

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
(информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Торизел, 30 мг/1,2 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Активное вещество: темсиролимуc.

Концентрат:

1 мл содержит: *активное вещество:* темсиролимуc - 25 мг; *вспомогательные вещества:* альфа-токоферол (E307), этанол безводный (E1510), лимонная кислота безводная (E330), пропиленгликоль (E1520).

Растворитель: полисорбат 80 (E433), макрогол 400 (E1521), этанол безводный (E1510).

Каждый флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит 30 мг темсиролимуcа.

После разведения флакона с концентратом (1,2 мл) прилагаемым растворителем (1,8 мл), концентрация темсиролимуcа в полученном растворе составит 10 мг/мл.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата

Этанол

- 1 флакон концентрата содержит 474 мг безводного этанола, что эквивалентно 394,6 мг/мл (39,46% масс/об).
- 1,8 мл предоставленного растворителя содержат 358 мг безводного этанола, что эквивалентно 199,1 мг / мл (19,91% масс/об).

Пропиленгликоль

- 1 флакон концентрата содержит 604 мг пропиленгликоля, что эквивалентно 503,3 мг/мл (50,33% масс/об).

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Описание:

Концентрат: Прозрачный бесцветный или светло-желтый раствор, практически не содержащий видимых частиц

Растворитель: Прозрачный или слегка мутный, светло-желтый или желтый раствор, практически не содержащий видимых частиц.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Почечно-клеточный рак

Темсиролимуc показан в качестве препарата первой линии для лечения взрослых пациентов с распространенным почечно-клеточным раком (ПКР), имеющих, по крайней мере, три прогностических фактора из шести (см. *раздел 5.1*).

Лимфома из клеток мантийной зоны

Темсиролимуc показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной лимфомой из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ) (см. *раздел 5.1*).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение этим препаратом следует проводить под наблюдением врача-онколога, имеющего опыт в лечении антинеопластическими препаратами.

Режим дозирования

Примерно за 30 минут до введения каждой дозы темсиролимуcа пациентам следует вводить дифенгидрамин (внутривенно в дозе 25 - 50 мг) или другой аналогичный антигистаминный препарат (см. *раздел 4.4*).

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

Почечно-клеточный рак

Рекомендуемая доза темсиролимуcа для лечения распространенного ПКР составляет 25 мг, введенного с помощью внутривенной инфузии в течение 30 - 60 мин один раз в неделю.

Лечение возможных нежелательных реакций может потребовать временного прекращения терапии и/или снижения дозы темсиролимуcа. Если перерыв в лечении не приводит к купированию нежелательной реакции, необходимо уменьшить дозу темсиролимуcа с шагом по 5 мг в неделю.

Лимфома из клеток мантийной зоны

Рекомендуемая доза темсиролимуcа для лечения ЛКМЗ составляет 175 мг внутривенно капельно в течение 30-60 минут 1 раз в неделю в течение трех недель с последующим переходом на дозу 75 мг внутривенно капельно в течение 30-60 минут также 1 раз в неделю. Введение препарата в начальной дозе 175 мг ассоциировалось с частым развитием нежелательных реакций, которые у большинства пациентов требовали снижения дозы препарата или отсрочки введения следующей дозы. В настоящее время степень содействия начальной дозы препарата 175 мг окончательной эффективности терапии не установлена.

Лечение возможных нежелательных реакций может потребовать временного прекращения терапии и/или снижения дозы темсиролимуcа. Дозу следует уменьшать в соответствии со схемой, приведенной в таблице ниже. Если отсрочки введения последующих доз препарата и/или проведение соответствующей терапии не приводят к купированию нежелательной реакции, необходимо уменьшить дозу темсиролимуcа согласно рекомендациям, приведенным в таблице по снижению дозы ниже.

Уровни снижения дозы

Уровень снижения дозы	Начальная доза	Последующая доза ^a
-----------------------	----------------	-------------------------------

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

8734 - 2018

	175 мг	75 мг
-1	75 мг	50 мг
-2	50 мг	25 мг

^a В клиническом исследовании ЛКМЗ разрешалось снижать дозу у пациентов на два уровня.

Коррекция дозы темсиrolимуса в зависимости от результатов еженедельного определения количества нейтрофилов и тромбоцитов

Нейтрофилы	Тромбоциты	Доза темсиrolимуса
$\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$	$\geq 50 \times 10^9/\text{л}$	100% запланированной дозы
$< 1,0 \times 10^9/\text{л}$	$< 50 \times 10^9/\text{л}$	Приостановка лечения ^a

^a После восстановления уровня нейтрофилов $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ (1000 клеток/мм³) и тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ (50 000 клеток/мм³) рекомендуется скорректировать дозу препарата и перейти к применению более низкой дозы следующего уровня в соответствии со схемой, приведенной в таблице выше. Если при введении препарата в скорректированной дозе количество нейтрофилов пациента не удерживается на уровне $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$, а тромбоцитов — на уровне $> 50 \times 10^9/\text{л}$, то следующую более низкую дозу препарата необходимо использовать только после восстановления этих показателей.

Особые группы

Лица пожилого возраста

Коррекции дозы препарата у пожилых пациентов не требуется.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется. Следует с осторожностью использовать темсиrolимус у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (см. раздел 4.4).

Нарушение функции печени

Следует с осторожностью использовать темсиrolимус у пациентов с печеночной недостаточностью (см. раздел 4.4).

Коррекция дозы у пациентов с распространенным ПКР и печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести не требуется. У пациентов с ПКР, печеночной недостаточностью тяжелой степени и исходным количеством тромбоцитов $> 100 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуемая доза препарата составляет 10 мг внутривенно капельно один раз в неделю в течение 30-60 минут (см. раздел 5.2).

Коррекция дозы у пациентов с ЛКМЗ и печеночной недостаточностью легкой степени тяжести не требуется. Темсиrolимус противопоказан у пациентов с ЛКМЗ и печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести (см. раздел 4.3).

Дети

Темсиrolимус не применяется у детей по следующим показаниям: ПКР и ЛКМЗ.

Согласно имеющимся данным, темсиrolимус не следует применять у детей для лечения нейробластомы, рабдомиосаркомы или глиомы высокой степени злокачественности по причине сомнительной эффективности (см. раздел 5.1).

Способ применения

Торизел предназначен только для внутривенного введения. Разведенный раствор вводят внутривенно капельно.

Содержимое флакона необходимо растворить в 1,8 мл прилагаемого растворителя для достижения концентрации темсиrolимуса 10 мг/мл. После чего извлекают необходимый объем смеси темсиrolимус - растворитель (с концентрацией 10 мг/мл) и быстро добавляют к 0,9% раствору натрия хлорида для инъекций (9 мг/мл).

Инструкции по разведению и приготовлению лекарственного препарата перед введением приведены в *разделе 6.6*.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к темсиrolимусу, его метаболитам (в том числе сиrolимусу), полисорбату 80 или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в *разделе 6.1*.

У пациентов с ЛКМЗ и печеночной недостаточностью средней или тяжелой степени.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Частота и выраженность нежелательных реакций зависит от дозы препарата. Необходимо осуществлять тщательное наблюдение за состоянием пациентов, получающих препарат в начальной дозе 175 мг в неделю по поводу ЛКМЗ, с целью своевременного принятия решения по снижению дозы / отсрочке введения очередной дозы препарата.

Дети

Применение темсиrolимуса в детском возрасте не рекомендуется (см. *разделы 4.2, 4.8*).

Пожилой возраст

Результаты исследования 3 фазы с участием пациентов с ПКР показали, что у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) повышена вероятность развития ряда нежелательных реакций, в том числе отека, диареи и пневмонии. Результаты исследования 3 фазы, в котором приняли участие пациенты с ЛКМЗ, показали, что у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) повышена вероятность развития таких нежелательных реакций, как плевральный выпот, чувство тревоги, депрессия, бессонница, диспноэ, лейкопения, лимфопения, миалгия, артралгия, потеря вкусовых ощущений, головокружение, инфекции верхних дыхательных путей, мукозит и ринит.

Нарушение функции почек/почечная недостаточность

Поскольку темсиrolимус практически не выводится почками, исследования у пациентов с почечной недостаточностью различной степени тяжести не проводились (см. *разделы 4.2 и 5.2*). Применение темсиrolимуса у пациентов на диализе не изучалось.

У пациентов, получавших темсиrolимус для лечения распространенного ПКР и/или ранее имевших нарушение функции почек, наблюдались случаи развития почечной недостаточности (в том числе с летальным исходом) (см. *раздел 4.8*).

Нарушение функции печени

Следует с осторожностью проводить лечение пациентов с нарушением функции печени.

Темсиrolimus в основном выводится печенью. В открытом исследовании 1 фазы с эскалацией дозы препарата, в котором приняло участие 110 пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями и нормальной или нарушенной функцией печени, у пациентов с повышенной активностью аспарататаминотрансферазы (АСТ) или концентрацией билирубина наблюдалось увеличение концентрации темсиrolимуса и его метаболита сиролимуса. В связи с этим до начала лечения темсиrolимусом и периодически на протяжении всего времени терапии рекомендуется проводить исследования уровня АСТ и билирубина. У пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции печени наблюдалось повышение частоты реакций с летальным исходом. Случаи с летальным исходом включали случаи, обусловленные прогрессированием заболевания, тем не менее, нельзя исключить и наличие причинно-следственной связи.

На основании данных, полученных в исследовании 1 фазы, у пациентов с ПКР, количеством тромбоцитов в исходном состоянии $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ и легкими или умеренными нарушениями функции печени (общий билирубин не более чем в три раза превышает верхнюю границу нормы (ВГН), отклонение от нормы АСТ или класс А или В по классификации Чайлда-Пью) коррекции дозы темсиrolимуса не требуется. У пациентов с ПКР, количеством тромбоцитов в исходном состоянии $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ и тяжелыми нарушениями функции печени (общий билирубин более чем в три раза превышает верхнюю границу нормы (ВГН), отклонение от нормы АСТ или класс С по классификации Чайлда-Пью) рекомендуемая доза препарата составляет 10 мг внутривенно капельно один раз в неделю в течение 30-60 минут (см. *раздел 4.2*).

Внутричерепное кровоизлияние

При применении темсиrolимуса у пациентов с опухолями центральной нервной системы (ЦНС) (первичными опухолями или метастазами в ЦНС) и/или получающих терапию антикоагулянтами возможно повышение риска развития внутричерепного кровоизлияния (в том числе, с летальным исходом).

Тромбоцитопения, нейтропения и анемия

В клиническом исследовании ЛКМЗ наблюдалось развитие тромбоцитопении и/или нейтропии 3 и 4 степени (см. *раздел 4.8*). У пациентов, получающих темсиrolimus, возможно повышение риска развития кровотечений (в том числе носового кровотечения) при развитии тромбоцитопении (см. *раздел 4.8*). Пациенты с нейтропенией в исходном состоянии могут подвергаться риску развития фебрильной нейтропии при приеме темсиrolимуса. Сообщалось о случаях развития анемии у пациентов с ПКР и ЛКМЗ (см. *раздел 4.8*). Рекомендуется проводить мониторинг развернутого анализа крови до начала лечения темсиrolимусом и периодически во время терапии.

Инфекции

Возможно снижение иммунитета у пациентов, в связи с чем, необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов на предмет развития инфекций, в том числе оппортунистических. У пациентов, получавших темсиrolimus в дозе 175 мг в неделю по поводу ЛКМЗ, частота развития инфекций (в том числе инфекций 3 и 4 степени) была

значительно выше по сравнению с пациентами, получавшими препарат в меньших дозах, и пациентами, проходившими стандартную химиотерапию. У пациентов, получавших темсиrolimus, были зарегистрированы случаи пневмонии, вызванной *Pneumocystis jiroveci* (ПЦП), некоторые из которых сопровождались летальным исходом, причем многие из этих пациентов помимо темсиrolимуса получали кортикостероиды или другие иммунодепрессанты. У пациентов, которым согласно принятым стандартам оказания медицинской помощи требуется одновременное применение кортикостероидов или других иммунодепрессантов, необходимо рассмотреть вопрос профилактики ПЦП.

Катаракта

У некоторых пациентов, получавших комбинированную терапию темсиrolимусом и интерфероном альфа, отмечалось развитие катаракты.

Реакции гиперчувствительности / инфузионные реакции

Введение темсиrolимуса сопровождалось развитием реакций гиперчувствительности и реакций на инфузию препарата (в том числе угрожавших жизни, в редких случаях с летальным исходом), включая, но, не ограничиваясь, приливы, боль в груди, диспноэ, гипотензию, апноэ, потерю сознания, реакцию гиперчувствительности и анафилаксию (см. раздел 4.8). Эти реакции могут развиваться в самом начале инфузии препарата, но могут проявляться и в ходе последующих инфузий. Во время внутривенной инфузии пациенты должны находиться под постоянным медицинским наблюдением, а также должны иметься в наличии всё необходимое для оказания соответствующей поддерживающей терапии. При развитии тяжелых инфузионных реакций необходимо приостановить введение препарата и провести соответствующую терапию. Решение вопроса о продолжении лечения темсиrolимусом у пациентов с тяжелыми и жизнеугрожающими реакциями должно приниматься на основании оценки соотношения пользы и риска.

Если, несмотря на премедикацию, во время введения темсиrolимуса у пациента развилась реакция гиперчувствительности, необходимо немедленно прекратить инфузию и наблюдать за состоянием пациента, как минимум, в течение 30-60 мин (в зависимости от выраженности реакции). По усмотрению врача лечение может быть возобновлено. В этом случае за 30 минут до начала инфузии темсиrolимуса следует ввести блокатор H1-гистаминовых рецепторов (например, дифенгидрамин или аналогичный препарат) и блокатор H2-гистаминовых рецепторов (например, фамотидин в дозе 20 мг внутривенно или ранитидин в дозе 50 мг внутривенно). Можно рассмотреть вопрос о применении кортикостероидов, однако их эффективность в таких ситуациях установлена не была. Затем можно возобновить инфузию с меньшей скоростью (до 60 минут). Инфузию темсиrolимуса следует завершить в течение шести часов с момента добавления препарата в 0,9% раствор натрия хлорида (9 мг/мл).

В связи с рекомендацией применения H1-антигистаминных препаратов до начала внутривенной инфузии темсиrolимуса, следует с осторожностью применять темсиrolимус у пациентов с гиперчувствительностью к антигистаминным препаратам в анамнезе или у пациентов, которым противопоказано введение антигистаминных препаратов по другим причинам.

При пероральном применении сиrolимуса также наблюдалось развитие реакций гиперчувствительности, в том числе анафилактических/анафилактоидных реакций, ангионевротического отека, эксфолиативного дерматита и васкулита.

Гипергликемия / нарушение толерантности к глюкозе / сахарный диабет

Пациентов следует проинформировать о возможности повышения концентрации глюкозы в крови на фоне терапии темсиролимусом как при наличии сахарного диабета, так и без него. В клиническом исследовании ПКР 3-ей фазы у 26% пациентов была зарегистрирована гипергликемии в качестве нежелательной реакции. В клиническом исследовании ЛКМЗ 3-ей фазы развитие гипергликемии в качестве нежелательной реакции отмечалось у 11% пациентов. Это может потребовать увеличения дозы или назначения инсулина и/или гипогликемической терапии. Пациентов необходимо предупредить о том, что им следует сообщать своему лечащему врачу о случаях чрезмерной жажды, увеличения объема мочи или частоты мочеиспускания.

Интерстициальная болезнь легких

На фоне внутривенной терапии темсиролимусом были отмечены случаи развития неспецифического интерстициального пневмонита, иногда заканчивавшиеся летальным исходом. У одних пациентов неспецифический интерстициальный пневмонит протекал бессимптомно или сопровождался минимальными клиническими проявлениями, и диагностировался только при проведении компьютерной томографии грудной клетки или рентгенографическом исследовании. У других пациентов отмечалось развитие диспноэ, кашля и лихорадки. Одним пациентам потребовалась отмена терапии темсиролимусом или дополнительное назначение кортикостероидов и/или антибиотиков, в то время как другие пациенты продолжили лечение без дополнительных вмешательств. До начала терапии темсиролимусом рекомендуется проведение рентгенологического исследования или компьютерной томографии грудной клетки. Можно рассмотреть вопрос о периодическом проведении повторных обследований. Рекомендуется проводить тщательное клиническое наблюдение за состоянием пациентов для своевременного выявления симптомов респираторных заболеваний, а пациентам необходимо незамедлительно ставить в известность своего лечащего врача в случае возникновения или ухудшения у них респираторной симптоматики. В случае развития клинически значимой респираторной симптоматики назначенный темсиролимус может быть временно отменен до разрешения симптоматики и появления положительной рентгенологической динамики пневмонита. При дифференциальной диагностике следует учитывать такие оппортунистические инфекции, как ПЦП. Можно рассмотреть возможность проведения эмпирической терапии кортикостероидами и/или антибиотиками. У пациентов, которым необходимо применение кортикостероидов, следует рассмотреть вопрос о проведении профилактики ПЦП в соответствии с утвержденными стандартами оказания медицинской помощи.

Гиперлипидемия

Применение темсиролимуса сопровождалось увеличением концентрации триглицеридов и холестерина в сыворотке крови. В клиническом исследовании ПКР 1 гиперлипидемия в качестве нежелательной реакции наблюдалась у 27% пациентов. В клиническом исследовании ЛКМЗ гиперлипидемия в качестве нежелательной реакции наблюдалась у 9,3% пациентов. Это может потребовать назначения или увеличения дозы гиполипидемических средств. До начала терапии темсиролимусом, а также во время лечения следует контролировать концентрацию холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Известная связь приема темсиролимуса с развитием гиперлипидемии может предопределять возможность развития инфаркта миокарда.

Ухудшение заживления ран

Применение темсиролимуса сопровождалось ухудшением заживления ран, в этой связи темсиролимус следует с осторожностью применять в периоперационном периоде.

Злокачественные новообразования

В результате иммуносупрессии возможно развитие лимфомы и других злокачественных новообразований, преимущественно с поражением кожи. Как и для всех пациентов с повышенным риском развития рака кожи, рекомендуется ограничивать попадание солнечных лучей, а также ультрафиолета (УФ) на кожу. Для этого необходимо использовать одежду, защищающую от солнца и солнцезащитные кремы с высоким фактором защиты.

Одновременное применение темсиролимуса и сунитиниба

Одновременное применение темсиролимуса и сунитиниба приводило к развитию дозолимитирующей токсичности. Признаки дозолимитирующей токсичности (эритематозная макулопапулезная сыпь 3/4 степени, подагра или воспаление подкожной клетчатки, требовавшие госпитализации) наблюдались у 2 из 3 пациентов, включенных в первую когорту исследования 1 фазы, при применении темсиролимуса в дозе 15 мг в неделю внутривенно и сунитиниба в дозе 25 мг в сутки перорально (в дни 1–28 с последующим 2-недельным перерывом) (см. *раздел 4.5*).

Одновременное применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и/или блокаторов кальциевых каналов

Следует с осторожностью принимать темсиролимус совместно с ингибиторами АПФ, такими как рамиприл, и/или с блокаторами кальциевых каналов, такими как амлодипин. Возможно повышение риска возникновения ангионевротического отека (в том числе отсроченных реакций, возникавших спустя 2 месяца после начала лечения) у пациентов, получавших темсиролимус одновременно с ингибиторами АПФ и/или с блокаторами кальциевых каналов (см. *разделы 4.5 и 4.8*).

Лекарственные средства, индуцирующие метаболизм CYP3A

Такие лекарственные средства как карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, рифампицин и препараты зверобоя продырявленного являются мощными индукторами CYP3A4/5 и могут снижать концентрацию активных действующих веществ – темсиролимуса и его метаболита сиролимуса - в крови. Таким образом, у пациентов с ПКР следует избегать продолжительного (свыше 5- 7 дней) применения средств, которые потенциально индуцируют метаболизм CYP3A4/5. У пациентов с ЛКМЗ следует избегать одновременного применения индукторов изофермента CYP3A4/5 ввиду необходимости приема более высоких доз темсиролимуса (см. *раздел 4.5*).

Лекарственные средства, ингибирующие метаболизм CYP3A

Такие лекарственные средства, как ингибиторы протеазы (нелфинавир, ритонавир), противогрибковые препараты (в том числе итраконазол, кетоконазол, вориконазол), нефазодон являются мощными ингибиторами CYP3A4 и могут увеличивать концентрацию активных действующих веществ – темсиролимуса и его метаболита сиролимуса - в крови. Таким образом, следует избегать одновременного применения препарата Торизел со средствами, способными значительно ингибировать изофермент CYP3A4. У пациентов, получающих темсиролимус в дозе 25 мг, следует с осторожностью назначать умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, апрепитант, эритромицин, флуконазол,

верапамил и грейпфрутовый сок), и следует избегать такого сочетания у пациентов, получающих темсиrolimus в дозах, превышающих 25 мг (см. *раздел 4.5*). Следует рассмотреть возможность применения других лекарственных средств, не обладающих ингибирующим действием на CYP3A4 (см. *раздел 4.5*).

Лекарственные средства, влияющие на Р-гликопротеин

Одновременное применение ингибиторов mTOR с ингибиторами Р-гликопротеина (Р-gp) может повышать уровень ингибиторов mTOR в крови. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении темсиrolimus с препаратами, ингибирующими Р-гликопротеин. Клиническое состояние пациента следует тщательно контролировать. Может потребоваться коррекция дозы темсиrolimus (см. *раздел 4.5*).

Вакцинация

Иммунодепрессанты могут снижать иммунологический ответ на вакцинацию. На фоне лечения темсиrolimusом эффективность вакцинации может быть снижена. Во время лечения темсиrolimusом следует избегать применения живых вакцин (например, вакцины против кори, эпидемического паротита, краснухи, пероральной полиомиелитной вакцины, вакцины с бациллами Кальметта — Герена (БЦЖ), вакцины против желтой лихорадки, ветряной оспы и брюшного тифа, содержащей штамм TY21a).

Информация о вспомогательных веществах

Этанол

После первого разведения 30 мг концентрата 1,8 мл прилагаемым растворителем полученная смесь концентрат-растворитель содержит 35 об. % этанола (спирт), т.е. до 0,693 г этанола на дозу 25 мг темсиrolimusа, что эквивалентно 18 мл пива или 7 мл вина на дозу. Пациенты, принимающие темсиrolimus в более высокой дозе - 175 мг для лечения ЛКМЗ, могут получить до 4,85 г спирта (что эквивалентно 122 мл пива или 49 мл вина на дозу).

Пример воздействия этанола на основе максимальной разовой суточной дозы (см. *раздел 4.2*) выглядит следующим образом:

- введение высшей дозы темсиrolimusа 175 мг для начальной терапии ЛКМЗ взрослому с массой тела 70 кг приведет к воздействию этанола, равной 69,32 мг/кг, что может вызвать повышение концентрации алкоголя в крови примерно на 11,5 мг/100 мл.

Для сравнения, для взрослого, выпивающего бокал вина или 500 мл пива, повышение концентрации алкоголя в крови, вероятно, будет около 50 мг/100 мл.

Количество этанола в этом лекарственном препарате вряд ли окажет влияние на взрослых и подростков, а его воздействие на детей вряд ли будет заметным. У новорожденных и маленьких детей могут наблюдаться некоторые эффекты, такие как сонливость.

Содержание этанола в этом лекарственном препарате следует тщательно учитывать для следующих групп пациентов с более высоким риском неблагоприятного воздействия, связанного с этанолом:

- беременные или кормящие женщины (см. *раздел 4.6*)
- пациенты, страдающие алкоголизмом.

Этот факт следует учитывать при применении препарата у беременных или кормящих грудью женщин, детей и в группах высокого риска, как например, у пациентов с

заболеванием печени или эпилепсией. Алкоголь, содержащийся в этом препарате в таком количестве, может оказать влияние на действие других лекарственных средств.

Совместное применение с лекарственными препаратами, содержащими, например, пропиленгликоль или этанол, могут привести к накоплению этанола в организме и нежелательному воздействию, особенно у маленьких детей с низкой или незрелой метаболической способностью.

Алкоголь, содержащийся в этом препарате в таком количестве, может оказать влияние на способность управлять транспортными средствами или обслуживать механическое оборудование (см. раздел 4.7).

Пропиленгликоль

Торизел содержит пропиленгликоль (см. раздел 2). Пример воздействия пропиленгликоля, основанный на максимальной разовой суточной дозе (см. Раздел 4.2), выглядит следующим образом: введение высшей дозы темсиrolимуса 175 мг для начальной терапии ЛЗМК взрослому с массой тела 70 кг приведет к воздействию пропиленгликоля, равной 50,33 мг/кг/сут.

Медицинский мониторинг, включая измерение осмолярного и/или анионного промежутка, необходим для пациентов с нарушением функции почек и/или печени, которые получают пропиленгликоль в дозе ≥ 50 мг/кг/день. Сообщалось о различных нежелательных эффектах, связанных с пропиленгликолем, таких как почечная дисфункция (острый тубулярный некроз), острая почечная недостаточность и дисфункция печени.

Продолжительное введение продуктов, содержащих пропиленгликоль, а также совместное применение с другими субстратами фермента алкогольдегидрогеназы (например, этанолом) увеличивают риск накопления пропиленгликоля и токсичности, особенно у пациентов с нарушением функции печени или почек.

Применение пропиленгликоля в дозе ≥ 1 мг/кг/день может вызывать серьезные нежелательные эффекты у новорожденных, тогда как дозы ≥ 50 мг/кг/день могут вызывать нежелательные эффекты у детей до 5 лет и их применение должно быть только с учетом обстоятельств в индивидуальном порядке.

Применение пропиленгликоля в дозах ≥ 50 мг/кг/день у беременных или кормящих женщинам следует рассматривать только в каждом конкретном случае (см. раздел 4.6).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования лекарственного взаимодействия проводились только с участием взрослых пациентов.

Одновременное применение темсиrolимуса и сунитиниба

Одновременное применение темсиrolимуса и сунитиниба приводило к развитию лимитирующей их дозы токсичности. Признаки дозолимитирующей токсичности (эритематозная макулопапулезная сыпь 3/4 степени, подагра или воспаление подкожной клетчатки, требовавшие госпитализации) наблюдались у 2 из 3 пациентов, включенных в первую когорту исследования 1 фазы, при применении темсиrolимуса в дозах 15 мг в неделю

внутривенно и сунитиниба в дозе 25 мг в сутки перорально (в дни 1–28 с последующим 2-недельным перерывом) (см. *раздел 4.4*).

НД РБ
8734 - 2018

Одновременное применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и/или блокаторов кальциевых каналов

Отмечалась повышенная частота развития ангионевротического отека (в том числе отсроченных реакций, возникавших спустя 2 месяца после начала лечения) у пациентов, получавших темсиролимус или другие ингибиторы mTOR-киназы одновременно с ингибиторами АПФ, такими как рамиприл, и/или с блокаторами кальциевых каналов, такими как амлодипин (см. *разделы 4.4 и 4.8*).

Лекарственные средства, индуцирующие метаболизм CYP3A

Совместное применение темсиролимуса с рифампицином, мощным индуктором изоферментов CYP3A4/5, существенно не влияло на максимальную концентрацию (C_{max}) и площадь под кривой зависимости концентрации темсиролимуса от времени (AUC) после его внутривенного введения, но уменьшало C_{max} сиролимуса на 65% и AUC на 56% по сравнению с монотерапией темсиролимусом. Таким образом, следует избегать одновременного применения лекарственных средств, которые потенциально индуцируют метаболизм изоферментов CYP3A4/5 (например, карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина, рифампицина и препаратов зверобоя продырявленного) (см. *раздел 4.4*).

Лекарственные средства, ингибирующие метаболизм CYP3A

Совместное применение темсиролимуса в дозе 5 мг с кетоконазолом, мощным ингибитором изофермента CYP3A4, существенно не влияло на C_{max} или AUC темсиролимуса; однако AUC сиролимуса увеличивалась примерно в 3,1 раза, а суммарная AUC (темсиролимус + сиролимус) повышалась примерно в 2,3 раза по сравнению с монотерапией темсиролимусом. Влияние на концентрацию несвязанного сиролимуса установлено не было, но предполагается, что оно будет превышать воздействие на концентрацию сиролимуса в цельной крови в связи с насыщаемым связыванием с эритроцитами. Эффект может быть более заметным при введении препарата в дозе 25 мг. Таким образом, средства, являющиеся мощными ингибиторами активности изофермента CYP3A4 (например, нелфинавир, ритонавир, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, нефазодон) увеличивают концентрации сиролимуса в крови. Следует избегать одновременного применения темсиролимуса с такими лекарственными средствами (см. *раздел 4.4*).

У пациентов, получающих темсиролимус в дозе 25 мг, следует с осторожностью назначать умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, дилтиазем, верапамил, кларитромицин, эритромицин, апрепитант, амиодарон), и следует избегать такого сочетания у пациентов, получающих темсиролимус в дозах, превышающих 25 мг.

Каннабидиол (ингибитор P-gr)

Имеются сообщения о повышении уровня других ингибиторов mTOR в крови при одновременном применении с каннабидиолом. Совместное применение каннабидиола с другим пероральным ингибитором mTOR в исследовании на здоровых добровольцах привело к увеличению воздействия ингибитора mTOR примерно в 2,5 раза как для C_{max} , так и для AUC из-за ингибирования оттока P-gr из кишечника каннабидиолом. Было показано, что темсиролимус является субстратом P-gr *in vitro*. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении каннабидиола и темсиролимуса, внимательно следить за

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

нежелательными реакциями и при необходимости корректировать дозу темсиролимуса (см. разделы 4.2 и 4.4).

НД РБ
8734 - 2018

Взаимодействие с лекарственными средствами, метаболизируемыми CYP2D6 и CYP3A4/5

У 23 здоровых человек концентрация дезипрамина (субстрат CYP2D6) не изменялась при одновременном применении темсиролимуса в дозе 25 мг. Влияние ингибирования изофермента CYP2D6 после однократного введения темсиролимуса в дозе 175 мг и 75 мг изучалось на 36 пациентах с ЛКМЗ, включая 4 пациентов с замедленным метаболизмом. Популяционный фармакокинетический анализ данных, полученных на небольшой выборке, не выявил клинически значимого влияния на AUC и C_{max} субстрата изофермента CYP2D6 дезипрамина. Не ожидается развития клинически значимых эффектов при одновременном применении темсиролимуса и лекарственных средств, метаболизируемых CYP2D6.

Влияние темсиролимуса в дозах 175 мг или 75 мг на субстраты изофермента CYP3A4/5 не изучалось. Однако исследования на микросомах печени человека *in vitro* с последующим физиологически обоснованным моделированием фармакокинетики показали, что концентрации темсиролимуса в крови, достигаемые после его введения в дозе 175 мг, скорее всего, могут приводить к существенному ингибированию CYP3A4/5 (см. раздел 5.2). Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении темсиролимуса в дозе 175 мг с другими лекарственными средствами, метаболизируемыми преимущественно CYP3A4/5 и имеющими узкий терапевтический индекс.

Взаимодействие с лекарственными средствами – субстратами Р-гликопротеина

В исследованиях *in vitro* темсиролимус ингибировал транспорт субстратов Р-гликопротеина (Р-рр), при этом ингибирующая концентрация IC_{50} составляла около 2 мкмоль. Изучение ингибирования Р-рр *in vivo* в клинических исследованиях лекарственного взаимодействия не проводилось, однако предварительные данные, полученные в ходе последнего исследования комбинированного приема леналидомида (в дозе 25 мг) и темсиролимуса (в дозе 20 мг) 1 фазы, подтверждают результаты, полученные *in vitro*, и свидетельствуют о повышенном риске развития нежелательных явлений. Таким образом, при назначении темсиролимуса в комбинации с лекарственными средствами, являющимися субстратами Р-рр (например, дигоксином, винкристином, колхицином, дабигатраном, леналидомидом и паклитакселом), необходимо тщательное наблюдение за состоянием пациентов на предмет выявления нежелательных явлений, обусловленных сочетанной терапией.

Амфифильные лекарственные средства

Несмотря на то, что доказательств существования риска развития фосфолипидоза у пациентов, получающих темсиролимус, получено не было, возможно, что совместное применение темсиролимуса с другими амфифильными лекарственными средствами (например, амиодароном или статинами) может повышать риск развития амфифильной токсичности в отношении легких.

4.6. Беременность, грудное вскармливание и фертильность

Женщины репродуктивного возраста / контрацепция у пациентов обоих полов

Ввиду отсутствия информации о риске, связанном с потенциальным воздействием препарата на ранних сроках беременности, женщинам репродуктивного возраста следует рекомендовать избегать наступления беременности во время лечения препаратом Торизел.

Во время лечения препаратом Торизел мужчинам-партнерам женщин репродуктивного возраста необходимо пользоваться приемлемыми с медицинской точки зрения средствами контрацепции.

Беременность

Адекватные данные по применению темсиролимуса у беременных женщин отсутствуют. Исследования, проведенные на животных, выявили наличие репродуктивной токсичности. В исследованиях репродуктивной токсичности, проводившихся на крысах и кроликах, темсиролимус вызывал развитие эмбрио/фетотоксичности, которая проявлялась в виде смерти и снижения массы тела плода (с задержкой ossификации скелета). У кроликов также наблюдалось тератогенное действие (омфалоцеле).

Потенциальный риск для человека неизвестен. Препарат Торизел не должен использоваться во время беременности, за исключением случаев, когда ожидаемая польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода.

Следует учитывать содержание этанола в препарате при назначении беременным женщинам (см. раздел 4.4).

Торизел содержит пропиленгликоль (см. раздел 4.4). Не было доказано, что пропиленгликоль оказывает токсическое воздействие на репродуктивную функцию или развитие у животных или людей, однако он может достигать плода. Назначение беременным женщинам пропиленгликоля в дозах ≥ 50 мг /кг/день следует рассматривать только в каждом конкретном случае.

Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяется ли темсиролимус в грудное молоко у человека. Выведение темсиролимуса с молоком не изучалось у животных. Однако сиролимус, основной метаболит темсиролимуса, выводится с молоком у лактирующих крыс. Учитывая потенциальный риск развития нежелательных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании, рекомендуется прекратить грудное вскармливание во время терапии темсиролимусом. Следует учитывать содержание этанола в препарате при назначении кормящим грудью женщинам (см. раздел 4.4).

Торизел содержит пропиленгликоль (см. раздел 4.4). Не было доказано, что пропиленгликоль оказывает токсическое воздействие на репродуктивную функцию или развитие у животных или людей, однако данное вещество выделяется в грудное молоко человека и может абсорбироваться перорально грудным младенцем. Назначение кормящим женщинам пропиленгликоля в дозах ≥ 50 мг /кг/день следует рассматривать только в каждом конкретном случае.

Фертильность

Получены данные о снижении фертильности и частично обратимом снижении количества сперматозоидов у животных.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Согласно имеющимся данным темсиролимус не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и обслуживать механическое оборудование.

У пациентов, получающих темсиролимус в высокой дозе 175 мг внутривенно по поводу ЛКМЗ, содержащееся в препарате количество этанола может ухудшить способность управлять транспортными средствами и обслуживать механическое оборудование (см. раздел 4.4).

4.8. Нежелательные реакции

Краткие сведения о профиле безопасности

Наиболее серьезные реакции, наблюдавшиеся при применении темсиролимуса в клинических исследованиях: реакции гиперчувствительности/инфузионные реакции (в том числе представляющие угрозу для жизни и в редких случаях с летальным исходом), гипергликемия/нарушение толерантности к глюкозе, инфекции, интерстициальная болезнь легких (пневмонит), гиперлипидемия, внутричерепное кровоизлияние, почечная недостаточность, перфорация кишечника, осложненное заживление ран, тромбоцитопения, нейтропения (включая фебрильную нейтропению) и эмболия легочной артерии.

Нежелательные реакции (всех степеней тяжести) наблюдавшиеся, как минимум у 20% пациентов в регистрационных исследованиях ПКР и ЛКМЗ, включали анемию, тошноту, сыпь (в том числе неутонченную, зудящую, макулопапулезную, пустулезную), снижение аппетита, отеки, общую слабость, утомляемость, тромбоцитопению, диарею, лихорадку, носовое кровотечение, воспаление слизистых оболочек, стоматит, рвоту, гипергликемию, гиперхолестеринемию, дисгевзию, зуд, кашель, инфекцию, пневмонию и диспноэ.

При комбинации темсиролимуса и интерферона альфа у некоторых пациентов наблюдалось развитие катаракты.

Результаты исследования 3 фазы показали, что у пациентов пожилого возраста повышена вероятность развития ряда нежелательных реакций, в том числе отека лица, пневмонии, плеврального выпота, чувства тревоги, депрессии, бессонницы, диспноэ, лейкопении, лимфопении, миалгии, артралгии, потери вкусовых ощущений, головокружения, инфекции верхних дыхательных путей, мукозита и ринита.

Серьезные нежелательные реакции, которые наблюдались в клинических исследованиях применения темсиролимуса в лечении распространенного ПКР, но не были зарегистрированы в клинических исследованиях применения темсиролимуса в лечении ЛКМЗ, включали: анафилаксию, замедленное заживление ран, почечную недостаточность с летальным исходом и тромбоэмболию легочной артерии.

Серьезные нежелательные явления, которые наблюдались в клинических исследованиях применения темсиролимуса в лечении ЛКМЗ, но не были зарегистрированы в клинических исследованиях применения темсиролимуса в лечении распространенного ПКР, включали: тромбоцитопению и нейтропению (включая фебрильную нейтропению).

Дополнительная информация, касающаяся серьезных нежелательных реакций, включая меры, которые необходимо предпринять при их возникновении, приведена в разделе 4.4.

8734 - 2018

Частота развития нежелательных реакций после введения темсиrolимуса в дозе 175 мг в неделю для лечения ЛКМЗ (например, инфекций или тромбоцитопении 3 и 4 степени) выше частоты развития нежелательных реакций после введения темсиrolимуса в дозе 75 мг в неделю или традиционной химиотерапии.

Список нежелательных реакций в виде таблицы

Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов с ПКР и ЛКМЗ в исследованиях 3 фазы, перечислены ниже в таблице 1 согласно классу систем органов, частоте возникновения и степени тяжести (в соответствии с общими критериями терминологии нежелательных явлений Национального института рака - NCI-CTCAE). Категории частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

В каждой группе, выделенной в зависимости от частоты возникновения, нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их степени тяжести.

Таблица 1. Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях ПКР (исследование 3066K1-304) и ЛКМЗ (исследование 3066K1-305)

Класс систем органов	Частота	Нежелательные реакции	Все степени тяжести n (%)	3 и 4 степень n (%)
Инфекции и инвазии	Очень часто	Бактериальные и вирусные инфекции (в том числе неуточненная инфекция, вирусная инфекция, воспаление подкожной клетчатки, herpes zoster, герпес слизистой оболочки полости рта, грипп, herpes simplex, глазная форма герпетической инфекции, герпетическая вирусная инфекция, бактериальная инфекция, бронхит*, абсцесс, инфекция раны, послеоперационное инфицирование раны)	91 (28,3)	18 (5,6)
		Пневмония ^a (включая интерстициальную пневмонию)	35 (10,9)	16 (5,0)
	Часто	Сепсис* (включая септический шок)	5 (1,6)	5 (1,6)
		Кандидоз (включая кандидоз слизистой оболочки полости рта и кандидоз перианальной области), а также грибковая инфекция / грибковые инфекции кожи	16 (5,0)	0 (0,0)
		Инфекция мочевыводящих путей (включая цистит)	29 (9,0)	6 (1,9)
		Инфекция верхних дыхательных путей	26 (8,1)	0 (0,0)
		Фарингит	6 (1,9)	0 (0,0)
		Синусит	10 (3,1)	0 (0,0)
		Ринит	7 (2,2)	0 (0,0)
		Фолликулит	4 (1,2)	0 (0,0)
		Ларингит	1 (0,3)	0 (0,0)
	Нечасто			

Класс систем органов	Частота	Нежелательные реакции	Все степени тяжести n (%)	3 и 4 степень n (%)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Нейтропения	46 (14,3)	30 (9,3)
		Тромбоцитопения**	97 (30,2)	56 (17,4)
		Анемия	132 (41,1)	48 (15)
	Часто	Лейкопения **	29 (9,0)	10 (3,1)
		Лимфопения	25 (7,8)	16 (5,0)
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Реакции гиперчувствительности / гиперчувствительность к лекарственному препарату	24 (7,5)	1 (0,3)
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Гипергликемия	63 (19,6)	31 (9,7)
		Гиперхолестеринемия	60 (18,7)	1 (0,3)
		Гипертриглицеридемия	56 (17,4)	8 (2,5)
		Снижение аппетита	107 (33,3)	9 (2,8)
		Гипокалиемия	44 (13,7)	13 (4,0)
	Часто	Сахарный диабет	10 (3,1)	2 (0,6)
		Дегидратация	17 (5,3)	8 (2,5)
		Гипокальциемия	21 (6,5)	5 (1,6)
		Гипофосфатемия	26 (8,1)	14 (4,4)
		Гиперлипидемия	4 (1,2)	0 (0,0)
Психические нарушения	Очень часто	Бессонница	45 (14,0)	1 (0,3)
	Часто	Депрессия	16 (5,0)	0 (0,0)
		Чувство тревоги	28 (8,7)	0 (0,0)
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Дисгевзия	55 (17,1)	0 (0,0)
		Головная боль	55 (17,1)	2 (0,6)
	Часто	Головокружение	30 (9,3)	1 (0,3)
		Парестезии	21 (6,5)	1 (0,3)
		Сонливость	8 (2,5)	1 (0,3)
		Агевзия	6 (1,9)	0 (0,0)
	Нечасто	Внутричерепное кровоизлияние	1 (0,3)	1 (0,3)
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Конъюнктивит (включая конъюнктивит, нарушение слезоотделения)	16 (5,0)	1 (0,3)
	Нечасто	Кровоизлияние в глаз***	3 (0,9)	0 (0,0)
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Экссудативный перикардит	3 (0,9)	1 (0,3)
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Венозная тромбоземболия (включая тромбоз глубоких вен, венозный тромбоз)	7 (2,2)	4 (1,2)
		Тромбофлебит	4 (1,2)	0 (0,0)
		Артериальная гипертензия	20 (6,2)	3 (0,9)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Диспноз ^a	79 (24,6)	27 (8,4)
		Носовое кровотечение**	69 (21,5)	1 (0,3)
		Кашель	93 (29,0)	3 (0,9)
	Часто	Интерстициальная болезнь легких ^{a,****}	16 (5,0)	6 (1,9)
		Экссудативный плеврит ^{a,b}	19 (5,9)	9 (2,8)
	Нечасто	Эмболия легочной артерии ^a	2 (0,6)	1 (0,3)
		Тошнота	109 (34,0)	5 (1,6)

Класс систем органов	Частота	Нежелательные реакции	Все степени тяжести n (%)	3 и 4 степень n (%)
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Диарея	109 (34,0)	16 (5,0)
		Стоматит	67 (20,9)	3 (0,9)
		Рвота	57 (17,8)	4 (1,2)
		Запор	56 (17,4)	0 (0,0)
		Боль в животе	56 (17,4)	10 (3,1)
	Часто	Кровотечение из желудочно-кишечного тракта (включая анальное, ректальное, геморроидальное кровотечение, кровотечение из губы, кровотечение в полости рта, кровотечение из десен)	16 (5,0)	4 (1,2)
		Гастрит**	7 (2,1)	2 (0,6)
		Дисфагия	13 (4,0)	0 (0,0)
		Вздутие живота	14 (4,4)	1 (0,3)
		Афтозный стоматит	15 (4,7)	1 (0,3)
		Боль в полости рта	9 (2,8)	1 (0,3)
		Гингивит	6 (1,9)	0 (0,0)
		Перфорация кишечника ^a / перфорация двенадцатиперстной кишки	2 (0,6)	1 (0,3)
	Нечасто			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Сыпь (включая сыпь, зудящая сыпь, макулопапулезная сыпь, сыпь, генерализованная сыпь, макулярная сыпь, папулезная сыпь)	138 (43,0)	16 (5,0)
		Зуд (включая генерализованный зуд)	69 (21,5)	4 (1,2)
		Сухость кожи	32 (10,0)	1 (0,3)
	Часто	Дерматит	6 (1,9)	0 (0,0)
		Эксофоллиативная сыпь	5 (1,6)	0 (0,0)
		Акне	15 (4,7)	0 (0,0)
		Нарушение со стороны ногтей	26 (8,1)	0 (0,0)
		Экхимозы***	5 (1,6)	0 (0,0)
		Петехии***	4 (1,2)	0 (0,0)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Артралгия	50 (15,6)	2 (0,6)
		Боль в спине	53 (16,5)	8 (2,5)
	Часто	Миалгия	19 (5,9)	0 (0,0)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Почечная недостаточность ^a	5 (1,6)	0 (0,0)
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Повышенная утомляемость	133 (41,4)	31 (9,7)
		Отек (включая генерализованный отек, отек лица, периферический отек, отек мошонки, отек гениталий)	122 (38,0)	11 (3,4)
		Астения ^a	67 (20,9)	16 (5,0)

Класс систем органов	Частота	Нежелательные реакции	Все степени тяжести n (%)	3 и 4 степень n (%)
Лабораторные и инструментальные данные		Воспаление слизистой оболочки	66 (20,6)	7 (2,2)
		Лихорадка	91 (28,3)	5 (1,6)
		Боль	36 (11,2)	7 (2,2)
		Озноб	32 (10,0)	1 (0,3)
		Боль в грудной клетке	32 (10,0)	1 (0,3)
	Нечасто	Замедленное заживление ран	2 (0,6)	0 (0,0)
	Очень часто	Повышение уровня креатинина в крови	35 (10,9)	4 (1,2)
	Часто	Повышение активности аспаратаминотрансферазы	27 (8,4)	5 (1,6)
		Повышение активности аланинаминотрансферазы	17 (5,3)	2 (0,6)

a: Один случай с летальным исходом.

b: Один случай экссудативного плеврита с летальным исходом был зарегистрирован в группе, получавшей препарат в низкой дозе (175/25 мг) в исследовании ЛКМЗ.

* Большинство реакций 3-й степени тяжести и выше по классификации NCI-CTC наблюдались в клинических исследованиях темсиrolимуса в лечении ЛКМЗ.

** Большинство реакций всех степеней тяжести по классификации NCI-CTC наблюдались в клинических исследованиях темсиrolимуса в лечении ЛКМЗ.

*** Все реакции 1-й и 2-й степени тяжести по классификации NCI-CTC наблюдались в клинических исследованиях темсиrolимуса в лечении ЛКМЗ.

**** Интерстициальная болезнь легких – общий термин для группы родственных предпочтительных терминов: интерстициальная болезнь легких (n = 6), пневмонит^a (n = 7), альвеолит (n = 1), аллергический альвеолит (n = 1), фиброз легких (n = 1) и эозинофильная пневмония (n = 0).

Нежелательные реакции, зарегистрированные в период пострегистрационного наблюдения, приведены в таблице 2 ниже.

Таблица 2. Нежелательные реакции, зарегистрированные в период пострегистрационного наблюдения

Класс системы органов	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Редко	Пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Нарушения со стороны иммунной системы	Неизвестно	Реакции по типу ангионевротического отека
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Неизвестно	Синдром Стивенса — Джонсона
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Неизвестно	Рабдомиолиз

Описание некоторых нежелательных реакций

Пострегистрационное применение препарата

У некоторых пациентов, получавших одновременно темсиrolимус и ингибиторы АПФ, были зарегистрированы случаи развития реакции по типу ангионевротического отека.

Были зарегистрированы случаи ПЦП, иногда с летальным исходом (см. раздел 4.4).

Дети

В исследовании 1/2 фазы 71 ребенку (59 в возрасте от 1 до 17 лет и 12 в возрасте от 18 до 21 года) вводился темсиролимус в дозах, варьировавших от 10 мг/м² до 150 мг/м² (см. раздел 5.1).

Наибольшее количество нежелательных реакций у пациентов детского возраста были гематологического характера (анемия, лейкопения, нейтропения и тромбоцитопения), метаболического характера (гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, гипергликемия, увеличение активности аспартатаминотрансферазы [АСТ] и аланинаминотрансферазы [АЛТ] в плазме крови), а также со стороны пищеварительной системы (мукозит, стоматит, тошнота и рвота).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях при приеме лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь 220037, г. Минск, Товарищеский пер. 2а УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29.

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by, <http://www.rceth.by>.

4.9. Передозировка

Специфические рекомендации при передозировке темсиролимуса отсутствуют. Несмотря на то, что многократное внутривенное введение темсиролимуса в дозе 220 мг/м² у пациентов с ПКР не сопровождалось развитием нежелательных реакций, двукратное введение препарата одному пациенту с ЛКМЗ в дозе 330 мг в неделю привело к развитию ректального кровотечения 3-й степени и диарее 2-й степени тяжести.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые средства. Ингибиторы протеинкиназ.
Код АТХ: L01EG01.

Механизм действия

Темсиролимус является селективным ингибитором фермента mTOR-киназы (mammalian Target of Rapamycin - мишени для рапамицина у млекопитающих). Темсиролимус связывается с внутриклеточным белком (FKBP-12), образуя комплекс белок-темсиролимус, который, в свою очередь, связываясь с mTOR-киназой, контролирующей деление клеток, и подавляет активность этого фермента. В высоких концентрациях (10–20 мкМ) *in vitro* темсиролимус может связываться с mTOR-киназой и ингибировать ее и в отсутствие внутриклеточного белка FKBP-12. При этом ответная реакция в виде ингибирования роста клеток носила двухфазный дозозависимый характер. Высокие концентрации препарата

8734 - 2018

приводили к полному ингибированию роста клеток *in vitro*, тогда как ингибирование роста клеток, опосредованное действием комплекса FKBP-12–темсиrolimus, приводило примерно к 50% снижению пролиферации клеток. Ингибирование активности фермента mTOR-киназы в наномолярных концентрациях приводит к задержке роста опухолевых клеток, подвергнутых лечению в G1 фазе, и прекращению роста в микромолярных концентрациях, в результате этого происходит селективное нарушение трансляции белков, регулирующих клеточный цикл, таких как циклины D-типа, c-мик и орнитин декарбоксилаза. При ингибировании mTOR-киназы блокируется ее способность к фосфорилированию и, таким образом, контролю над активностью протеиновых факторов трансляции (4E-BP1 и S6K, оба "подчиняются" mTOR-киназе в P13-киназном/АКТ 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 гипоксической среде и продуцировать ангиогенный фактор сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Таким образом, противоопухолевый эффект темсиrolimus можно также объяснить его способностью снижать уровни HIF и VEGF в опухоли или опухолевой среде, что приводит к торможению развития кровеносных сосудов.

Клиническая эффективность и безопасность препарата

Почечно-клеточный рак

Данные об эффективности и безопасности темсиrolimus в лечении ПКР были получены в ходе следующих двух рандомизированных исследований:

Клиническое исследование ПКР 1

Клиническое исследование ПКР 1 представляло собой многоцентровое, рандомизированное, открытое исследование 3-ей фазы с 3 группами пациентов с ПКР, ранее не получавших лечение и имеющих 3 или более из 6 определенных протоколом прогностических фактора риска (время с момента постановки диагноза ПКР до рандомизации не превышает 1 года, общее состояние по индексу Карновского – 60 или 70; уровень гемоглобина ниже нижней границы нормы; скорректированный уровень кальция превышает 10 мг/дл; активность лактатдегидрогеназы в >1,5 раза выше верхней границы нормы, а также наличие метастазов более чем в 1 органе). Основной конечной точкой в исследовании была общая выживаемость (OS). Дополнительные конечные точки включали выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS), частоту объективных ответов (ORR), частоту клинической эффективности, время до констатации неэффективности терапии (TTF) и выживаемость, скорректированную на качество жизни. Пациенты были стратифицированы по предшествующей нефрэктомии и географической области (3) и рандомизированы (1:1:1) для получения только IFN- α (n=207), только темсиrolimus (в дозе 25 мг 1 раз в неделю; n=209) или комбинации IFN- α и темсиrolimus (n=210).

В клиническом исследовании ПКР 1, темсиrolimus в дозе 25 мг продемонстрировал статистически значимое преимущество перед IFN- α по основной конечной точке OS во время 2-ого предварительного промежуточного анализа (n=446 явления, p=0,0078). В группе темсиrolimus наблюдалось удлинение медианы OS на 49% по сравнению с группой IFN- α . Темсиrolimus также продемонстрировал статистически значимое преимущество перед IFN- α по дополнительным конечным точкам PFS, TTF и частоте клинической эффективности.

8734 - 2018

Комбинация темсиrolимуса и IFN- α не продемонстрировала статистически значимого повышения общей выживаемости по сравнению с монотерапией IFN- α ни в ходе промежуточного анализа (медиана 8,4 месяца vs. 7,3 месяца; отношение рисков=0,96; $p=0,6965$), ни в ходе окончательного анализа (медиана 8,4 месяца vs. 7,3 месяца; отношение рисков=0,93; $p=0,4902$). Лечение комбинацией темсиrolимуса и IFN- α приводило к статистически значимому увеличению частоты развития определенных нежелательных реакций 3-4 степени (снижение массы тела, анемия, нейтропения, тромбоцитопения и воспаление слизистых оболочек) по сравнению с частотой развития нежелательных явлений, наблюдавшейся в группах, получавших только ИФН- α или темсиrolимус.

**Сводные данные по результатам изучения эффективности темсиrolимуса в
клиническом исследовании ПКР 1**

Параметр	Темсиrolимус n=209	IFN- α n=207	Значение p^a	Отношение рисков (95% ДИ) ^b
Предварительно запланированный промежуточный анализ				
Медиана общей выживаемости, месяцы (95% ДИ)	10,9 (8,6; 12,7)	7,3 (6,1; 8,8)	0,0078	0,73 (0,58; 0,92)
Окончательный анализ				
Медиана общей выживаемости, месяцы (95% ДИ)	10,9 (8,6; 12,7)	7,3 (6,1; 8,8)	0,0252	0,78 (0,63; 0,97)
Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания по независимой оценке, месяцы (95% ДИ)	5,6 (3,9; 7,2)	3,2 (2,2; 4,0)	0,0042	0,74 (0,60; 0,91)
Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания по оценке исследователя, месяцы (95% ДИ)	3,8 (3,6; 5,2)	1,9 (1,9; 2,2)	0,0028	0,74 (0,60; 0,90)
Частота общего ответа по независимой оценке %, (95% ДИ)	9,1 (5,2; 13,0)	5,3 (2,3; 8,4)	0,1361 ^c	НП

ДИ = доверительный интервал; НП = не применимо.

^a На основании логарифмического рангового критерия, стратифицированного по предшествующей нефрэктомии и географическому региону.

^b На основании модели пропорциональных рисков Кокса, стратифицированной по предшествующей нефрэктомии и географическому региону (только с 95% ДИ).

^c На основании критерия Кохрана-Мантеля-Гензеля, стратифицированного по предшествующей нефрэктомии и географическому региону.

В клиническом исследовании ПКР 1 31% пациентов, получавших темсиrolимус, были в возрасте 65 лет и старше. У пациентов младше 65 лет медиана общей выживаемости составила 12 месяцев (95% ДИ 9,9; 14,2) и отношение рисков 0,67 (95% ДИ 0,52; 0,87) по сравнению с группой, получавшей IFN- α . У пациентов в возрасте 65 лет и старше медиана общей выживаемости составила 8,6 месяцев (95% ДИ 6,4; 11,5) и отношение рисков 1,15 (95% ДИ 0,78; 1,68) по сравнению с группой, получавшей IFN- α .

Клиническое исследование ПКР 2

Клиническое исследование ПКР 2 представляло собой рандомизированное, двойное слепое, многоцентровое исследование с участием амбулаторных пациентов, проводившееся для оценки эффективности, безопасности и фармакокинетики трех уровней доз темсиrolимуса у пациентов с распространенным ПКР, ранее получавших лечение. Основной конечной точкой была ORR, помимо этого проводилась оценка OS. Сто одиннадцать (111) пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для получения темсиrolимуса в дозах 25, 75 или 250 мг внутривенно 1 раз в неделю. В группе, получавшей препарат в дозе 25 мг (n=36), у всех пациентов имелись метастазы; 4 пациента (11%) не подвергались ранее химио- или иммунотерапии; 17 пациентов (47%) ранее проходили один курс терапии, и 15 (42%) - ранее прошли 2 или более курса лечения ПКР. Двадцать семь пациентов (27, 75%) перенесли нефрэктомия. Общее состояние (PS) по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, сокращенно ECOG) двадцати четырех (24, 67%) пациентов соответствовало 1 баллу, а 12 (33%) пациентов PS ECOG = 0.

У пациентов, получавших еженедельно темсиrolимус в дозе 25 мг, OS составила 13,8 месяцев (95% ДИ: 9,0; 18,7 месяцев); ORR – 5,6% (95% ДИ: 0,7; 18,7%).

Лимфома из клеток мантийной зоны

Данные об эффективности и безопасности внутривенного введения темсиrolимуса в лечении рецидивирующей и/или рефрактерной ЛКМЗ были получены в ходе клинического исследования 3-ей фазы, описанного ниже.

Клиническое исследование ЛКМЗ

Клиническое исследование ЛКМЗ представляло собой контролируемое, рандомизированное, открытое, многоцентровое, сравнительное исследование с участием амбулаторных пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной ЛКМЗ. В данном исследовании проводилось сравнение двух различных режимов дозирования темсиrolимуса с терапией, выбор которой осуществлялся исследователем. К участию в исследовании допускались пациенты с рецидивирующей и/или рефрактерной ЛКМЗ (верифицированной путем гистологического исследования, иммунофенотипирования и оценки экспрессии циклина D1), получившие 2–7 линий терапии, которые включали прием антрациклинов, алкилирующих средств и ритуксимаба (а также могли включать трансплантацию гематопоэтических стволовых клеток). Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в группы, получавшие или темсиrolимус в дозе 175 мг внутривенно (еженедельно в течение трех последовательных недель) с последующим введением препарата в дозе 75 мг/нед (n=54) или темсиrolимус в дозе 175 мг внутривенно (еженедельно в течение трех последовательных недель) с последующим введением препарата в дозе 25 мг/нед (n=54) или монотерапию по выбору исследователя (в соответствии с протоколом; n=54). Варианты терапии на выбор исследователя включали: гемцитабин (внутривенно: 22 [41,5%]), флударабин (внутривенно: 12 [22,6%] или перорально: 2 [3,8%]), хлорамбуцил (перорально: 3 [5,7%]), кладрибин (внутривенно: 3 [5,7%]), этопозид (внутривенно: 3 [5,7%]), циклофосфамид (перорально: 2 [3,8%]), талидомид (перорально: 2 [3,8%]), винбластин (внутривенно: 2 [3,8%]), алемтузумаб (внутривенно: 1 [1,9%]) и леналидомид (перорально: 1 [1,9%]). Основной конечной точкой в исследовании являлась выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS), оценку которой проводили независимые специалисты по лучевой диагностике и онкологи. Дополнительные конечные точки включали общую выживаемость (OS) и частоту объективных ответов (ORR).

Результаты клинического исследования ЛКМЗ суммированы в приведенной далее таблице. У пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной ЛКМЗ темсиrolимус в дозе 175/75 мг

(темсиролимус в дозе 175 мг в неделю в течение 3 недель с последующим переходом на внутривенное введение препарата в дозе 75 мг в неделю) приводил к статистически значимому улучшению PFS по сравнению с терапией по выбору исследователя (отношение рисков=0,44; значение $p=0,0009$). Медиана PFS в группе, получавшей темсиролимус в дозе 175/75 мг (4,8 месяцев), была больше на 2,9 месяца по сравнению с терапией по выбору исследователя (1,9 месяца). Общая выживаемость (OS) была схожей.

Темсиролимус также ассоциировался со статистически значимым преимуществом по дополнительной конечной точке частоте объективных ответов (ORR) по сравнению с терапией по выбору исследователя. Оценка PFS и ORR проводилась слепым методом независимыми специалистами по лучевой диагностике с использованием критериев Международного семинара по вопросам стандартизации.

Сводные данные по эффективности темсиролимуса в клиническом исследовании ЛКМЗ

Параметр	Темсиролимус с 175/75 мг n=54	Терапия по выбору исследователя n=54	Значение p	Отношение рисков (95% ДИ) ^a
Медиана общей выживаемости без прогрессирования заболевания, месяцы (97,5% ДИ)	4,8 (3,1; 8,1)	1,9 (1,6; 2,5)	0,0009 ^c	0,44 (0,25; 0,78)
Частота объективного ответа ^b , % (95% ДИ)	22,2 (11,1; 33,3)	1,9 (0,0; 5,4)	0,0019 ^d	НП
Общая выживаемость, месяцы (95% ДИ)	12,8 (8,6; 22,3)	10,3 (5,8; 15,8)	0,2970 ^c	0,78 (0,49; 1,24)
Выживаемость в течение одного года, % (97,5% ДИ)	0,47 (0,31; 0,61)	0,46 (0,30; 0,60)		

^a По сравнению с терапией по выбору исследователя с использованием модели пропорциональных рисков Кокса.

^b По результатам независимого анализа данных рентгенологического исследования специалистом по лучевой диагностике и клинических данных – онкологом.

^c По сравнению с терапией по выбору исследователя с использованием логарифмического рангового критерия.

^d По сравнению с терапией по выбору исследователя с использованием точного критерия Фишера.

Сокращения: ДИ = доверительный интервал; НП = неприменимо.

Терапия темсиролимусом в дозе 175 мг (еженедельно в течение трех последовательных недель), с последующим введением в дозе 25 мг в неделю не приводила к статистически значимому увеличению PFS по сравнению с терапией по выбору исследователя (медиана 3,4 месяца vs. 1,9 месяцев; отношение рисков = 0,65; ДИ = 0,39; $p=0,0618$).

В клиническом исследовании ЛКМЗ различий в эффективности у пациентов в зависимости от возраста, пола, расовой принадлежности, географического региона или исходных характеристик заболевания выявлено не было.

Дети

В поисковом исследовании эффективности и безопасности 1/2 фазы 71 пациент (59 пациентов в возрасте от 1 до 17 лет и 12 пациентов в возрасте от 18 до 21 года) получал темсиролимус путем 60-минутной внутривенной инфузии один раз в неделю циклами по три недели. В 1 части исследования 14 пациентов в возрасте от 1 до 17 лет с распространенными

рецидивирующими/рефрактерными солидными опухолями получали темсиrolимус в дозах, варьирующих от 10 до 150 мг/м². В 2 части исследования 45 пациентов в возрасте от 1 до 17 лет с распространенной рецидивирующей / рефрактерной рабдомиосаркомой, нейробластомой или глиомой высокой степени злокачественности получали темсиrolимус один раз в неделю в дозе 75 мг/м². Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у детей, в целом были аналогичны реакциям, отмечавшимся у взрослых пациентов (см. раздел 4.8).

Было установлено, что темсиrolимус неэффективен у пациентов детского возраста с нейробластомой, рабдомиосаркомой или глиомой высокой степени злокачественности (n=52). У пациентов с нейробластомой частота объективного ответа составила 5,3% (95% ДИ: 0,1%; 26,0%). У пациентов с рабдомиосаркомой или глиомой высокой степени злокачественности ответа на проводимое лечение спустя 12 недель достигнуто не было. Ни одна из 3 когорт не соответствовала критериям перехода ко второй стадии двухстадийного дизайна Simon.

Европейское агентство по лекарственным препаратам (ЕМА) отказалось от права требования исполнения обязательства по предоставлению результатов исследований препарата Торизел во всех подгруппах пациентов детского возраста для лечения ЛКМЗ. Информация по применению препарата у детей приведена в разделе 4.2.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После однократного введения темсиrolимуса внутривенно в дозе 25 мг пациентам со злокачественными новообразованиями среднее значение максимальной концентрации темсиrolимуса (C_{max}) в цельной крови составляло 585 нг/мл, а среднее значение площади под кривой зависимости концентрации препарата от времени (AUC) – 1627 нг·час/мл (КВ = 26%). При применении темсиrolимуса в дозе 175 мг в неделю в течение 3 недель с последующим переходом на внутривенное введение темсиrolимуса в дозе 75 мг еженедельно, расчетная C_{max} в цельной крови в конце инфузии составляла 2457 нг/мл в течение первой недели и 2574 нг/мл в течение третьей недели.

Распределение

Темсиrolимус демонстрирует полиэкспоненциальное снижение концентрации в цельной крови и распределение, которое можно объяснить предпочтительным связыванием с белком FKBP-12 в клетках крови. Среднее значение (±стандартное отклонение, SD) константы диссоциации (K_d) связывания составляло 5,1±3,0 нг/мл, что отражает концентрацию, при которой происходит захват 50% участков связывания в клетках крови. Распределение темсиrolимуса зависит от дозы со средним (10-й, 90-й процентиля) максимальным специфическим связыванием в клетках крови 1,4 мг (от 0,47 до 2,5 мг) препарата. После однократного внутривенного введения темсиrolимуса в дозе 25 мг среднее значение объема распределения в равновесном состоянии в цельной крови у пациентов с почечно-клеточным раком составило 172 л.

Метаболизм

Сиролимус, метаболит темсиrolимуса с аналогичной эффективностью, является основным метаболитом у человека после внутривенного введения препарата. В ходе исследований метаболизма темсиrolимуса *in vitro* кроме сиролимуса было выявлено наличие секо-темсиrolимуса и секо-сиролимуса; дополнительными путями метаболизма были

гидроксирование, восстановление и деметилирование. После однократного внутривенного введения темсиролимуса в дозе 25 мг пациентам со злокачественными новообразованиями AUC сиролимуса в 2,7 раза превышала AUC темсиролимуса, главным образом, по причине более длительного периода полувыведения сиролимуса.

Выведение

После однократного внутривенного введения темсиролимуса в дозе 25 мг среднее значение системного клиренса темсиролимуса ($\pm$ стандартное отклонение, SD) составило $11,4 \pm 2,4$ л/ч. Средние значения периода полувыведения темсиролимуса и сиролимуса составляли 17,7 и 73,3 часа, соответственно. После введения темсиролимуса, меченного [14 C], основная часть препарата выводилась с калом (78%), при этом выведение почками активного вещества и метаболитов составило 4,6% от введенной дозы. Сульфатные и глюкуронидные конъюгаты не обнаруживались в образцах кала пациентов, что указывает на то, что сульфатирование и глюкуронидация не задействованы в выведении темсиролимуса. Таким образом, ожидается, что ингибиторы указанных путей метаболизма не будут оказывать влияние на скорость выведения данного вещества.

Спрогнозированные в рамках модели значения клиренса темсиролимуса из плазмы крови после его введения в дозе 175 мг в течение 3 недель с последующим введением препарата в дозе 75 мг в течение 3 недель указывают на то, что минимальные концентрации темсиролимуса и его метаболита сиролимуса составляют примерно 1,2 нг/мл и 10,7 нг/мл, соответственно.

Исследования *in vitro* продемонстрировали, что темсиролимус и сиролимус являются субстратами Р-гликопротеина (Р-gp).

Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики

Ингибирование изоформ цитохрома CYP

В исследованиях на микросомах печени человека *in vitro* темсиролимус ингибировал каталитическую активность CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C9 и CYP2C8, при этом величина K_i составляла 3,1, 1,5, 14 и 27 мкМ, соответственно.

IC_{50} для ингибирования CYP2B6 и CYP2E1 темсиролимусом составляла 48 и 100 мкМ, соответственно. Учитывая среднюю концентрацию темсиролимуса в крови C_{max} 2,6 мкМ после введения препарата пациентам с ЛКМЗ в дозе 175 мг, у пациентов, получающих темсиролимус в дозе 175 мг, существует вероятность взаимодействия с одновременно применяемыми препаратами, которые являются субстратами CYP3A4/5 (см. раздел 4.5). Физиологически обоснованное моделирование фармакокинетики показало, что после 4 недель терапии темсиролимусом AUC мидазолама может увеличиваться в 3-4 раза и C_{max} приблизительно в 1,5 раза в случаях, когда прием мидазолама осуществлен в течение нескольких часов после начала инфузии темсиролимуса. Однако маловероятно, что темсиролимус в концентрациях, достигаемых после внутривенного введения в крови, будет ингибировать метаболический клиренс одновременно применяемых препаратов, являющихся субстратами CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 или CYP2E1.

Особые категории пациентов

Нарушения функции печени

Следует с осторожностью проводить лечение темсиrolимусом пациентов с нарушением функции печени.

Темсиrolимус выводится преимущественно с участием печени.

Фармакокинетику темсиrolимуса и сиролимуса изучали в ходе открытого исследования с повышением доз с участием 110 пациентов с распространенными злокачественными опухолями и нормальной или нарушенной функцией печени. У 7 пациентов с тяжелым нарушением функции печени (группа D согласно критериям Рабочей группы по оценке функциональной недостаточности органов Национального института рака США (ODWG)), получавших темсиrolимус в дозе 10 мг, среднее значение AUC темсиrolимуса приблизительно в 1,7 раза превышало таковое у 7 пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (группа B согласно критериям ODWG). У пациентов с тяжелым нарушением функции печени рекомендуется снижать дозу темсиrolимуса до 10 мг для получения суммарной экспозиции темсиrolимуса и сиролимуса в крови (среднее значение AUC_{sum} приблизительно 6580 нг·ч/мл; n=7), которая примерно соответствует таковой после введения препарата в дозе 25 мг (среднее значение AUC_{sum} приблизительно 6510 нг·ч/мл; n=6) у пациентов с нормальной функцией печени (см. разделы 4.2 и 4.4).

Значение AUC_{sum} темсиrolимуса и сиролимуса на 8 день у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести, получавших темсиrolимус в дозе 25 мг, соответствовали этому показателю у пациентов с нормальной функцией печени, получавших препарат в дозе 75 мг (среднее значение AUC_{sum} при нарушении легкой степени тяжести: приблизительно 9770 нг·ч/мл, n=13; при нарушении средней степени тяжести: приблизительно 12380 нг·ч/мл, n=6; при нормальной функции приблизительно 10580 нг·ч/мл, n=4).

Пол, масса тела, расовая принадлежность и возраст

Пол пациента не оказывает существенного влияния на фармакокинетику темсиrolимуса и сиролимуса. Существенных различий в экспозиции препарата при сравнении данных, полученных у пациентов европеоидной расы, с данными, полученными у пациентов монголоидной или негроидной расы, выявлено не было.

Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа повышение массы тела (38,6-158,9 кг) приводило к двукратному изменению минимальной концентрации сиролимуса в цельной крови.

Данные по фармакокинетики темсиrolимуса и сиролимуса получены у пациентов в возрасте до 79 лет. Показано, что возраст существенно не влияет на фармакокинетику темсиrolимуса и сиролимуса.

Дети

У пациентов детского возраста клиренс темсиrolимуса был ниже, а экспозиция (AUC) — выше, чем у взрослых. И наоборот, экспозиция сиролимуса у детей пропорционально снижалась таким образом, что сумма их значений AUC (AUC_{sum}) темсиrolимуса и сиролимуса была сопоставима с таковой у взрослых.

5.3. Данные доклинической безопасности

Нежелательные реакции, которые не наблюдались в клинических исследованиях, но отмечались у животных при уровнях воздействия, аналогичных клиническим или даже более низких, которые могут быть важны при клиническом применении: вакуолизация клеток панкреатических островков (крысы), дегенерация семенных канальцев (мыши, крысы и обезьяны), лимфоидная атрофия (мыши, крысы и обезьяны), воспаление со смешанной клеточной инфильтрацией в толстой/слепой кишке (обезьяны) и фосфолипидоз легких (крысы).

Диарея и воспаление со смешанной клеточной инфильтрацией в толстой/слепой кишке наблюдались у обезьян и были связаны с воспалительным ответом, который мог быть результатом нарушения нормальной флоры кишечника.

Общие воспалительные ответы, на которые указывали увеличение выработки фибриногена и количества нейтрофилов и (или) изменения сывороточных белков, наблюдались у мышей, крыс и обезьян, хотя в некоторых случаях эти клинические патологические изменения были отнесены на счет воспаления кожи или кишечника, как указано выше. Для некоторых животных отсутствовали особые клинические наблюдения или гистологические изменения, свидетельствующие о воспалении.

Темсиролимус не оказывал генотоксического действия в ряде анализов *in vitro* (испытания на обратные мутации у бактерий *Salmonella typhimurium* и *Escherichia coli*, а также не вызывал прямые мутации в клетках лимфомы мышей и хромосомные aberrации в клетках яичника китайского хомячка) и *in vivo* (микроядерный тест у мышей).

Исследования канцерогенности темсиролимуса не проводились, однако сиролимус — основной метаболит темсиролимуса у человека — оказывал канцерогенное действие на мышей и крыс. В проведенных на мышах и/или крысах исследованиях канцерогенности отмечены следующие эффекты: гранулоцитарная лейкемия, лимфома, гепатоцеллюлярная аденома и карцинома, а также аденома яичек.

У мышей, крыс и обезьян наблюдалось снижение массы яичек и (или) наличие очагов поражения при гистологическом исследовании (например, атрофия канальцев и гигантоциты в канальцах). У крыс эти изменения сопровождались снижением массы вспомогательных половых органов (придатков яичек, предстательной железы, семенных пузырьков). В исследованиях токсического воздействия на репродуктивную функцию животных сообщалось о снижении фертильности и частично обратимом снижении количества сперматозоидов у самцов крыс. Концентрации в крови у животных были ниже наблюдаемых у человека после введения клинических доз темсиролимуса.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Концентрат:

альфа-токоферол (E307),
этанол безводный (E1510),
лимонная кислота безводная (E330),
пропиленгликоль (E1520).

Растворитель:

полисорбат 80 (E433),
макрогол 400 (E1521),
этанол безводный (E1510).

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением указанных в разделе 6.6

Концентрат препарата Торизел, 30 мг, запрещается добавлять непосредственно в водные растворы для инфузии. Прямое добавление концентрата препарата Торизел, 30 мг, в водный раствор приведет к осаждению лекарственного препарата.

Концентрат препарата Торизел, 30 мг, необходимо всегда разводить в 1,8 мл прилагаемого растворителя перед тем как добавить его в раствор для инфузии. Полученную смесь концентрат-растворитель можно вводить только в 0,9% растворе натрия хлорида для инъекций (9 мг/мл).

Полисорбат 80, содержащийся в разведенном препарате Торизел, может повышать скорость выделения ди-(2-этилгексил)фталата (ДЭГФ) из поливинилхлорида (ПВХ). Эту несовместимость следует учитывать при приготовлении и введении препарата Торизел. Важно неукоснительно следовать рекомендациям, приведенным в разделах 4.2 и 6.6.

Для введения препаратов, содержащих полисорбат 80, не следует использовать, пакеты для инфузии и медицинское оборудование из ПВХ, поскольку полисорбат 80 вызывает выделение ДЭГФ из ПВХ.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Концентрат для приготовления раствора для инфузий: 4 года.
Растворитель: 5 лет

После разведения препарата Торизел, концентрат с помощью 1,8 мл прилагаемого растворителя: в течение 24 часов при условии хранения при температуре не выше 25°C в защищенном от света месте.

После разведения смеси концентрат-растворитель 0,9% раствором натрия хлорида (9 мг/мл) для инъекций: в течение 6 часов при условии хранения при температуре не выше 25 °C в защищенном от света месте.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8°C.
Не замораживать.

Для защиты от воздействия света хранить флаконы в оригинальной картонной коробке.

Условия хранения разведенного лекарственного препарата:

После разведения препарата Торизел, концентрат с помощью 1,8 мл прилагаемого растворителя: в течение 24 часов при условии хранения при температуре не выше 25°C в защищенном от света месте.

После разведения смеси концентрат-растворитель 0,9% раствором натрия хлорида (9 мг/мл) для инъекций: в течение 6 часов при условии хранения при температуре не выше 25 °C в защищенном от света месте.

6.5. Характер и содержимое первичной упаковки

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 30 мг/1,2мл

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

Растворитель

По 2,2 мл растворителя во флаконах 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.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Во время работы с препаратом Торизел

Разведенный препарат содержит полисорбат 80, поэтому следует использовать подходящие системы для введения препарата (см. разделы 2 и 6.2).

Пакеты/контейнеры, контактирующие с препаратом Торизел, должны быть изготовлены из стекла, полиолефина или полиэтилена.

Перед применением препарата Торизел необходимо провести визуальный осмотр концентрата и растворителя на предмет наличия в них механических включений и изменения цвета.

Не используйте препарат при выявлении механических включений или изменении цвета. Используйте новый флакон.

Разведение

Концентрат для приготовления раствора для инфузий необходимо развести в прилагаемом растворителе до введения в раствор натрия хлорида 9 мг/мл (0.9%) для инъекций.

Примечание: при лечении ЛКМЗ потребуется использовать несколько флаконов препарата для введения доз, превышающих 25 мг. Каждый флакон препарата Торизел необходимо разводить согласно приведенным ниже инструкциям. Необходимое количество смеси концентрат-растворитель из каждого флакона нужно соединить в одном шприце и затем

быстро ввести эту смесь в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций (9 мг/мл) (см. раздел 4.2).

Необходимо провести визуальный осмотр смеси концентрат-растворитель на предмет наличия в них механических включений и изменения цвета.

Не используйте препарат при выявлении механических включений или изменении цвета.

При приготовлении раствора для инфузии необходимо следовать описанной далее двухэтапной схеме, соблюдая правила асептики и требования местных стандартов по обращению с цитотоксическими / цитостатическими лекарственными препаратами:

ЭТАП 1: РАЗВЕДЕНИЕ КОНЦЕНТРАТА ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА ДЛЯ ИНФУЗИЙ ПРИЛАГАЕМЫМ РАСТВОРИТЕЛЕМ

- Извлекают 1,8 мл растворителя.
- 1,8 мл растворителя вводят во флакон с концентратом препарата Торизел 30 мг.
- Тщательно перемешивают растворитель и концентрат, переворачивая флакон. Необходимо позволить отстояться раствору до исчезновения пузырьков воздуха. Раствор должен быть прозрачным или слегка мутным, от светло-желтого до желтого цвета и практически не должен содержать видимых включений.

Каждый флакон концентрата препарата Торизел содержит 30 мг темсиролимуса. При разведении 1,2 мл концентрата с помощью 1,8 мл растворителя, общий объем составляет 3,0 мл, а концентрация темсиролимуса - 10 мг/мл. Смесь концентрат-растворитель стабильна при температуре ниже 25°C в течение 24 часов.

ЭТАП 2: ВВЕДЕНИЕ СМЕСИ КОНЦЕНТРАТ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА ДЛЯ ИНФУЗИЙ-РАСТВОРИТЕЛЬ В РАСТВОР НАТРИЯ ХЛОРИДА 9 МГ/МЛ (0,9%) ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

- Отбирают требуемое количество смеси концентрат-растворитель (содержащей темсиролимус в концентрации 10 мг/мл) из флакона; например, 2,5 мл для введения темсиролимуса в дозе 25.
- Быстро прибавляют отобранный объем к 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций (9 мг/мл) для обеспечения надлежащего перемешивания.

Полученную смесь следует перемешать, переворачивая пакет для инфузий или флакон, избегая чрезмерного встряхивания, так как это может вызвать образование пузырьков.

После окончательного разведения перед введением препарата пакет для инфузий или флакон следует осмотреть на отсутствие видимых включений и изменения цвета. Смесь препарата Торизел с 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций (9 мг/мл) должна храниться в месте, защищенном от попадания прямых солнечных лучей и чрезмерного искусственного света.

При применении препарата по показанию ЛКМЗ потребуется развести несколько флаконов препарата для введения дозы выше 25 мг.

Введение препарата

- Окончательно разведенный раствор необходимо использовать в течение шести часов с момента добавления препарата Торизел в 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций (9 мг/мл).
- Торизел вводят 1 раз в неделю внутривенно капельно в течение 30–60 минут. Предпочтительно использование инфузионного насоса для обеспечения точного поступления лекарственного препарата.
- Следует использовать подходящие системы для введения препарата во избежание потери лекарственного препарата и для снижения скорости выделения ДЭГФ. Система для введения препарата должна состоять из трубок, изготовленных из не содержащих ДЭГФ и ПВХ материалов, с подходящим фильтром. Рекомендуется использовать встроенный мембранный фильтр с размером пор не более 5 мкм для предотвращения попадания частиц большего размера. Если система для введения не имеет встроенного фильтра, фильтр следует установить на выходе (концевой фильтр) до точки попадания препарата в вену пациента. Для этого могут использоваться различные концевые фильтры с размером пор от 0,2 до 5 мкм. Использование одновременно и встроенного и концевого фильтра не рекомендуется (см. разделы 2 и 6.2).
- Разведенный препарат Торизел содержит полисорбат 80, в связи с этим следует использовать подходящие системы для введения препарата (см. разделы 2 и 6.2). Этот факт необходимо учитывать при приготовлении раствора для инфузии и введении препарата Торизел. Важно неукоснительно следовать рекомендациям, приведенным в разделе 4.2.

Утилизация

Неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с требованиями местного законодательства.

6.7. Условия отпуска

Отпуск из аптек по рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Держатель регистрационного удостоверения: Пфайзер ИНК, США/ Pfizer Inc. USA

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

“Pfizer Export B.V.” в Республике Беларусь: г. Минск, пр-т Дзержинского 8-403, телефон 375-17-309-38-00, факс 375-17-309-38-19

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

17.10.2024

Общая характеристика лекарственного препарата Торизел доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства-члена Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» по ссылке <http://www.rceth.by/>.

SmPC EU v 94.0 dated 20.06.2022