизел (смесь "концентрат-растворитель") содержит 35 об.% этанола, т.е. до 693.5 мг на дозу, что эквивалентно 17.6 мл пива или 7.3 мл вина на дозу. Это может представлять угрозу для людей, страдающих алкоголизмом. Этот факт также следует учитывать при лечении больных из групп высокого риска, таких как пациенты с заболеванием печени или эпилепсией.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не проводилось исследований влияния препарата на способность к управлению автотранспортом и работе с механизмами.

При нарушениях функции почек

У **пациентов с почечной недостаточностью** коррекция дозы препарата не требуется. С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени.

При нарушениях функции печени

У **пациентов с легкой и среднетяжелой печеночной недостаточностью** коррекция дозы препарата не требуется. У **пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью** и исходным количеством тромбоцитов > 100 x 10^9/л доза Торизела не должна превышать 10 мг 1 раз/нед. Для определения оптимальной дозы у пациентов после трансплантации печени в настоящее время недостаточно данных.

Применение в пожилом возрасте

У **пациентов пожилого возраста** коррекция дозы препарата не требуется.

Применение в детском возрасте

Противопоказание: возраст до 18 лет (безопасность и эффективность препарата изучены недостаточно).

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°C; не замораживать. Срок годности концентрата во флаконах - 2 года, растворителя во флаконах - 3 года. Срок годности комплекта - 2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Torizel