

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1 NÁZOV LIEKU

Torisel 30 mg koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka koncentráту na infúzny roztok obsahuje 30 mg temsirolimu.

Po prvom zriedení koncentráту s 1,8 ml rozpúšťadla je koncentrácia temsirolimu 10 mg/ml (pozri časť 4.2).

Pomocné látky so známym účinkom

Etanol

- 1 injekčná liekovka koncentráту obsahuje 474 mg bezvodého etanolu, čo zodpovedá 394,6 mg/ml (39,46 % m/V).
- 1,8 ml pridaného rozpúšťadla obsahuje 358 mg bezvodého etanolu, čo zodpovedá 199,1 mg/ml (19,91 % m/V).

Propylénglykol

- 1 injekčná liekovka koncentráту obsahuje 604 mg propylénglykolu, čo zodpovedá 503,3 mg/ml (50,33 % m/V).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

Koncentrát je číry, bezfarebný až bledožltý roztok bez viditeľných častíc.

Rozpúšťadlo je číry až jemne zakalený, bledožltý až žltý roztok bez viditeľných častíc.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karcinóm obličkových buniek

Torisel je indikovaný ako liečba prvej voľby u dospelých pacientov s pokročilým karcinómom obličkových buniek (RCC), ktorí majú aspoň 3 zo šiestich prognosticky rizikových faktorov (pozri časť 5.1).

Lymfóm plášťových buniek

Torisel je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim a/alebo refraktérnym lymfómom plášťových buniek (MCL) (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tento liek sa musí podávať pod dozorom lekára skúseného v používaní protinádorových liekov.

Dávkovanie

Pacientom sa má intravenózne podať 25 mg – 50 mg difenhydramínu (alebo podobného antihistaminika) asi 30 minút pred podaním každej dávky temsirolimu (pozri časť 4.4).

Liečba Toriselom má pokračovať pokiaľ klinicky trvá priaznivý účinok liečby alebo kým sa neobjavia neakceptovateľné toxické účinky.

Karcinóm obličkových buniek

Odporúčaná dávka temsirolimu pri liečbe pokročilého RCC je 25 mg podaná intravenóznou infúziou po dobu 30 až 60 minút raz týždenne.

Liečba podozrení na nežiaduce reakcie si môže vyžadovať dočasné pozastavenie a/alebo zníženie dávky temsirolimu. Ak nežiaduca reakcia nie je zvládnuteľná napriek predĺženým intervalom medzi dávkami, potom sa dávka temsirolimu môže znižovať o 5 mg/týždeň.

Lymfóm z plášťových buniek

Odporúčaná dávkovacia schéma temsirolimu pri liečbe MCL je 175 mg podaných intravenózne v 30- až 60-minútovej infúzii raz týždenne počas troch týždňov nasledovaných 75 mg podanými intravenózne v 30- až 60-minútovej infúzii raz týždenne. Počiatočná dávka 175 mg bola spojená s významnou incidenciou nežiaducich účinkov a potrebným znížením dávky/predĺžením intervalu medzi dávkami u väčšiny pacientov. Prínos počiatočnej dávky 175 mg na celkovej účinnosti v súčasnosti nie je známy.

Liečba podozrení na nežiaduce reakcie si môže vyžadovať dočasné pozastavenie a/alebo zníženie dávky temsirolimu podľa pokynov v nasledujúcich tabuľkách. Ak nežiaduca reakcia nie je zvládnuteľná napriek predĺženým intervalom medzi dávkami a/alebo optimálnou liečbou, potom sa má dávka temsirolimu znížiť podľa nižšie uvedenej tabuľky zníženia dávky.

Úrovne zníženia dávky

Úroveň zníženia dávky	Počiatočná dávka 175 mg	Pokračujúca dávka^a 75 mg
-1	75 mg	50 mg
-2	50 mg	25 mg

^a V MCL klinickej skúške boli povolené až dve zníženia dávky na jedného pacienta.

Úpravy dávky temsirolimu na základe týždenných hodnôt APN a krvných doštičiek

APN	Doštičky	Dávka temsirolimu
$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$	100 % plánovanej dávky
$< 1,0 \times 10^9/l$	$< 50 \times 10^9/l$	Udržať predchádzajúcu dávku ^a

^a Po obnovení APN na $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ($1\,000$ buniek/ mm^3) a krvných doštičiek na $\geq 50 \times 10^9/l$ ($50\,000$ buniek/ mm^3), dávky sa majú prispôbiť najbližšej nižšej dávke podľa vyššie uvedenej tabuľky. Pokiaľ u pacienta nie je možné zachovať APN $> 1,0 \times 10^9/l$ a krvných doštičiek na $> 50 \times 10^9/l$ na novej úrovni zníženia dávky, potom sa má podať ďalšia nižšia dávka hneď ako sa počet buniek obnoví.

Skratka: APN = absolútny počet neutrofilov.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov nie sú potrebné žiadne špecifické úpravy dávky.

Porucha funkcie obličiek

Neodporúča sa upraviť dávku u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Temsirolimus sa má používať s obozretnosťou u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Temsirolimus sa má používať s obozretnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.4).

Neodporúča sa úprava dávky u pacientov s pokročilým RCC a miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Pre pacientov s RCC a závažnou poruchou funkcie pečene, ktorí majú vstupnú hladinu trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$ je odporúčaná dávka 10 mg intravenózne raz za týždeň podávaná infúziou po dobu 30 až 60 minút (pozri časť 5.2).

Neodporúča sa úprava dávky u pacientov s MCL a miernou poruchou funkcie pečene. Temsirolimus sa nemá podať pacientom s MCL a stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Nie je relevantné použitie temsirolimu v pediatrickej populácii pre indikácie RCC a MCL.

Temsirolimus sa nemá používať v pediatrickej populácii na liečbu neuroblastómu, rabdomyosarkómu alebo gliómu vysokého stupňa malignity kvôli obavám týkajúcich sa účinnosti na základe dostupných údajov (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Torisel je určený len na intravenózne použitie. Nariedený roztok sa musí podávať intravenóznou infúziou.

Koncentrát v injekčnej liekovke sa najprv musí nariediť s 1,8 ml pridaného rozpúšťadla, aby sa dosiahla koncentrácia temsirolimu 10 mg/ml. Musí sa naliať požadované množstvo zmesi temsirolimu a rozpúšťadla (10 mg/ml) a následne rýchlo injektovať do injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %).

Pokyny na riedenie a prípravu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na temsirolimus, metabolity temsirolimu (vrátane sirolimu), polysorbát 80 alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Užívanie temsirolimu u pacientov s MCL so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Incidencia a závažnosť nežiaducich účinkov je závislá od dávky. Pacienti dostávajúci počiatočnú dávku 175 mg týždenne na liečbu MCL musia byť starostlivo sledovaní, aby sa mohlo rozhodnúť o znížení dávky/predĺžení intervalu medzi dávkami.

Pediatrická populácia

Temsirolimus sa neodporúča používať v pediatrickej populácii (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.1).

Starší pacienti

Na základe výsledkov štúdie fázy 3 RCC môže byť u starších pacientov (≥ 65 rokov) vyššia

pravdepodobnosť výskytu určitých nežiaducich reakcií vrátane edému, hnačky a pneumónie. Na základe výsledkov štúdie fázy 3 MCL môže byť u starších pacientov (≥ 65 rokov) vyššia pravdepodobnosť výskytu určitých nežiaducich reakcií vrátane pleurálneho výpotku, úzkosti, depresie, nespavosti, dyspnoe, leukopénie, lymfopénie, bolesti svalov, bolesti kĺbov, straty chuti, závratov, infekcie horných dýchacích ciest, zápalu slizníc a rinitídy.

Porucha funkcie obličiek/zlyhanie obličiek

Eliminácia temsirolimu obličkami je zanedbateľná, štúdie u pacientov s rôznou poruchou funkcie obličiek sa nevykonali (pozri časti 4.2 a 5.2). Temsirolimus sa nesledoval u pacientov podstupujúcich hemodialýzu.

Zlyhanie obličiek (vrátane fatálnych dôsledkov) sa pozorovalo u pacientov užívajúcich temsirolimus pre pokročilý RCC a/alebo s pre-existujúcou renálnou insuficienciou (pozri časť 4.8).

Porucha funkcie pečene

Pri liečbe pacientov s poruchou funkcie pečene je potrebná opatrnosť.

Temsirolimus je eliminovaný predovšetkým pečeňou. V otvorenej (open-label) štúdií fázy 1 so zvyšujúcimi sa dávkami lieku na 110 subjektoch s pokročilými malignitami a s normálnou alebo zníženou funkciou pečene, bola u pacientov so zvyšujúci hladinami aspartátaminotransferázy (AST) alebo bilirubínu zistená zvýšená koncentrácia temsirolimu a jeho metabolitu sirolimu. Pred začiatkom liečby a následne v pravidelných intervaloch sa odporúča vyšetrenie hladín AST a bilirubínu.

U pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene sa pozoroval zvýšený výskyt fatálnych udalostí. Fatálne príhody zahŕňali aj tie, ktoré boli spôsobené progresiou ochorenia, avšak kauzálna súvislosť sa nedá vylúčiť.

Na základe štúdie fázy 1 sa úprava dávky temsirolimu neodporúča u pacientov s RCC s východiskovou hladinou trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$ a miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín je najviac trikrát vyšší ako horná hranica normálu [HHN] s akoukoľvek abnormalitou AST alebo definované ako trieda A alebo B podľa Childovho-Pughovho skóre). Pre pacientov s RCC a závažnou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín je viac ako trikrát vyšší než HHN s akoukoľvek abnormalitou AST alebo definované ako trieda C podľa Childovho-Pughovho skóre), ktorí majú východiskovú hladinu trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$ sa odporúča dávka 10 mg intravenózne raz týždenne podaná infúziou po dobu 30 až 60 minút (pozri časť 4.2).

Intracerebrálne krvácanie

Pacienti s nádormi centrálnej nervovej sústavy (CNS) (primárne CNS nádory alebo metastázy) a/alebo na antikoagulačnej liečbe môžu mať počas liečby temsirolimom vyššie riziko intracerebrálneho krvácania (vrátane fatálnych dôsledkov).

Trombocytopénia, neutropénia a anémia

Trombocytopénie a/alebo neutropénie 3. a 4. stupňa sa pozorovali v MCL klinickom skúšaní (pozri časť 4.8). Pacienti na temsirolime, ktorým sa vyvinie trombocytopénia môžu byť vo zvýšenom riziku krvácania vrátane krvácania z nosa (pozri časť 4.8). Pacienti na temsirolime s počiatočnou neutropéniou môžu byť v riziku vzniku febrilnej neutropénie. Pri RCC a MCL boli hlásené prípady anémie (pozri časť 4.8). Pred začiatkom liečby temsirolimom a následne v pravidelných intervaloch sa odporúča sledovanie kompletného krvného obrazu.

Infekcie

Pacienti môžu byť imunosuprimovaní a má sa u nich starostlivo sledovať výskyt infekcií vrátane

oportúnných infekcií. U pacientov dostávajúcich 175 mg týždenne na liečbu MCL bol výskyt infekcií (vrátane infekcií stupňa 3 a 4) výrazne zvýšený v porovnaní s nižšími dávkami a v porovnaní so zaužívanou chemoterapiou. Boli hlásené prípady pneumónie vyvolanej mikroorganizmom *Pneumocystis jiroveci* (PJP), niektoré z nich s fatálnymi dôsledkami u pacientov, ktorí užívali temsirolimus, pričom mnohí z nich užívali aj kortikosteroidy alebo iné imunosupresívne látky. Profylaxiu pneumónie PJP možno zvážiť u pacientov, u ktorých je potrebné súbežné užívanie kortikosteroidov alebo iných imunosupresívnych látok na základe súčasných štandardov starostlivosti.

Katarakta

Katarakta sa pozorovala u niektorých pacientov, ktorým bola podaná kombinácia temsirolimu a interferónu- α (IFN- α).

Hypersenzitivita/infúzne reakcie

Hypersenzitívne/infúzne reakcie (vrátane niektorých život ohrozujúcich a zriedkavo fatálnych reakcií) zahŕňajúce aj návaly tepla, bolesť na hrudníku, dyspnoe, hypotenziu, apnoe, stratu vedomia, precitlivosť a anafylaxiu boli spojené s podaním temsirolimu (pozri časť 4.8). Tieto reakcie sa môžu objaviť veľmi skoro počas prvej infúzie, ale môžu sa objaviť aj pri následných infúziách. Pacientov treba na začiatku podávania infúzie monitorovať a mať k dispozícii adekvátne opatrenia. U všetkých pacientov so závažnými infúznymi reakciami sa má infúzia temsirolimu prerušiť a poskytnúť adekvátna liečba. Je potrebné zhodnotiť prínos a riziko pred pokračovaním liečby temsirolimom u pacientov so závažnými alebo život ohrozujúcimi reakciami.

Ak sa u pacienta rozvinie hypersenzitívna reakcia počas infúzie temsirolimu napriek premedikácii, infúzia sa musí zastaviť a pacient pozorovať najmenej 30 až 60 minút (v závislosti od závažnosti reakcie). Na zodpovednosť lekára sa v liečbe môže pokračovať po podaní antagonistov H₁-receptora (difenhydramín alebo podobné antihistaminikum) a antagonistov H₂-receptora (intravenózne famotidín 20 mg alebo intravenózne ranitidín 50 mg) približne 30 minút pred pokračovaním infúzie temsirolimu. Môže sa zvážiť podanie kortikosteroidov, avšak účinnosť liečby kortikosteroidmi v tejto situácii sa nestanovila. Infúzia sa potom môže podať pomalšie (do 60 minút) a má sa ukončiť do 6 hodín od času, kedy sa temsirolimus prvýkrát pridal do injekčného roztoku 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného.

Pretože sa odporúča podanie H₁ antihistaminika pred podaním infúzie temsirolimu, temsirolimus sa má používať s opatrnosťou u pacientov so známou precitlivosťou na antihistaminiká alebo u pacientov, ktorí nemôžu užiť antihistaminiká z iných zdravotných príčin.

Hypersenzitívne reakcie vrátane anafylaktickej/anafylaktoidnej reakcie, angioedému, exfoliatívnej dermatitídy a hypersenzitívnej vaskulitídy boli spojené s perorálnym podaním sirolimu.

Hyperglykémia/intolerancia glukózy/diabetes mellitus

Pacientov treba poučiť, že liečba temsirolimom môže byť spojená so zvýšenými hladinami glukózy v krvi u pacientov s diabetom a bez diabetu. V klinickom skúšaní RCC, fázy 3 klinického skúšania RCC hlásilo 26 % pacientov hyperglykémiu ako nežiaduci účinok. V MCL klinickom skúšaní fázy 3 klinického skúšania MCL hlásilo 11 % pacientov hyperglykémiu ako nežiaduci účinok. To môže viesť k potrebe zvýšenia dávky, resp. začatiu inzulínovej liečby a/alebo liečby perorálnymi antidiabetikami. Pacientov treba poučiť, aby hlásili nadmerný smäd alebo zvýšenie objemu alebo frekvencie vylučovania moču.

Intersticiálna choroba pľúc

Objavili sa prípady nešpecifickej intersticiálnej pneumonitídy vrátane fatálnych hlásení u pacientov, ktorí dostávali týždenne intravenózne temsirolimus. Niektorí pacienti nemali žiadne alebo mali minimálne príznaky napriek detekcii pneumonitídy na CT alebo RTG hrudníka. Iní mali príznaky ako dyspnoe, kašeľ a horúčku. Niektorí pacienti vyžadovali prerušenie liečby temsirolimom alebo liečbu

kortikosteroidmi a/alebo antibiotikami, kým iní pacienti pokračovali v liečbe temsirolimom bez ďalšej intervencie. Odporúča sa, aby pacienti podstúpili pred začiatkom liečby Toriselom vstupné rádiografické vyšetrenie pľúc pomocou počítačovej tomografie alebo RTG hrudníka. Je potrebné zväžiť pravidelné následné vyšetrenia. Odporúča sa, aby boli pacienti prísne sledovaní na výskyt klinických respiračných príznakov a pacienti majú byť inštruovaní ihneď hlásiť nové respiračné príznaky alebo ich zhoršenie. Ak sa rozvinú klinicky významné respiračné príznaky, môže sa podávanie temsirolimu pozastaviť až do ústupu príznakov a zlepšenia rádiografických nálezov súvisiacich s pneumóniou. Pri diferenciálnej diagnostike sa majú zväžiť oportúnne infekcie, ako je pneumónia vyvolaná *Pneumocystis jiroveci* (PJP). Má sa zväžiť empirická liečba kortikosteroidmi a/alebo antibiotikami. U pacientov, u ktorých je potrebné používanie kortikosteroidov, sa má zväžiť profylaxia PJP na základe súčasných štandardov starostlivosti.

Hyperlipidémia

Použitie temsirolimu bolo spojené so vzostupom plazmatických hladín triglyceridov a cholesterolu. V RCC klinickom skúšaní 1 bola hyperlipidémia hlásená ako nežiaduci účinok u 27 % pacientov. V MCL klinickom skúšaní bola hyperlipidémia hlásená ako nežiaduci účinok u 9,3 % pacientov. To môže vyžadovať začatie liečby alebo zvýšenie dávky hypolipidemík. Plazmatický cholesterol a triglyceridy sa majú hodnotiť pred a počas liečby temsirolimom. Známa súvislosť temsirolimu s hyperlipidémiou môže byť predispozíciou na infarkt myokardu.

Poruchy hojenia rán

Použitie temsirolimu bolo spojené so zhoršeným hojením rán, preto sa pri použití temsirolimu počas peri-operačnej fázy vyžaduje opatrnosť.

Malígne ochorenia

Imunosupresia môže viesť k možnému vzniku lymfómu a iných malígnych ochorení, najmä kože. Ako zvyčajne, u pacientov so zvýšeným rizikom rakoviny kože sa expozícia slnečnému žiareniu a ultrafialovému svetlu (UV) má obmedziť oblečením ochranného odevu a použitím krému na opaľovanie s vysokým ochranným faktorom.

Súbežné užívanie temsirolimu so sunitinibom

Kombinácia temsirolimu a sunitinibu viedla k toxicite obmedzujúcej dávku. Toxicita obmedzujúca dávku (stupeň 3/4 erytematóznej makulopapulárnej vyrážky, dna/celulitída vyžadujúca hospitalizáciu) sa pozorovala u 2 z 3 pacientov liečených v prvej kohorte štúdie fázy 1 pri dávkach temsirolimu 15 mg intravenózne raz týždenne a sunitinibu 25 mg perorálne raz denne (dni 1 až 28 nasledované dvojtýždňovou prestávkou) (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie inhibítorov angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACE) a/alebo blokátorov kalciového kanála

Súbežné podávanie temsirolimu s ACE inhibítormi (napr. ramipril) a/alebo blokátormi kalciového kanála (napr. amlodipín) vyžaduje opatrnosť. Hrozí zvýšené riziko vzniku angioneurotického edému (vrátane oneskorených reakcií objavujúcich sa dva mesiace po začatí liečby) u pacientov, ktorí dostávajú súbežne temsirolimus a ACE inhibítory a/alebo blokátory kalciového kanála (pozri časti 4.5 a 4.8).

Látky indukujúce metabolizmus CYP3A

Látky ako karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, rifampicín a ľubovník bodkovaný sú silnými induktormi CYP3A4/5 a môžu znížiť kombinované pôsobenie liečiv temsirolimu a jeho metabolitu sirolimu. Preto sa u pacientov s RCC treba vyhýbať kontinuálnemu podávaniu viac ako 5 – 7 dní látok, ktoré môžu indukovať CYP3A4/5. U pacientov s MCL sa odporúča vyhýbať súbežnému podávaniu

induktorov CYP3A4/5 kvôli zvýšenej dávke temsirolimu (pozri časť 4.5).

Látky inhibujúce CYP3A metabolizmus

Látky ako inhibítory proteáz (nelfinavir, ritonavir), antimykotiká (napr. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol) a nefazodón sú silnými CYP3A4 inhibítormi a môžu zvýšiť koncentráciu liečiv temsirolimu a jeho metabolitu sirolimu v krvi. Preto sa treba vyhýbať súbežnému podávaniu látok, ktoré majú silný potenciál inhibovať CYP3A4. Súbežná liečba miernymi inhibítormi CYP3A4 (napr. aprepitant, erytromycín, flukonazol, verapamil, grapefruitová šťava) sa má podávať jedine s potrebnou opatrnosťou u pacientov dostávajúcich 25 mg a má sa jej vyhýbať u pacientov dostávajúcich dávky temsirolimu vyššie než 25 mg (pozri časť 4.5). Treba zvážiť alternatívnu liečbu prípravkami, ktoré nemajú potenciál inhibovať CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Látky ovplyvňujúce P-glykoproteín

Súbežné podávanie inhibítorov mTOR s inhibítormi P-glykoproteínu (P-gp) môže zvýšiť koncentrácie inhibítorov mTOR v krvi. Pri súbežnom podávaní temsirolimu s liekmi, ktoré inhibujú P-glykoproteín, je potrebné postupovať opatrne. Klinický stav pacienta je potrebné pozorne sledovať. Môže byť potrebná úprava dávky temsirolimu (pozri časť 4.5).

Očkovanie

Imunosupresíva môžu ovplyvniť odpoveď na očkovanie. Počas liečby temsirolimom môže byť očkovanie menej účinné. Treba sa vyhnúť použitiu živých vakcín počas liečby temsirolimom. Príklady živých vakcín sú: osýpky, mumps, rubeola, perorálna vakcína poliomyelitídy, Bacille Calmette-Guérin (BCG), žltá zimnica, varicella a TY21a týfové vakcíny.

Informácie o pomocných látkach

Etanol

Po prvom nariadení koncentráta s 1,8 ml dodávaného rozpúšťadla obsahuje zmes koncentráta a rozpúšťadla 35 % objemových jednotiek etanolu (alkohol); t.j. až do 0,693 g v 25 mg dávke temsirolimu, čo zodpovedá 18 ml piva alebo 7 ml vína v jednej dávke. Pacienti, ktorým bola podaná vyššia dávka temsirolimu 175 mg v rámci začiatkovej liečby MCL môžu dostať až do 4,85 g etanolu (čo zodpovedá 122 ml piva alebo 49 ml vína v jednej dávke).

Príklad vystavenia etanolu na základe maximálnej jednorazovej dennej dávky (pozri časť 4.2) je nasledovný:

- Vyššia dávka temsirolimu 175 mg podávaná v rámci začiatkovej liečby MCL dospelému s telesnou hmotnosťou 70 kg vedie k expozícii 69,32 mg/kg etanolom, čo môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie alkoholu v krvi (blood alcohol concentration, BAC) o približne 11,5 mg/100 ml.

Pre porovnanie, u dospelého, ktorý vypil pohár vína alebo 500 ml piva bude BAC pravdepodobne okolo 50 mg/100 ml.

Je nepravdepodobné, že množstvo etanolu v tomto lieku bude mať vplyv na dospelých a dospievajúcich, ani že etanol bude mať pozorovateľný vplyv na deti. Môže mať nejaké účinky na novorodencov a mladšie deti, napríklad ospalosť.

Obsah etanolu v tomto lieku sa má dôkladne zvážiť u nasledujúcich skupín pacientov, u ktorých môže byť vyššie riziko nežiaducich účinkov spojených s etanolom:

- Gravidné alebo dojčiace ženy (pozri časť 4.6)
- Pacienti trpiaci alkoholizmom.

Musí sa vziať do úvahy u gravidných alebo dojčiacich žien, detí a vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s poruchou funkcie pečene alebo epilepsiou. Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky ďalších liekov.

Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi napríklad propylénglykol alebo etanol môže viesť k nahromadeniu etanolu a vyvolaniu nežiaducich účinkov, najmä u mladších detí s nízkou alebo nevyvinutou metabolickou kapacitou.

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže zhoršiť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4.7).

Propylénglykol

Torisel obsahuje propylénglykol (pozri časť 2). Príklad expozície propylénglykolom na základe maximálnej jednorazovej dennej dávky (pozri časť 4.2) je nasledujúci: Podanie vyššej dávky temsirolimu 175 mg v rámci začiatkovej liečby MCL dospelému s telesnou hmotnosťou 70 kg vedie k expozícii propylénglykolom 50,33 mg/kg/deň.

Lekárske sledovanie vrátane merania osmolárneho a/alebo aniónového okna je vyžadované u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene, ktorí dostávajú dávku propylénglykolu ≥ 50 mg/kg/deň. Boli hlásené rôzne nežiaduce účinky prisudzované propylénglykolu, ako napríklad renálna dysfunkcia (akútna tubulárna nekróza), akútne renálne zlyhanie a pečeneňová dysfunkcia.

Dlhodobé podávanie liekov s obsahom propylénglykolu, ako aj súbežné podávanie s inými substrátmi alkoholdehydrogenázy (napr. etanolu), zvyšuje riziko hromadenia propylénglykolu a toxicity najmä u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

Dávky propylénglykolu ≥ 1 mg/kg/deň môžu vyvolať závažné nežiaduce účinky u novorodencov a dávky ≥ 50 mg/kg/deň môžu vyvolať závažné nežiaduce účinky u detí mladších ako 5 rokov a majú sa posudzovať individuálne.

Podávanie propylénglykolu ≥ 50 mg/kg/deň gravidnej alebo dojčiacej žene sa má posudzovať len individuálne (pozri časť 4.6).

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Súbežné použitie temsirolimu so sunitinibom

Kombinácia temsirolimu a sunitinibu viedla k toxicite obmedzujúcej dávku. Toxicita obmedzujúca dávku (stupeň 3/4 erytematóznej makulopapulárnej vyrážky, dna/celulitída vyžadujúca hospitalizáciu) bola pozorovaná u 2 z 3 pacientov liečených v prvej kohorte štúdie fázy 1 pri dávkach temsirolimu 15 mg intravenózne raz týždenne a sunitinibu 25 mg perorálne raz denne (dni 1 až 28 s následnou dvojtýždňovou prestávkou) (pozri časť 4.4).

Súbežné užívanie inhibítorov angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACE) a/alebo blokátorov kalciového kanála

Pozoroval sa zvýšený výskyt angioneurotického edému (vrátane oneskorených reakcií objavujúcich sa dva mesiace po začatí liečby) u pacientov, ktorí dostávali temsirolimus alebo iné inhibítory mTOR v kombinácii s ACE inhibítormi (napr. ramipril) a/alebo blokátormi kalciového kanála (napr. amlodipín) (pozri časti 4.4 a 4.8).

Látky indukujúce metabolizmus CYP3A

Súbežné podávanie temsirolimu s rifampicínom, silným induktorom CYP3A4/5, nemalo významný

účinnok na maximálnu koncentráciu (C_{max}) temsirolimu a oblasť pod krivkou koncentrácie a času (AUC) po intravenóznom podaní, ale znížilo C_{max} sirolimu o 65 % a AUC o 56 % v porovnaní s podávaním samotného temsirolimu. Preto sa má vyhýbať súbežnej liečbe prípravkami, ktoré môžu indukovať CYP3A4/5 [napr. karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, rifampicín a ľubovník bodkovaný] (pozri časť 4.4).

Látky inhibujúce metabolizmus CYP3A

Súbežné podávanie temsirolimu 5 mg s ketokonazolom, silným inhibítorom CYP3A4, nemalo signifikantný účinok na C_{max} temsirolimu alebo AUC; avšak AUC sirolimu sa zvýšila 3,1-násobne a AUC_{sum} (temsirolimus+sirolimus) sa zvýšila 2,3-násobne v porovnaní so samotným temsirolimom. Účinok voľnej koncentrácie sirolimu sa nehodnotil, ale očakáva sa, že je väčší ako účinok koncentrácie plnej krvi v dôsledku saturovateľnej väzby na červené krvinky. Účinok môže byť ešte viac zvýraznený pri dávke 25 mg. Preto prípravky, ktoré sú silnými inhibítormi CYP3A4 aktivity (napr. nelfinavir, ritonavir, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, nefazodón) zvyšujú koncentrácie sirolimu v krvi. Súbežnej liečbe temsirolimom s týmito prípravkami sa má vyhýbať (pozri časť 4.4).

Súbežná liečba miernymi inhibítormi CYP3A4 (napr. diltiazem, verapamil, klaritromycín, erytromycín, aprepitant, amiodarón) sa má podávať jedine s potrebnou opatrnosťou u pacientov dostávajúcich 25 mg a má sa jej vyhýbať u pacientov dostávajúcich dávky temsirolimu vyššie než 25 mg.

Kanabidiol (inhibítor Pgp)

Pri súbežnom podávaní s kanabidiolom boli hlásené zvýšené koncentrácie iných inhibítorov mTOR v krvi. Súbežné podávanie kanabidiolu s iným perorálne podávaným inhibítorom mTOR v štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi viedlo k zvýšeniu expozície inhibítora mTOR približne 2,5-násobne pre C_{max} aj AUC v dôsledku inhibície efluxu črevným P-gp kanabidiolom. Bolo preukázané, že temsirolimus je substrát pre P-gp *in vitro*. Kanabidiol a temsirolimus sa majú súbežne podávať s opatrnosťou, pričom je potrebné starostlivo monitorovať vedľajšie účinky a podľa potreby upraviť dávku temsirolimu (pozri časti 4.2 a 4.4).

Interakcie s liekmi metabolizovanými CYP2D6 alebo CYP3A4/5

U 23 zdravých osôb nebola koncentrácia desipramínu, substrátu CYP2D6, ovplyvnená pri súbežnom podaní 25 mg temsirolimu. Efekt inhibície CYP2D6 po podaní jednorazovej dávky 175 mg a 75 mg temsirolimu bol skúmaný u 36 pacientov s MCL vrátane 4 pomalých metabolizérov. Populačná farmakokinetická analýza, založená na malom počte vzoriek, nepreukázala klinicky významný účinok na AUC a C_{max} desipramínu, substrátu CYP2D6. Nepredpokladá sa žiadny klinicky významný účinok pri súbežnom podaní temsirolimu s látkami, ktoré sú metabolizované CYP2D6.

Účinok 175 mg alebo 75 mg dávky temsirolimu na CYP3A4/5 substráty sa neskúmal. Avšak *in vitro* štúdie na mikrozómoch ľudskej pečene, nasledované fyziologickým farmakokinetickým modelovaním ukazujú, že koncentrácie v krvi dosiahnuté po dávke 175 mg temsirolimu veľmi pravdepodobne vedú k relevantnej inhibícii CYP3A4/5 (pozri časť 5.2). Preto sa odporúča zvýšená opatrnosť pri súbežnom podávaní temsirolimu v dávke 175 mg s liekmi, ktoré sú metabolizované najmä prostredníctvom CYP3A4/5 a majú úzky terapeutický index.

Interakcie s liekmi, ktoré sú substrátom P-glykoproteínu

V *in vitro* štúdií temsirolimus inhiboval transport substrátov P-glykoproteínu (P-gp) s hodnotou IC₅₀ 2 µM. Efekt inhibície P-gp sa neskúmal *in vivo* v klinickej interakčnej štúdií, avšak sa zdá, že nedávne predbežné údaje zo štúdie fázy 1 s kombináciou lenalidomidu (dávka 25 mg) a temsirolimu (dávka 20 mg) podporujú *in vitro* nálezy a je možné predpokladať zvýšené riziko nežiaducich účinkov. Preto sa v prípade súbežného podávania temsirolimu s liekmi, ktoré sú substrátmi pre P-gp (digoxín, vinkristín, kolchicín, dabigatran, lenalidomid a paklitaxel) odporúča prísne sledovanie nežiaducich účinkov súvisiacich so súbežne podávanými liekmi.

Amfifilické látky

Temsirolimus má spojitosť s fosfolipidózou u potkanov. Fosfolipidóza sa nepozorovala u myši alebo opíc liečeným temsirolimom, ani sa nezaznamenala u pacientov liečených temsirolimom. Hoci sa fosfolipidóza nepreukázala ako riziko u pacientov užívajúcich temsirolimus, je možné, že kombinované podanie temsirolimu s inými amfifilickými látkami ako amiodarón alebo statíny by mohlo viesť k zvýšenému riziku amfifilickej pulmonálnej toxicity.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Vzhľadom na neznáme riziko súvisiace s potenciálnou expozíciou počas včasnej gravidity, ženám v reprodukčnom veku sa odporúča neotehotnieť počas používania Toriselu.

Muži s partnerkami v reprodukčnom veku majú používať medicínsky akceptovateľnú antikoncepciu počas používania Toriselu (pozri časť 5.3).

Gravidita

Nie sú dostupné adekvátne údaje o používaní temsirolimu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu. V reprodukčných štúdiách u zvierat spôsobil temsirolimus embryo/fetotoxicitu, ktorá sa prejavila ako mortalita a znížená hmotnosť plodu (s pridruženým oneskorením skeletálnej osifikácie) u potkanov a králikov. Teratogénne účinky (omfalokéla) sa pozorovali u králikov (pozri časť 5.3).

Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Torisel sa nesmie užívať v gravidite, pokiaľ nie je riziko pre embryo odôvodnené očakávaným prínosom pre matku. Obsah etanolu v tomto lieku sa má vziať do úvahy u gravidných žien (pozri časť 4.4).

Torisel obsahuje propylénglykol (pozri časť 4.4). U propylénglykolu nebolo preukázané, že by spôsobil reprodukčnú alebo vývojovú toxicitu u zvierat ani u ľudí, môže sa však dostať k plodu. Podávanie dávky propylénglykolu ≥ 50 mg/kg/deň gravidným ženám sa má posudzovať len individuálne.

Dojčenie

Nie je známe, či sa temsirolimus vylučuje do materského mlieka. Exkrécia temsirolimu do mlieka sa u zvierat nesledovala. Avšak sirolimus, hlavný metabolit temsirolimu sa vylučuje do mlieka laktujúcich samíc potkanov. Kvôli možným nežiaducim reakciám temsirolimu u dojčených detí, dojčenie sa má počas liečby prerušiť.

Obsah etanolu v tomto lieku sa má vziať do úvahy u dojčiacich žien (pozri časť 4.4).

Torisel obsahuje propylénglykol (pozri časť 4.4). U propylénglykolu nebolo preukázané, že by spôsobil reprodukčnú alebo vývojovú toxicitu u zvierat ani u ľudí, bol však prítomný v mlieku a môže byť perorálne absorbovaný dojčeným dieťaťom. Podávanie dávky propylénglykolu ≥ 50 mg/kg/deň dojčiacim ženám sa má posudzovať len individuálne.

Fertilita

U samčích potkanov bola hlásená znížená fertilita a čiastočná redukcia počtu spermii (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Temsirolimus nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje na základe dostupných údajov.

U pacientov, ktorí dostávajú vyššie dávky 175 mg temsirolimu intravenózne na liečbu MCL môže množstvo etanolu v tomto lieku zhoršiť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najzávažnejšími reakciami pozorovanými pri temsirolime v klinických skúšaníach sú hypersenzitívne/infúzne reakcie (vrátane niektorých život ohrozujúcich a zriedkavo fatálnych reakcií), hyperglykémia/intolerancia glukózy, infekcie, intersticiálna choroba pľúc (pneumonitída), hyperlipidémia, intrakraniálna hemorágia, zlyhanie obličiek, intestinálna perforácia, komplikácie pri hojení rán, trombocytopénia, neutropénia (vrátane febrilnej neutropénie), pľúcna embólia.

Nežiaduce účinky (všetkých stupňov) pozorované v registračných štúdiách najmenej u 20 % pacientov s RCC a MCL zahŕňajú: anémiu, nauzeu, vyrážku (vrátane vyrážky, vyrážky s pruritom, makulopapulárnej vyrážky, pustulárnej vyrážky), zníženú chuť do jedla, edém, asténiu, únavu, trombocytopéniu, hnačku, pyrexiu, epistaxu, zápal slizníc, stomatitídu, vracanie, hyperglykémiu, hypercholesterolémiu, dysgeúziu, pruritus, kašeľ, infekciu, pneumóniu, dyspnoe.

U niektorých pacientov, ktorí užívali kombináciu temsirolimu a IFN- α sa pozorovala katarakta.

Na základe výsledkov štúdií fázy 3 je vyššia pravdepodobnosť, že sa u starších pacientov vyvinú niektoré nežiaduce reakcie vrátane edému tváre, pneumónie, pleurálneho výpotoku, úzkosti, depresie, nespavosti, dyspnoe, leukopénie, lymfopénie, myalgie, artralgie, ageúzie, závratov, infekcie horných dýchacích ciest, mukozitídy a rinitídy.

Závažné nežiaduce účinky pozorované v klinických skúšaníach temsirolimu pre pokročilý RCC, nie však v klinických skúšaníach pre MCL zahŕňajú: anafylaxiu, zhoršené hojenie rán, zlyhanie obličiek s fatálnymi dôsledkami a pľúcnu embóliu.

Závažné nežiaduce účinky pozorované v klinických skúšaníach temsirolimu pre MCL, nie však v klinických skúšaníach pre pokročilý RCC zahŕňajú: trombocytopéniu a neutropéniu (vrátane febrilnej neutropénie).

Pozri časť 4.4 pre ďalšie informácie týkajúce sa závažných nežiaducich reakcií vrátane adekvátnych opatrení, ktoré treba uskutočniť, ak sa vyskytnú špecifické reakcie.

Výskyt nežiaducich účinkov po dávke 175 mg temsirolimu/týždeň pri MCL, napríklad 3. alebo 4. stupeň infekcie alebo trombocytopénia je spojený s vyššou incidenciou ako pri dávke 75 mg temsirolimu/týždeň alebo pri konvenčnej chemoterapii.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené u pacientov s RCC a MCL v štúdiách fázy 3, sú uvedené nižšie (Tabuľka 1) podľa tried orgánových systémov, frekvencie a stupňa závažnosti (NCI-CTCAE).

Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie z klinických skúšaní pri RCC (štúdia 3066K1-304) a pri MCL (štúdia 3066K1-305)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie	Všetky stupne n (%)	Stupeň 3 a 4 n (%)
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Bakteriálne a vírusové infekcie (vrátane infekcie, vírusovej infekcie, celulitídy, herpes zoster, orálneho herpesu, influenzy, herpes simplex, očného herpes zoster, vírusovej herpetickej infekcie, bakteriálnej infekcie, bronchitídy*, abscesu, infekcie rán a postoperačnej infekcie rán)	91 (28,3)	18 (5,6)
		Pneumónia ^a (vrátane intersticiálnej pneumónie)	35 (10,9)	16 (5,0)
	Časté	Sepsa (vrátane septického šoku)*	5 (1,6)	5 (1,6)
		Kandidová infekcia (vrátane kandidovej infekcie úst a konečníka) a mykotická infekcia/mykotická kožná infekcia	16 (5,0)	0 (0,0)
		Infekcia močových ciest (vrátane cystitídy)	29 (9,0)	6 (1,9)
		Infekcia horných dýchacích ciest	26 (8,1)	0 (0,0)
		Faryngitída	6 (1,9)	0 (0,0)
		Sinusitída	10 (3,1)	0 (0,0)
		Rinitída	7 (2,2)	0 (0,0)
	Menej časté	Folikulitída	4 (1,2)	0 (0,0)
		Laryngitída	1 (0,3)	0 (0,0)
	Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Neutropénia	46 (14,3)
Trombocytopénia**			97 (30,2)	56 (17,4)
Anémia			132 (41,1)	48 (15)
Časté		Leukopénia**	29 (9,0)	10 (3,1)
	Lymfopénia	25 (7,8)	16 (5,0)	
Poruchy imunitného systému	Časté	Hypersenzitívne reakcie/hypersenzitivita na liek	24 (7,5)	1 (0,3)
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Hyperglykémia	63 (19,6)	31 (9,7)
		Hypercholesterolémia	60 (18,7)	1 (0,3)
		Hypertriglyceridémia	56 (17,4)	8 (2,5)
		Znížená chuť do jedla	107 (33,3)	9 (2,8)
		Hypokaliémia	44 (13,7)	13 (4,0)
	Časté	Diabetes mellitus	10 (3,1)	2 (0,6)
		Dehydratácia	17 (5,3)	8 (2,5)
		Hypokalciémia	21 (6,5)	5 (1,6)
		Hypofosfatémia	26 (8,1)	14 (4,4)
		Hyperlipidémia	4 (1,2)	0 (0,0)
Psychické poruchy	Veľmi časté	Insomnia	45 (14,0)	1 (0,3)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie	Všetky stupne n (%)	Stupeň 3 a 4 n (%)
	Časté	Depresia	16 (5,0)	0 (0,0)
		Anxieta	28 (8,7)	0 (0,0)
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Dysgeúzia	55 (17,1)	0 (0,0)
		Bolesť hlavy	55 (17,1)	2 (0,6)
	Časté	Závraty	30 (9,3)	1 (0,3)
		Parestézia	21 (6,5)	1 (0,3)
		Somnolencia	8 (2,5)	1 (0,3)
		Ageúzia	6 (1,9)	0 (0,0)
	Menej časté	Intrakraniálne krvácanie	1 (0,3)	1 (0,3)
Poruchy oka	Časté	Konjunktivitída (vrátane konjunktivitídy, poruchy vylučovania slz)	16 (5,0)	1 (0,3)
	Menej časté	Očné krvácanie***	3 (0,9)	0 (0,0)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Perikardialny výpotok	3 (0,9)	1 (0,3)
Poruchy ciev	Časté	Venózný tromboembolizmus (vrátane hlbokej žilovej trombózy, žilovej trombózy)	7 (2,2)	4 (1,2)
		Tromboflebitída	4 (1,2)	0 (0,0)
		Hypertenzia	20 (6,2)	3 (0,9)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Dyspnoe ^a	79 (24,6)	27 (8,4)
		Epistaxa**	69 (21,5)	1 (0,3)
		Kašeľ	93 (29,0)	3 (0,9)
	Časté	Intersticiálna pľúcna choroba ^a ****	16 (5,0)	6 (1,9)
		Pleurálny výpotok ^{a,b}	19 (5,9)	9 (2,8)
Menej časté	Pľúcna embólia ^a	2 (0,6)	1 (0,3)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nauzea	109 (34,0)	5 (1,6)
		Hnačka	109 (34,0)	16 (5,0)
		Stomatitída	67 (20,9)	3 (0,9)
		Vracanie	57 (17,8)	4 (1,2)
		Zápcha	56 (17,4)	0 (0,0)
		Abdominálna bolesť	56 (17,4)	10 (3,1)
	Časté	Gastrointestinálne krvácanie (vrátane análneho, rektálneho krvácania, krvácania z hemoroidov, pier a úst, krvácania z ďasien)	16 (5,0)	4 (1,2)
		Gastritída**	7 (2,1)	2 (0,6)
		Dysfágia	13 (4,0)	0 (0,0)
		Abdominálna distenzia	14 (4,4)	1 (0,3)
		Aftózna stomatitída	15 (4,7)	1 (0,3)
		Bolesť v ústach	9 (2,8)	1 (0,3)
		Gingivitída	6 (1,9)	0 (0,0)
		Menej časté	Intestinálna ^a /duodenálna perforácia	2 (0,6)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie	Všetky stupne n (%)	Stupeň 3 a 4 n (%)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Vyrážka (vrátane vyrážky, vyrážky s pruritom, makulopapulárneho vyrážky, vyrážky, generalizovanej vyrážky, makulárnej vyrážky, papulárnej vyrážky)	138 (43,0)	16 (5,0)
		Pruritus (vrátane generalizovaného pruritu)	69 (21,5)	4 (1,2)
		Suchá koža	32 (10,0)	1 (0,3)
	Časté	Dermatitída	6 (1,9)	0 (0,0)
		Exfoliatívna vyrážka	5 (1,6)	0 (0,0)
		Akné	15 (4,7)	0(0,0)
		Porucha nechtov	26 (8,1)	0 (0,0)
		Ekchymóza***	5 (1,6)	0 (0,0)
		Petechie***	4 (1,2)	0 (0,0)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Artralgia	50 (15,6)	2 (0,6)
		Bolesť chrbta	53 (16,5)	8 (2,5)
	Časté	Myalgia	19 (5,9)	0 (0,0)
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Zlyhanie obličiek ^a	5 (1,6)	0 (0,0)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava	133 (41,4)	31 (9,7)
		Edém (vrátane generalizovaného edému, edému tváre, periférneho edému, edému skróta, genitálneho edému)	122 (38,0)	11 (3,4)
		Asténia ^a	67 (20,9)	16 (5,0)
		Zápal sliznic	66 (20,6)	7 (2,2)
		Pyrexia	91 (28,3)	5 (1,6)
		Bolesť	36 (11,2)	7 (2,2)
		Zimnica	32 (10,0)	1 (0,3)
		Bolesť na hrudníku	32 (10,0)	1 (0,3)
	Menej časté	Zhoršené hojenie rán	2 (0,6)	0 (0,0)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Zvýšenie kreatinínu v krvi	35 (10,9)	4 (1,2)
	Časté	Zvýšenie aspartátaminotransferázy	27 (8,4)	5 (1,6)
	Časté	Zvýšenie alanínaminotransferázy	17 (5,3)	2 (0,6)

a: Jeden smrteľný prípad

b: Jedna smrteľná udalosť s pleurálnym výpotkom, ktorá sa vyskytla v ramene štúdie MCL s nízkou dávkou (175/25 mg)

* Väčšina NCI-CTC reakcií tretieho a vyššieho stupňa pozorovaná v klinických skúšaníach temsirolimu v liečbe MCL

** Väčšina NCI-CTC reakcií všetkých stupňov pozorovaná v klinických skúšaníach temsirolimu v liečbe MCL

*** Všetky NCI-CTC reakcie prvého a druhého stupňa boli pozorované v klinických skúšaníach temsirolimu v liečbe MCL

**** Intersticiálna pľúcna choroba je definovaná súborom príbuzných preferovaných výrazov: intersticiálna pľúcna choroba (n = 6), pneumonitída^a (n = 7), alveolitída (n = 1), alergická alveolitída (n = 1), pľúcna fibróza (n = 1) a eozinofilná pneumónia (n = 0)

Nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh sú uvedené nižšie (Tabuľka 2).

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie zaznamenané po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Zriedkavé	Pneumónia vyvolaná <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Poruchy imunitného systému	Neznáme	Reakcie typu angioneurotického edému
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Neznáme	Stevens-Johnsonov syndróm
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Neznáme	Rabdomyolýza

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Skúsenosti po uvedení lieku na trh

Boli hlásené reakcie typu angioneurotického edému u niektorých pacientov užívajúcich súbežne temsirolimus a ACE inhibítory.

Boli hlásené prípady pneumónie PJP, u niektorých s fatálnymi dôsledkami (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

V štúdií fázy 1/2 sa temsirolimus podával 71 pacientom (59 pacientov vo veku 1 až 17 rokov a 12 pacientov vo veku 18 až 21 rokov) v dávkach od 10 mg/m² do 150 mg/m² (pozri časť 5.1).

Nežiaduce reakcie hlásené u najvyššieho percenta pacientov boli hematologické (anémia, leukopénia, neutropénia a trombocytopénia), metabolické (hypercholesterolémia, hyperlipidémia, hyperglykémia a zvýšenie plazmatických sérových hladín aspartátaminotransferázy (AST) a alanínaminotransferázy (ALT)) a zažívacie (mukozitída, stomatitída, nauzea a vracanie).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Neexistuje špecifická liečba predávkovania temsirolimom. Zatiaľ čo sa temsirolimus bezpečne podáva pacientom s karcinómom obličiek v opakovaných intravenózných dávkach vysokých až 220 mg/m², pri MCL mali dve podania 330 mg temsirolimu/týždeň u jedného pacienta za následok rektálne krvácanie stupňa 3 a hnačku stupňa 2.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, inhibítory proteínkinázy; ATC kód: L01EG01

Mechanizmus účinku

Temsirolimus je selektívny inhibítor mTOR (cicavčia cieľová kináza rapamycínu). Temsirolimus sa viaže na intracelulárny proteín (FKBP-12) a proteínový/temsirolimový komplex sa viaže a inhibuje

aktivitu mTOR, ktorá kontroluje bunkové delenie. Pri vysokých koncentráciách *in vitro* (10 – 20 μM) sa temsirolimus môže viazať a inhibovať mTOR v neprítomnosti FKBP-12. Pozorovala sa dvojfázová odpoveď inhibície rastu buniek na dávku. Vysoké koncentrácie viedli ku kompletnej inhibícii rastu buniek *in vitro*, zatiaľ čo inhibícia sprostredkovaná FKBP-12/temsirolimovým komplexom samotným viedla k približne 50 % poklesu bunkovej proliferácie. Inhibícia aktivity mTOR má za následok spomalenie rastu v G1 fáze bunkového cyklu pri nanomolárnych koncentráciách a zastavenie rastu v mikromolárnych koncentráciách v nádorových bunkách, čo je zapríčinené selektívnym narušením translácie regulačných proteínov bunkového cyklu ako sú napr. D-cyklíny, c-myc a ornitín-dekarboxyláza. Keď je aktivita mTOR inhibovaná, jeho schopnosť fosforylovať a tak kontrolovať aktivitu translačných proteínov (4E-BP1 a S6K, obe nižšie od mTOR v metabolickej ceste P13 kinázy/AKT), ktoré kontrolujú bunkové delenie, je blokovaná.

Okrem regulácie proteínov bunkového cyklu, mTOR dokáže regulovať transláciu hypoxiou indukovaných faktorov, HIF-1 a HIF-2 alfa. Tieto transkripčné faktory regulujú schopnosť nádoru adaptovať sa na hypoxické mikroprostredie a produkovať angiogénny faktor vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGF). Protinádorový účinok temsirolimu tak môže čiastočne ťažiť v schopnosti potláčať hladiny HIF a VEGF v nádore a jeho mikroprostredí, čím sa spomaľuje tvorba nových ciev.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Karcinóm obličkových buniek

Bezpečnosť a účinnosť temsirolimu v liečbe pokročilého RCC sa sledovala v nasledujúcich dvoch randomizovaných klinických skúšaníach:

RCC klinické skúšanie 1

RCC klinické skúšanie 1 bolo multicentrickou, randomizovanou, 3-ramennou otvorenou štúdiou v 3. fáze u predtým neliečených pacientov s pokročilým RCC a s 3 alebo viacerými zo 6 vybraných prognostických rizikových faktorov (menej ako 1 rok od prvotného stanovenia diagnózy RCC do randomizácie, Karnofský index 60 alebo 70, hemoglobín nižší ako spodná hranica normy, hladiny korigovaného vápnika viac ako 10 mg/dl, laktátdehydrogenáza viac ako 1,5-násobok hornej hranice normy, viac ako 1 orgán, kde boli prítomné metastázy). Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bola celková doba prežívania (OS). Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali prežívanie bez ďalšej progresie (PFS), mieru odpovede na liečbu (ORR), mieru klinického úžitku, čas po zlyhaní liečby (TTF) a mieru upravujúcu kvalitu prežívania. Pacienti boli rozdelení podľa indexu nefrektómie v 3 geografických územiach a následne boli randomizované zadelení do skupín (1:1:1), kde dostávali samotný IFN- α (n = 207), samotný temsirolimus (25 mg týždenne; n = 209) alebo kombináciu IFN- α a temsirolimu (n = 210).

V RCC klinickom skúšaní 1 bolo podávanie 25 mg temsirolimu spojené so štatisticky významným zlepšením v porovnaní s IFN- α v primárnom koncovom ukazovateli OS v druhej vopred špecifikovanej, predbežnej analýze (n = 446 príhod, p = 0,0078). Skupina s temsirolimom preukázala 49 % zvýšenie mediánu v OS v porovnaní so skupinou dostávajúcou interferón alfa. Temsirolimus bol tiež spojený so štatisticky významnými výhodami v porovnaní s IFN- α v sekundárnych koncových ukazovateľoch, teda v PFS, TTF a v miere klinického úžitku.

Kombinácia 15 mg temsirolimu a IFN- α nemala za následok významné zvýšenie celkovej doby prežívania v porovnaní so samotným IFN- α pri predbežnej analýze (medián 8,4 oproti 7,3 mesiaca, miera rizika = 0,96, p = 0,6965) ani pri koncovej analýze (medián 8,4 oproti 7,3 mesiaca, miera rizika = 0,93, p = 0,4902). Liečba v kombinácii temsirolimus a IFN- α vyústila v štatisticky významné zvýšenie incidencie niektorých nežiaducich účinkov stupňa 3 – 4 (strata hmotnosti, anémia, neutropénia, trombocytopenia a zápaly slizníc) v porovnaní s nežiaducimi účinkami pozorovanými v samostatných skupinách IFN- α a temsirolimu.

Súhrn výsledkov účinnosti klinického skúšania 1 RCC s temsirolimom

Parameter	temsirolimus n = 209	IFN- α n = 207	P-hodnota ^a	Miera rizika (95 % CI) ^b
Vopred špecifikovaná predbežná analýza				
Medián celkového prežívania Mesiace (95 % CI)	10,9 (8,6, 12,7)	7,3 (6,1, 8,8)	0,0078	0,73 (0,58, 0,92)
Koncová analýza				
Medián celkového prežívania Mesiace (95 % CI)	10,9 (8,6, 12,7)	7,3 (6,1, 8,8)	0,0252	0,78 (0,63, 0,97)
Medián prežívania bez progresie hodnotený nezávisle Mesiace (95 % CI)	5,6 (3,9, 7,2)	3,2 (2,2, 4,0)	0,0042	0,74 (0,60, 0,91)
Medián prežívania bez progresie hodnotený skúšajúcim Mesiace (95 % CI)	3,8 (3,6, 5,2)	1,9 (1,9, 2,2)	0,0028	0,74 (0,60, 0,90)
Celková miera odpovede hodnotená nezávisle % (95 % CI)	9,1 (5,2, 13,0)	5,3 (2,3, 8,4)	0,1361 ^c	NA

CI = konfidenčný interval; NA = neaplikovateľné

^a podľa log-rank testu stratifikované podľa predchádzajúcej nefrektómie a oblasti.

^b podľa Coxovho proporčného modelu rizika stratifikované podľa predchádzajúcej nefrektómie a oblasti

^c podľa Cochran-Mantel-Haenszel testu stratifikované podľa predchádzajúcej nefrektómie a oblasti

V RCC klinickom skúšaní 1 bolo 31 % pacientov liečených temsirolimom starších ako 65 rokov. U pacientov mladších ako 65 rokov bol medián celkovej doby prežívania 12 mesiacov (95 % CI 9,9, 14,2) s mierou rizika 0,67 (95 % CI 0,52, 20,87) v porovnaní s pacientmi liečenými iba IFN- α . U pacientov starších ako 65 rokov bol medián celkovej doby prežívania 8,6 mesiaca (95 % CI 6,4, 11,5) s mierou rizika 1,15 (95 % CI 0,78, 1,68) v porovnaní s pacientmi liečenými iba IFN- α .

RCC klinické skúšanie 2

RCC klinické skúšanie 2 bolo randomizované, dvojito zaslepené, multicentrické ambulantné skúšanie, ktoré hodnotilo účinnosť, bezpečnosť a farmakokinetiku troch dávok temsirolimu podaných predtým liečeným pacientom s pokročilým RCC. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola ORR a tiež bola hodnotená OS. Stojedenásť (111) pacientov bolo randomizované rozdelených v pomere 1:1:1 a dostávali 25 mg, 75 mg alebo 250 mg temsirolimu intravenózne raz do týždňa. V skupine s dávkou 25 mg (n = 36) mali všetci pacienti metastázy; 4 (11 %) nemali predchádzajúcu chemo- alebo imunoliečbu; 17 (47 %) malo jednu predchádzajúcu liečbu a 15 (42 %) podstúpilo dve alebo viac typov liečby RCC. Dvadsaťsedem (27, 75 %) pacientov podstúpilo nefrektómiu. Dvadsaťštyri (24, 67 %) patrilo do skupiny ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) s PS (performance status) = 1 a 12 (33 %) patrilo do ECOG PS = 0.

U pacientov liečených týždenne dávkou 25 mg temsirolimu bola OS 13,8 mesiaca (95 % CI: 9,0, 18,7 mesiaca) a ORR bola 5,6 % (95 % CI: 0,7, 18,7 %).

Lymfóm z plášťových buniek

Bezpečnosť a účinnosť intravenózneho temsirolimu pri liečbe relabujúceho a/alebo refraktérneho MCL sa sledovali v nasledujúcej klinickej štúdií fázy 3.

MCL klinické skúšanie

MCL klinické skúšanie je kontrolovaná, randomizovaná, otvorená, multicentrická, ambulantná štúdia porovnávajúca 2 rôzne dávkovacie schémy temsirolimu s výberom liečby skúšajúcim u pacientov s relabujúcim a/alebo refraktérnym MCL. Pacienti s MCL (ktorý bol potvrdený histológiou, imunofenotypom a analýzou cyklínu D1), ktorí dostali 2 až 7 predošlých terapií zahŕňajúcich antracyklíny a alkylačné látky a rituximab (prípadne transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek) a ktorých ochorenie bolo relabujúce a/alebo refraktérne boli zahrnutí do štúdie. Pacienti boli randomizovane rozdelení v pomere 1:1:1 a dostávali temsirolimus intravenózne 175 mg (3 po sebe nasledujúce dávky raz týždenne), následne 75 mg raz týždenne (n = 54), temsirolimus intravenózne 175 mg (3 po sebe nasledujúce dávky raz týždenne), následne 25 mg raz týždenne (n = 54) alebo skúšajúceho výber liečby jedinou látkou (ako špecifikované v protokole; n = 54). Skúšajúceho výber liečby zahŕňal: gemcitabín (intravenózne: 22 [41,5 %]), fludarabín (intravenózne: 12 [22,6 %] alebo perorálne: 2 [3,8 %]), chlorambucil (perorálne: 3 [5,7 %]), kladribín (intravenózne: 3 [5,7 %]), etoposid (intravenózne: 3 [5,7 %]), cyklofosfamid (perorálne: 2 [3,8 %]), talidomid (perorálne: 2 [3,8 %]), vinblastín (intravenózne: 2 [3,8 %]), alemtuzumab (intravenózne: 1 [1,9 %]) a lenalidomid (perorálne: 1 [1,9 %]). Primárnym koncovým ukazovateľom tejto štúdie bolo PFS stanovené nezávislým rádiologickým a onkologickým zhodnotením. Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali OS a ORR.

Výsledky MCL klinického skúšania sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke. Temsirolimus 175/75 mg (temsirolimus 175 mg týždenne počas troch týždňov nasledovaný 75 mg týždenne) viedol k zlepšeniu v PFS v porovnaní s výberom liečby skúšajúcim u pacientov s relabujúcim a/alebo refraktérnym MCL, ktoré bolo štatisticky významné (miera rizika = 0,44; p-hodnota = 0,0009). Medián PFS skupiny temsirolimus 175/75 mg (4,8 mesiaca) bol predĺžený o 2,9 mesiaca v porovnaní so skupinou s výberom liečby skúšajúcim (1,9 mesiaca). OS bola podobná.

Temsirolimus bol taktiež spojený so štatisticky významným zlepšením oproti výberu liečby skúšajúcim v sekundárnom koncovom ukazovateli ORR. Hodnotenia PFS a ORR boli založené na zaslepenom nezávislom rádiologickom stanovení nádorovej odpovede s použitím Kritérií medzinárodného sympózia (International Workshop Criteria).

Súhrn výsledkov účinnosti klinického skúšania MCL s temsirolimom

Parameter	Temsirolimus 175/75 mg n = 54	Výber liečby skúšajúcim n = 54	P-hodnota	Miera rizika (97,5 % CI) ^a
Medián prežívania bez progresie^b Mesiace (97,5 % CI)	4,8 (3,1, 8,1)	1,9 (1,6, 2,5)	0,0009 ^c	0,44 (0,25, 0,78)
Miera objektívnej odpovede^b % (95 % CI)	22,2 (11,1, 33,3)	1,9 (0,0, 5,4)	0,0019 ^d	NA
Celkové prežívanie Mesiace (95 % CI)	12,8 (8,6, 22,3)	10,3 (5,8, 15,8)	0,2970 ^c	0,78 (0,49, 1,24)
Jednoročná miera prežívania % (97,5 % CI)	0,47 (0,31, 0,61)	0,46 (0,30, 0,60)		

^a v porovnaní s výberom liečby skúšajúcim na základe Cox proporčného rizikového modelu

^b Stanovenie ochorenia je založené na rádiografickom hodnotení nezávislým rádiológom a hodnotení klinických údajov nezávislým onkológom.

^c v porovnaní s výberom liečby skúšajúcim na základe log-rank testu

^d v porovnaní s výberom liečby skúšajúcim na základe Fisherovho testu presnosti

Skratky: CI = konfidenčný interval; NA = neaplikovateľné.

Liečba temsirolimom 175 mg (3 po sebe nasledujúce dávky týždenne) nasledovaná 25 mg týždenne nevedla k významnému zvýšeniu PFS v porovnaní s výberom liečby skúšajúcim (medián 3,4 oproti 1,9 mesiaca, miera rizika = 0,65; CI = 0,39, 1,10; p = 0,0618).

V MCL klinickom skúšaní nebol rozdiel v účinnosti u pacientov vzhľadom na vek, pohlavie, rasu, geografickú oblasť alebo východiskové vlastnosti ochorenia.

Pediatrická populácia

V štúdiu bezpečnosti fázy 1/2 a v exploračnej štúdiu týkajúcej sa účinnosti sa temsirolimus podával 71 pacientom (59 pacientov vo veku 1 až 17 rokov a 12 pacientov vo veku 18 až 21 rokov) ako 60-minútová intravenózna infúzia jedenkrát týždenne v trojtýždňových cykloch. V 1. časti dostalo 14 pacientov vo veku od 1 do 17 rokov s pokročilým rekurentným/refraktérnym solídnym nádorom temsirolimus v dávkach od 10 mg/m² do 150 mg/m². V 2. časti dostalo 45 pacientov vo veku od 1 do 17 rokov s rekurentným/relabujúcim rabdomyosarkómom, neuroblastómom alebo gliómom vysokého stupňa malignity temsirolimus v dávke 75 mg/m² týždenne. Nežiaduce účinky boli vo všeobecnosti podobné tým, ktoré sa pozorovali u dospelých (pozri časť 4.8).

Zistilo sa, že temsirolimus nie je účinný v pediatrickej populácii s neuroblastómom, rabdomyosarkómom a gliómom s vysokým stupňom malignity (n = 52). U pacientov s neuroblastómom bola objektívna miera odpovede 5,3 % (95 % CI: 0,1 %, 26,0 %). Po 12 týždňoch liečby sa nepozorovala žiadna odpoveď u pacientov s rabdomyosarkómom alebo gliómom s vysokým stupňom malignity. Žiadna z 3 skupín nedosiahla kritérium pre pokračovanie do druhého stupňa Simonovho dvojstupňového dizajnu.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Toriselom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri MCL (pozri časť 4.2 týkajúcu sa použitia u detí).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po podaní jednej intravenózne dávky 25 mg temsirolimu u pacientov s rakovinou bolo priemerné C_{max} v plnej krvi 585 ng/ml (koeficient variácie, CV = 14 %) a priemerné AUC v krvi bolo 1 627 ng•h/ml (CV = 26 %). U pacientov dostávajúcich 175 mg týždenne počas 3 týždňov, následne 75 mg týždenne, vypočítané C_{max} v celkovej krvi na konci infúzie bolo 2 457 ng/ml počas týždňa 1 a 2 574 ng/ml počas týždňa 3.

Distribúcia

Temsirolimus vykazuje polyexponenciálny pokles koncentrácií v plnej krvi a distribúcia vykazuje preferenciu k viazaniu sa na FKBP-12 v krvných bunkách. Priemerná \pm štandardná odchýlka (SD) disociačnou konštantou (K_d) naviazania sa bola $5,1 \pm 3,0$ ng/ml pri koncentrácii, pri ktorej bolo 50 % väzbových miest v krvných bunkách obsadených. Distribúcia temsirolimu je závislá od dávky s priemerným (10., 90. percentil) maximálnym špecifickým viazaním sa na krvné bunky pri 1,4 mg (0,47 do 2,5 mg). Po jednej 25 mg intravenózne dávke temsirolimu bol priemerný distribučný objem v plnej krvi pacientov s rakovinou 172 litrov.

Biotransformácia

Sirolimus, rovnako silný metabolit temsirolimu, je hlavným metabolitom u ľudí po intravenóznom podaní. Počas *in vitro* štúdií metabolizmu temsirolimu sa pozoroval vznik sirolimu, seco-temsirolimu a seco-sirolimu; vedľajšími metabolickými premenami boli hydroxylácia, redukcia a demetylácia. Po podaní jednej 25 mg intravenózne dávky pacientom s rakovinou bol AUC sirolimu 2,7-násobok AUC temsirolimu, najmä kvôli dlhšiemu biologickému polčasu sirolimu.

Eliminácia

Po jednorazovom intravenóznom podaní 25 mg temsirolimu bol priemerný systémový klírens temsirolimu \pm SD v celkovej krvi $11,4 \pm 2,4$ l/h. Priemerný biologický polčas temsirolimu a sirolimu bol 17,7 a 73,3 hodiny. Po podaní značeného [14 C] temsirolimu prebiehalo vylučovanie najmä stolicou (78 %); vylučovanie aktívnej látky a metabolitov obličkami sa podieľalo na vylučovaní 4,6 % podanej dávky. Sulfátové alebo glukuronidové konjugáty sa nezistili vo vzorkách ľudskej stolice, čo naznačuje, že sulfatácia a glukuronidácia nie sú hlavnými cestami exkrécie temsirolimu. Preto inhibítory týchto metabolických ciest pravdepodobne neovplyvnia vylučovanie temsirolimu.

Modelom predpokladané hodnoty klírensu v plazme po podaní 175 mg dávky 3 týždne a následne 75 mg 3 týždne naznačujú, že temsirolimus a sirolimus sú metabolizované v koncentráciách približne 1,2 ng/ml, respektíve 10,7 ng/ml.

Temsirolimus a sirolimus sa preukázali ako substráty P-gp *in vitro*.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah(y)

Inhibícia CYP izoforiem

V *in vitro* štúdiách s mikrozómami ľudskej pečene inhiboval temsirolimus katalytickú aktivitu CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C9 a CYP2C8 s hodnotami K_i 3,1; 1,5; 14 a 27 μ M v uvedenom poradí.

Hodnoty IC_{50} pre inhibíciu CYP2B6 a CYP2E1 temsirolimom boli 48 a 100 μ M v uvedenom poradí. Na základe priemernej C_{max} koncentrácie 2,6 μ M temsirolimu v plnej krvi u pacientov s MCL, ktorí dostávali dávku 175 mg, existuje možnosť interakcií so súbežne podávanými liekmi, ktoré sú substrátmi pre CYP3A4/5 u pacientov liečených dávkou 175 mg temsirolimu (pozri časť 4.5). Farmakokinetické modelovanie na fyziologickom základe preukázalo, že po štyroch týždňoch liečby temsirolimom sa môže AUC midazolamu zvýšiť 3 až 4-krát a C_{max} približne 1,5-krát, ak je midazolam

podaný v priebehu niekoľkých hodín po začatí infúzie temsirolimu. Je však nepravdepodobné, že by koncentrácie temsirolimu v plnej krvi po intravenóznom podaní temsirolimu inhibovali metabolický klírens súbežne podávaných liekov, ktoré sú substrátmi pre CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 alebo CYP2E1.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa má temsirolimus používať s opatrnosťou.

Temsirolimus sa vylučuje prevažne pečeňou.

Farmakokinetika temsirolimu a sirolimu sa sledovala v otvorenej (open-label) štúdií so zvyšujúcimi sa dávkami u 110 pacientov s pokročilými malignitami a s normálnou alebo zníženou funkciou pečene. U 7 pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (ODWG, skupina D) dostávajúcich 10 mg dávku temsirolimu bolo priemerné AUC temsirolimu ~ 1,7-krát vyššie pri porovnaní so 7 pacientmi s miernou poruchou funkcie pečene (ODWG, skupina B). Pre pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča redukcia dávky temsirolimu na 10 mg, pri ktorej sa dosiahne expozícia temsirolimu plus sirolimu v krvi (priemerná AUC_{sum} približne 6 510 ng·h/ml; n = 7), ktorá je dosiahnutá pri 25 mg dávke temsirolimu a sirolimu (priemerná AUC_{sum} približne 6 580 ng·h/ml; n = 6) u pacientov s normálnou funkciou pečene (pozri časť 4.2 a 4.4).

AUC_{sum} temsirolimu a sirolimu bola na 8. deň u pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene, ktorí dostávali 25 mg temsirolimu podobná tej, ktorá sa pozorovala u pacientov bez poruchy funkcie pečene, ktorí dostávali 75 mg temsirolimu (priemerná AUC_{sum} pri miernej poruche: približne 9 770 ng·h/ml, n = 13; pri stredne závažnej poruche: približne 12 380 ng·h/ml, n = 6; pri normálnej funkcii: približne 10 580 ng·h/ml, n = 4).

Pohlavie, hmotnosť, rasa, vek

Farmakokinetika temsirolimu a sirolimu nebola významne ovplyvnená pohlavím alebo telesnou hmotnosťou. Nepozorovali sa relevantné rozdiely pri porovnávaní údajov európskej populácie s japonskou alebo afro-americkou populáciou.

V populačnej analýze založenej na farmakokinetických údajoch bola zvýšená telesná hmotnosť (medzi 38,6 a 158,9 kg) spojená s dvojnásobným rozsahom minimálnej koncentrácie sirolimu v celkovej krvi.

Farmakokinetické údaje o temsirolime a sirolime sú dostupné u pacientov do 79 rokov. Nezdá sa, že by vek významne ovplyvňoval farmakokinetiku temsirolimu a sirolimu.

Pediatrická populácia

U detí a dospelých bol klírens temsirolimu nižší a expozícia (AUC) bola vyššia ako u dospelých. Naopak, expozícia sirolimu bola úmerne redukovaná u detí a dospelých, takže celková expozícia meraná ako súčet AUC (AUC_{sum}) temsirolimu a sirolimu bola porovnateľná s tou, ktorá sa pozorovala u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce účinky, ktoré sa nepozorovali v klinických štúdiách, ale zistili sa u zvierat v dávkach podobných alebo ešte nižších ako klinické dávkovanie s možnou relevanciou pre klinickú prax boli nasledovné: vakuolizácia buniek ostrovčiek pankreasu (potkan), degenerácia semenníkových tubulov (myš, potkan a opica), lymfoidná atrofia (myš, potkan a opica), zmiešaný zápal buniek colonu/slepého čreva (opica) a pľúcna fosfolipidóza (potkan).

Hnačka so zmiešaným zápalom buniek slepého čreva alebo colonu bola pozorovaná u opíc a spájala sa so zápalovou odpoveďou a môže vzniknúť v dôsledku narušenia rovnováhy normálnej črevnej flóry.

Celková zápalová odpoveď, na ktorú poukazuje zvýšený fibrinogén a neutrofilny a/alebo zmeny v plazmatických proteínoch sa pozorovala u myší, potkanov a opíc, aj keď niektoré tieto patologické zmeny sa pripisovali kožnému alebo črevnému zápalu. U niektorých zvierat sa nepozorovali špecifické klinické alebo histologické zmeny, ktoré by nasvedčovali pre zápal.

Temsirolimus nebol genotoxický v sérii *in vitro* (bakteriálna reverzná mutácia u *Salmonella typhimurium* a *Escherichia coli*, forward mutácia u myších lymfómových buniek a chromozómové aberácie buniek ovárií čínskych škrečkov) a *in vivo* (myšie mikrojadrá) testov.

Štúdie karcinogenicity temsirolimu sa neuskutočnili, avšak sirolimus, hlavný metabolit temsirolimu, bol karcinogénny u myší a potkanov. Nasledujúce účinky sa pozorovali u myší a/alebo potkanov v uskutočnených štúdiách karcinogenicity: granulocytová leukémia, lymfóm, hepatocelulárny adenóm a karcinóm, a testikulárny adenóm.

Pokles hmotnosti semenníkov a/alebo histologické lézie (napr. tubulárna atrofia a tubulárne obrovské bunky) sa pozorovali u myší, potkanov a opíc. U potkanov boli tieto zmeny spojené s poklesom hmotnosti prídavných pohlavných orgánov (nadsemenníky, prostata, seminálne vaky).

V reprodukčných štúdiách toxicity u zvierat sa pozorovala znížená fertilita a čiastočne reverzibilné zníženie počtu spermií u samčích potkanov. Expozícia u zvierat bola nižšia ako pozorovaná expozícia u ľudí, ktorí dostávajú klinicky relevantné dávky temsirolimu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Koncentrát

bezvodý etanol

racemický- α -tokoferol (E307)

propylénglykol (E1520)

kyselina citrónová (E330)

Rozpúšťadlo

polysorbát 80 (E433)

makrogol 400

bezvodý etanol

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi, okrem liekov uvedených v časti 6.6.

Torisel 30 mg koncentrát sa nesmie pridávať priamo do vodných infúzných roztokov. Priame pridanie koncentráту Torisel 30 mg do vodných roztokov má za následok precipitáciu lieku.

Predtým ako sa pridá do infúzneho roztoku, vždy rozriedte Torisel 30 mg koncentrát s 1,8 ml pridaného rozpúšťadla. Zmes koncentráту-rozpúšťadla sa môže podať len v injekčnom roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %).

Po zriedení obsahuje Torisel polysorbát 80, ktorý zvyšuje mieru extrakcie di-(2-etylhexyl)ftalátu (DEHP) z polyvinylchloridu (PVC). Táto inkompatibilita sa musí zväžiť pri príprave a podávaní Toriselu. Je dôležité presne dodržiavať odporúčania v častiach 4.2 a 6.6.

PVC vaky a zdravotnícke pomôcky z PVC sa nesmú používať pri podávaní liekov obsahujúcich polysorbát 80 vzhľadom na to, že polysorbát 80 uvoľňuje DEHP z PVC.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená liekovka

3 roky.

Po prvom zriedení koncentráту Torisel 30 mg s 1,8 ml dodávaného rozpúšťadla
24 hodín, ak je uchovávaný pri teplote do 25 °C a chránený pred svetlom.

Po ďalšom riedení zmesi koncentrátu-rozpúšťadla s injekčným roztokom 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného

6 hodín, ak je uchovávaný pri teplote do 25 °C a chránený pred svetlom.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C)

Nezmrazujte.

Injekčné liekovky uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po nariedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Koncentrát

Injekčná liekovka z číreho skla (typu 1) s butylovým gumenným uzáverom a plastovým odnímateľným krytom s hliníkovou zátkou, ktorá obsahuje 1,2 ml koncentrátu.

Rozpúšťadlo

Injekčná liekovka z číreho skla (typu 1) s butylovým gumenným uzáverom a plastovým odnímateľným krytom s hliníkovou zátkou, ktorá obsahuje 2,2 ml rozpúšťadla.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka s koncentrátom a 1 injekčná liekovka s rozpúšťadlom.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Počas manipulácie a prípravy má byť Torisel chránený pred nadmerným umelým a slnečným svetlom.

Po zriedení obsahuje Torisel polysorbát 80 a preto sa musia používať vhodné materiály na podávanie (pozri časti 6.1 a 6.2).

Vaky/nádoby, ktoré sa dostanú do kontaktu s Toriselom musia byť vyrobené zo skla, polyolefínu alebo polyetylénu.

Torisel 30 mg koncentrát a rozpúšťadlo sa musí pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť pevných častíc a zmenu farby.

Nepoužívajte, ak sú prítomné častice alebo je zmenená farba. Použite novú liekovku.

Riedenie

Koncentrát na infúzny roztok sa musí pred podaním zriediť s pridaným rozpúšťadlom v infúznom roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %).

Poznámka: Pri MCL bude potrebných viacero injekčných liekoviek pre každú dávku nad 25 mg. Každá injekčná liekovka Toriselu sa musí zriediť podľa nižšie uvedených pokynov. Požadované

množstvo zmesi koncentráту-rozpúšťadla z každej injekčnej liekovky sa musí zmiešať v jednej striekačke na rýchlu injekciu do 250 ml injekčného roztoku 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného (pozri časť 4.2).

Zmes koncentráту a rozpúšťadla je potrebné vizuálne skontrolovať na prítomnosť pevných častíc a zmenu farby.

Nepoužívajte, ak sú prítomné častice alebo je zmenená farba.

Pri príprave roztoku sa nasledujúce 2 kroky musia vykonávať za aseptických podmienok podľa miestnych noriem o zaobchádzaní s cytotoxickými/cytostatickými liekmi:

KROK 1: RIEDENIE KONCENTRÁTU NA INFÚZNY ROZTOK S DODÁVANÝM ROZPÚŠŤADLOM

- Odoberte 1,8 ml z pridaného rozpúšťadla.
- Vstreknite 1,8 ml rozpúšťadla do injekčnej liekovky koncentrátu Torisel 30 mg.
- Dobre premiešajte rozpúšťadlo a koncentrát otočením injekčnej liekovky. Na odstránenie vzduchových bublín treba nechať dostatok času. Roztok má byť číry až ľahko zakalený, bezfarebný až bledožltý, v podstate bez viditeľných častíc.

Jedna injekčná liekovka koncentrátu Torisel obsahuje 30 mg temsirolimu: keď sa 1,2 ml koncentrátu zmieša s objemom 1,8 ml dodávaného rozpúšťadla, výsledný objem je 3 ml a koncentrácia temsirolimu je 10 mg/ml. Zmes koncentrátu a rozpúšťadla je stabilná najviac 24 hodín pri teplote do 25 °C.

KROK 2: PRIDANIE ZMESI KONCENTRÁTU NA INFÚZNY ROZTOK A ROZPÚŠŤADLA DO INFÚZNEHO ROZTOKU CHLORIDU SODNÉHO S KONCENTRÁCIOU 9 MG/ML (0,9 %)

- Odoberte požadované množstvo zmesi koncentrátu-rozpúšťadla (obsahujúcej temsirolimus s koncentráciou 10 mg/ml) z injekčnej liekovky: t.j. 2,5 ml pre dávku temsirolimu 25 mg.
- Odobratý objem rýchlo vstreknite do 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) na zabezpečenie adekvátneho premiešania.

Takýto roztok sa následne premieša otočením infúzneho vaku alebo fľaše. Treba sa vyhnúť nadmernému pretrepávaniu, pretože to môže spôsobiť tvorbu peny.

Konečné zriedenie roztoku vo vaku alebo fľaši sa má pred podaním prezrieť, či neobsahuje častice a zmenenú farbu. Torisel v infúzii 0,9% chloridu sodného treba chrániť pred nadmerným svetlom a slnečnými lúčmi.

Pri MCL bude potrebných viacero injekčných liekoviek pre každú dávku nad 25 mg.

Podávanie

- Podanie finálne zriedeného roztoku má byť ukončené do šiestich hodín, odkedy sa Torisel prvýkrát pridá do injekčného roztoku 0,9 % chloridu sodného.
- Torisel sa podáva v infúzii 30 až 60 minút raz týždenne. Uprednostňuje sa použitie infúznej pumpy, aby sa zabezpečilo presné podanie lieku.
- Na zabránenie nadmernej straty lieku a zníženie extrakcie DEHP sa musí použiť vhodný materiál na podávanie. Podávacia súprava musí pozostávať z hadičky iného materiálu ako z DEHP a PVC s vhodným filtrom. Na podanie sa odporúča priamy polyétersulfónový filter s veľkosťou pórov najviac 5 mikrometrov, aby sa predišlo možnosti prechodu častíc väčších ako

5 mikrometrov do infúzie. Ak dostupná súprava na podanie nemá začlenený priamy filter, tento filter sa má pridať na koniec súpravy (t.j. koncový filter) predtým, ako zmes dosiahne žilu pacienta. Môžu sa použiť rôzne koncové filtre s veľkosťou otvorov v rozmedzí od 0,2 mikrometrov do 5 mikrometrov. Použitie oboch, priameho aj koncového filtra sa neodporúča (pozri časti 6.1 a 6.2).

- Po zriadení obsahuje Torisel polysorbát 80 a preto sa musia používať vhodné materiály na podávanie (pozri časti 6.1. a 6.2). Je dôležité, aby sa presne dodržiavali odporúčania v časti 4.2.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/424/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. novembra 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. júla 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu/>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Wyeth Lederle S.r.l.
Via Franco Gorgone
Zona Industriale
95100 Catania
Taliansko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2. registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Torisel 30 mg koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok
temsirolimus

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka s 1,2 ml koncentrátu na infúzny roztok obsahuje 30 mg temsirolimu.

Po prvom zriedení koncentrátu s 1,8 ml dodávaného rozpúšťadla je koncentrácia temsirolimu 10 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Koncentrát obsahuje aj: bezvodý etanol, racemický α -tokoferol (E307), propylénglykol (E1520) a kyselinu citrónovú (E330).

Rozpúšťadlo obsahuje: polysorbát 80 (E433), makrogol 400 a bezvodý etanol.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok.

Jedna injekčná liekovka s 1,2 ml koncentrátu.

Jedna injekčná liekovka s 2,2 ml rozpúšťadla.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím zriediť.
Infúzne podanie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa a pokyny na riedenie.
Na intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE POTREBNÉ

Cytotoxický liek: zaobchádzajte s opatrnosťou.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Pre informácie o dobe použiteľnosti zriedeného lieku si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Nezmrazujte.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgicko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/424/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE**

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA KONCENTRÁTU**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Torisel 30 mg sterilný koncentrát
temsirolimus
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím rozried'te

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1,2 ml

6. INÉ

Cytotoxický liek

Uchovávajúte v chladničke

Nezmrazujte.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA ROZPÚŠŤADLA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Rozpúšťadlo pre Torisel
i.v. použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pozri písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

2,2 ml

6. INÉ

Obsahuje: polysorbát 80 (E433), makrogol 400 a bezvodý etanol.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Torisel 30 mg koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok temsirolimus

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Torisel a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Torisel
3. Ako používať Torisel
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Torisel
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Torisel a na čo sa používa

Torisel obsahuje liečivo temsirolimus.

Temsirolimus je selektívny inhibítor enzýmu mTOR (cieľ rapamycínu u cicavcov), ktorý blokuje rast a delenie nádorových buniek.

Torisel sa používa na liečbu nasledujúcich typov rakoviny u dospelých:

- Pokročilá rakovina obličky (obličková rakovina).
- Predtým liečený lymfóm z plášťových buniek, typ rakoviny postihujúci lymfatické uzliny.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Torisel

Nepoužívajte Torisel

- ak ste alergický na temsirolimus, polysorbát 80 alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek uvedených v časti 6.
- ak ste alergický na sirolimus (používa sa na zabránenie neprijatia transplantovaných obličiek organizmom), keďže sirolimus sa uvoľňuje z temsirolimu v tele.
- ak máte lymfóm z plášťových buniek alebo pečeňové problémy.

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete používať Torisel

- **ak ste alergický na antihistaminiká alebo ak nemôžete používať antihistaminiká** z iných zdravotných dôvodov. Antihistaminiká sa podávajú preto, aby napomáhali predchádzať vzniku alergickej reakcie na Torisel, vrátane niektorých životohrozujúcich a zriedkavo smrteľných alergických reakcií. Porozprávajte sa so svojim lekárom o iných možnostiach.

- **ak máte alebo ste mali nádor v mozgu alebo v mieche, problémy s krvácaním alebo podliatiny alebo užívate lieky na zabránenie zrážania krvi (ako je warfarín a acenokumarol).** Torisel môže viesť k zvýšenému riziku krvácania do vášho mozgu. Povedzte svojmu lekárovi, ak počas liečby Toriselom užívate lieky na riedenie krvi alebo máte výskyt akéhokoľvek krvácania alebo modrín.
- **ak máte dýchavičnosť, kašeľ a/alebo horúčku.** Torisel môže oslabovať váš imunitný systém. Počas liečby Toriselom môžete mať vyššie riziko vzniku infekcie krvi, kože, horných dýchacích ciest (vrátane zápalu pľúc) a/alebo močovej sústavy. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nové alebo zhoršujúce sa príznaky alebo ak používate alebo ste nedávno používali lieky, ktoré oslabujú váš imunitný systém.
- **ak máte alebo ste mali zápal pľúc.** Torisel môže spôsobovať nešpecifický intersticiálny zápal pľúc. Vzhľadom k tomu, že niektorí pacienti nemali žiadne príznaky alebo mali len minimálne príznaky, váš lekár vám môže pred liečbou a počas liečby Toriselom odporučiť vyšetrenie pľúc počítačovou tomografiou alebo röntgenový snímok hrudníka. Okamžite povedzte vášmu lekárovi, ak máte akékoľvek nové alebo zhoršujúce sa príznaky dýchacej sústavy ako dýchavičnosť a ťažkosti s dýchaním.
- **ak pijete alkohol alebo ste závislí na alkohole.** Torisel obsahuje alkohol a môže byť škodlivý pre tých, čo pijú alkohol alebo tých, ktorí sú závislí na alkohole. Povedzte vášmu lekárovi, ak ste závislí na alkohole alebo pijete alkohol (pozri časť „Torisel obsahuje etanol [alkohol]“).
- **ak máte alebo ste mali problémy s obličkami.** Váš lekár bude sledovať funkciu vašich obličiek.
- **ak máte alebo ste mali problémy s pečeňou.** Oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas liečby Toriselom vyvinie ktorýkoľvek z nasledujúcich prejavov a príznakov problémov s pečeňou: svrbenie, zožltnutie očí alebo kože, tmavý moč a bolesť alebo ťažkosti v pravej hornej časti brucha. Váš lekár vám urobí krvné vyšetrenia, aby skontroloval funkciu vašej pečene a následne sa môže rozhodnúť znížiť dávku Toriselu.
- **ak máte alebo ste mali vysokú hladinu cholesterolu.** Torisel môže zvýšiť hladiny triglyceridov a/alebo cholesterolu, a to si môže vyžadovať liečbu hypolipidemikami (lieky, ktoré znižujú hladinu cholesterolu v krvi).
- **ak máte podstúpiť alebo ste práve podstúpili operačný zákrok.** Torisel môže zvýšiť riziko problémov pri hojení rán. Torisel sa obvykle vysadí, ak podstupujete operačný zákrok. Váš lekár rozhodne, kedy znovu začnete používať Torisel.
- **ak sa plánujete dať očkovať počas liečby Toriselom.** Očkovanie môže byť menej účinné a niektorým očkovaniam sa má počas liečby Toriselom úplne vyhnúť.
- **ak máte nad 65 rokov.** Môžete byť náchylnejší na výskyt určitých vedľajších účinkov, vrátane opúchania tváre, hnačky, zápalu pľúc, úzkosti, depresie, dýchavičnosti, zníženého počtu bielych krviniek v krvi, bolesti svalov, zmeny vo vnímaní chuti, infekcie horných dýchacích ciest, tekutiny okolo pľúc, raniek a zápalov v ústach a/alebo tráviacom trakte, nádchy, závratov a infekcií.
- **Torisel môže zvýšiť hladinu glukózy v krvi a zhoršiť diabetes mellitus.** To môže viesť k potrebe inzulínovej liečby a/alebo liečby perorálnymi antidiabetikami. Informujte svojho lekára, ak máte nadmerný pocit smädu alebo vyššiu frekvenciu a množstvo moču.
- **Torisel môže znížiť počet krvných buniek, ktoré pomáhajú pri zrážaní krvi a odolávaní infekcii.** To môže zvýšiť riziko krvácania/vzniku podliatín a infekcií (pozri časť „Možné vedľajšie účinky“).
- **ak máte alebo ste mali problémy s očami ako je šedý zákal.** Lekár vám môže predpísať vyšetrenie očí pred alebo počas liečby Toriselom.
- **ak dostávate Torisel,** môžete mať zvýšené riziko vzniku rakoviny, ako je napr. rakovina kože a rakovina lymfatických uzlín (lymfóm).
- **ak dostávate Torisel,** môžete mať zvýšené riziko srdcového infarktu. Ak sa u vás objavia príznaky ako napr. bolesť alebo pocit tlaku v hrudníku, ruke, ramenách alebo čelusti, dýchavičnosť, pocit nevoľnosti (nauzea), úzkosť, potenie alebo závrat, povedzte to svojmu lekárovi.

Ak máte akékoľvek obavy, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Deti a dospievajúci

Tento liek nie je určený deťom a dospievajúcim do 18 rokov, pretože pokročilý karcinóm obličky a lymfóm plášťových buniek nie je relevantný u týchto pacientov a nepôsobí u iných druhov rakoviny.

Iné lieky a Torisel

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Niektoré lieky môžu vplyvať na rozloženie alebo metabolizmus Toriselu, a preto môže byť nutná úprava dávky Toriselu. Predovšetkým informujte svojho lekára alebo lekárnika, ak užívate niektorý z nasledovných liekov:

- proteázové inhibítory využívané pri liečbe infekcie vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV)
- antibiotiká (vrátane rifampicínu) alebo lieky proti plesniam (vrátane itrakonazolu, ketokonazolu a vorikonazolu) používané pri liečbe infekcií
- nefazodón alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu, ktoré sa používajú na liečbu depresie
- antiepileptiká vrátane karbamazepínu, fenytoínu a fenobarbitalu
- rifabutin používaný pri liečbe infekcie u ľudí s HIV a inými ochoreniami
- rastlinné alebo prírodné lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), ktorý sa používa na liečbu miernej depresie
- inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) (ako enalapril, ramipril, lisinopril) alebo blokátory vápnikového kanála (ako amlodipín), ktoré sa používajú na liečbu vysokého krvného tlaku alebo iných kardiovaskulárnych problémov
- amfifilické lieky, ktoré sa používajú na liečbu srdcovej arytmie (ako amiodarón) alebo statíny používané na liečbu vysokej hladiny cholesterolu
- sunitinib, ktorý sa používa na liečbu rakoviny obličiek
- lieky, ktoré sú P-gp substrátmi (ako je digoxín, vinkristín, kolchicín, dabigatran, lenalidomid, paklitaxel)
- kanabidiol (používa sa okrem iného na liečbu záchvatov).

Torisel a jedlo a nápoje

Grapefruit a grapefruitová šťava môže zvýšiť koncentráciu Toriselu v krvi, a preto sa im treba vyhnúť.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako dostanete tento liek.

Torisel sa nesledoval u tehotných žien a nesmie sa používať počas tehotenstva, pokiaľ to nie je úplne nevyhnutné.

Ženy v reprodukčnom veku sa musia vyhýbať otehotneniu pomocou efektívnych antikoncepčných metód počas liečby Toriselom. Muži s partnerkami v reprodukčnom veku majú používať vhodnú antikoncepciu, keď dostávajú Torisel.

Ženy nemajú dojčiť počas liečby Toriselom, keďže tento liek môže ovplyvňovať rast a vývoj dieťaťa.

Torisel obsahuje alkohol (etanol). Ak ste tehotná alebo dojčíte svoje bábätko, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

Torisel obsahuje propylénglykol. Ak ste tehotná, nepoužívajte tento liek, ak vám to neodporučil váš lekár (pozri časť „Torisel obsahuje propylénglykol“). Propylénglykol môže prechádzať do materského

mlieka, preto ak dojčíte, nepoužívajte tento liek, ak vám to neodporučil váš lekár (pozri časť „Torisel obsahuje propylénglykol“).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že by mal Torisel vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak veľmi častými vedľajšími účinkami sú pocit nevoľnosti (nevoľnosť a vracanie) a ťažkosti so zaspávaním alebo spánkom. Ak máte pocit nevoľnosti (nevoľnosť a vracanie), alebo máte problémy so zaspávaním alebo spánkom venujte osobitnú pozornosť vedeniu vozidiel alebo obsluhu strojov.

U pacientov dostávajúcich vyššie dávky Toriselu na liečbu lymfómu z plášťových buniek môže množstvo alkoholu v tomto lieku zhoršiť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje (pozri nižšie časť „Torisel obsahuje etanol [alkohol]“).

Torisel obsahuje etanol (alkohol)

Tento liek obsahuje etanol (alkohol) zodpovedajúci 18 ml piva alebo 7 ml vína v 25 mg dávke. Pacienti dostávajúci vyššiu dávku Toriselu 175 mg v rámci začiatkovej liečby lymfómu z plášťových buniek môžu dostať dávku etanolu zodpovedajúcu až do 122 ml piva alebo 49 ml vína v jednej dávke. To je škodlivé, ak trpíte alkoholizmom a je potrebné zvážiť použitie u tehotných alebo dojčiacich žien, detí a vysoko rizikových skupín akými sú pacienti s ochorením pečene alebo epilepsiou.

Je nepravdepodobné, že množstvo alkoholu v tomto lieku bude mať vplyv na dospelých a dospievajúcich, ani že alkohol bude mať pozorovateľný vplyv na deti. Môže mať nejaké účinky na bábätká a mladšie deti, napríklad ospalosť. Ak ste závislý od alkoholu, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky ďalších liekov. Poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom, ak užívate iné lieky.

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlo alebo na účinky iných liekov (pozri časti „Upozornenia a opatrenia“ a „Vedenie vozidiel a obsluha strojov“).

Torisel obsahuje propylénglykol

Torisel obsahuje 503,3 mg propylénglykolu v každej 25 mg dávke, čo zodpovedá 201,33 mg/ml zriedeného lieku. Ak má vaše dieťa menej ako 5 rokov, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika pred podaním tohto lieku dieťaťu, obzvlášť ak sú dieťaťu podávané iné lieky s obsahom propylénglykolu alebo alkoholu. Ak ste tehotná, dojčíte, ak máte ochorenie pečene alebo obličiek nepoužívajte tento liek, ak vám to neodporučil váš lekár. Váš lekár môže vykonávať dodatočné kontroly, kým používate tento liek.

3. Ako používať Torisel

Torisel bude vždy pripravený a podaný lekárom alebo iným zdravotníckym pracovníkom ako intravenózna infúzia (do vašej žily).

Dostanete injekciu s antihistaminikami (s cieľom zabrániť alergickej reakcii na Torisel) priamo do vašej žily, približne 30 minút pred dávkou Toriselu.

Torisel koncentrát sa musí najprv zriediť s 1,8 ml dodávaného rozpúšťadla, aby sa dosiahla koncentrácia 10 mg/ml pred podaním v injekčnom roztoku 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného (pozri pokyny na riedenie na konci písomnej informácie pre používateľa).

Pri rakovine obličiek je odporúčaná dávka 25 mg podaná v 30- až 60-minútovej infúzii (kvapkaním) raz týždenne.

Pri lymfóme z plášťových buniek sa odporúča dávkovanie 175 mg podaných v 30- až 60-minútovej infúzii (kvapkaním) raz týždenne počas 3 týždňov, nasledovaných dávkou 75 mg podanou v 30- až 60-minútovej infúzii (kvapkaním) raz týždenne.

Liečba Toriselom má pokračovať, kým pretrvávajú priaznivé účinky liečby, alebo kým sa nevyskytnú neprijateľné vedľajšie účinky.

Keďže je liek pripravovaný a podávaný zdravotníckym personálom, je veľmi nepravdepodobné, že sa Vám podá nadmerná dávka alebo že zabudnete užiť dávku.

Ak máte obavy, prosím, okamžite informujte svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Vedľajšie účinky môžu byť zvýraznené pri vyššej dávke 175 mg za týždeň počas počiatočnej liečby lymfómu z plášťových buniek.

Najdôležitejšie nežiaduce účinky, ktoré sa môžu u vás počas liečby Toriselom vyskytnúť, sú uvedené nižšie. Ak spozorujete ktorýkoľvek z nich, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Alergické reakcie

Okamžite povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak máte príznaky angioedému (opuchu na báze alergie) ako je opuchnutá tvár, jazyk alebo hltan a ťažkosti s dýchaním.

Ak spozorujete akékoľvek z uvedených ťažkostí počas podávania Toriselu, lekár alebo sestra infúziu zastaví.

Krvácanie do mozgu

Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa cítite zmätený, neobvykle unavený, máte ťažkosti s rozprávaním alebo pri prehltaní a vaše zrenice majú rozdielnu veľkosť. Tieto príznaky môžu byť zapríčinené krvácaním do mozgu.

Prederavenie čreva, natrhnutie alebo diery v čreve

Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak pociťujete náhlu bolesť brucha, máte vysokú horúčku, pocit nevoľnosti a vracanie alebo krv v stolici. Tieto príznaky môžu byť zapríčinené prederavením čreva.

Zlyhanie obličiek

Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak máte celkový opuch, dýchavičnosť, únavu. Tieto príznaky môžu byť zapríčinené náhlým poklesom funkcie obličiek.

Pľúcna embólia

Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak máte dýchavičnosť, bolesť v oblasti hrudníka, vykašľavate krv, máte zrýchlený tlkot srdca, pocit nevoľnosti, mdloby, potíte sa, sipíte (chrčíte), máte lepkavú alebo namodravú kožu. Tieto príznaky môžu byť zapríčinené krvnou zrazeninou vo vašich pľúcach.

Okamžite tiež povedzte svojmu lekárovi

- ak máte kašeľ, bolesť na hrudníku, ťažkosti s dýchaním. Váš lekár vám môže odporučiť RTG vyšetrenie hrudníka.
- ak poklesol počet bielych krviniek vo vašej krvi. Toto môže zvýšiť riziko výskytu horúčky a infekcie.
- ak poklesol počet krvných doštičiek vo vašej krvi (typ krvných buniek, ktoré napomáhajú pri zrážaní krvi). Toto môže zvýšiť riziko krvácania vo vašom tele.
- ak sa zvýšila hladina cholesterolu a triglyceridov vo vašej krvi.
- ak máte nadmerný pocit smädu alebo vyššiu frekvenciu a množstvo moču. Váš lekár vám môže predpísať inzulín a/alebo perorálnu antidiabetickú liečbu.
- ak ste nedávno podstúpili operačný zákrok. Váš lekár môže odložiť liečbu Toriselom, pokiaľ sa rana celkom nezahojí, pretože tento liek ovplyvňuje proces hojenia už existujúcich rán.

Ďalšie vedľajšie účinky Toriselu môžu zahŕňať

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

Celkový pocit slabosti, triaška, opuch kvôli zadržiavaniu tekutín, bolesť (vrátane bolesti brucha, chrbta, hrudníka a kĺbov), pocit žalúdočnej nevoľnosti (nutkanie na vracanie a vracanie), hnačky, zápcha, bolesť hlavy, teplota, bolesť a zápal ústnej dutiny a/alebo tráviaceho traktu, kašeľ, zápal pľúc, krvácanie z nosa, vyrážky, svrbenie, suchá koža, znížená chuť do jedla, dýchavičnosť, nízke hladiny draslíka v krvi (čo môže vyvolať svalovú slabosť), nízky počet červených krviniek, znížený počet bielych krviniek, ktorý je spojený so zvýšeným rizikom vzniku infekcie, vysoké hladiny cukru v krvi, vysoký cholesterol, vysoké triglyceridy, absces, infekcie (vrátane očných infekcií, chrípky, vírusových infekcií, bronchitídy (zápalu priedušiek), poruchy funkcie obličiek (vrátane obličkového zlyhania), krvné testy, ktoré ukazujú zmeny v spôsobe, akým pracujú obličky, zmeny vo vnímaní chuti, ťažkosti so zaspávaním, nízky počet krvných doštičiek, čo môže spôsobiť krvácanie a modriny.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

Nádcha, začervenanie a opuch ďasien, bolesť v dutine ústnej (vrátane raniiek vo vnútri úst), pocit nafúknutého brucha, bolesť hrdla, vysoký krvný tlak, zápal spojoviek („krvavé oči“) vrátane slzenia, strata chuti, začervenanie a opuch v oblasti kožných folikulov, alergické reakcie, závažné olupovanie kože, zvýšené zrážanie krvi (vrátane trombózy žíl), nízka hladina vápnika v krvi, nízka hladina fosfátov v krvi, infekcie horných dýchacích ciest, zápal pľúc, tekutina v hrudnej dutine, infekcia krvi, dehydratácia, nepokoj, depresia, necitlivosť a típnutie kože, závraty, ospalosť, krvácanie (z pier, úst, zo žalúdka a čriev), zápal výstelky žalúdka, problémy s prehĺtaním, krvácanie do kože (modriny), malé špendlíkovité krvácania, ochorenia nechťov, akné, kvasinková infekcia, hubová infekcia, infekcie močových ciest, zápal močového mechúra, krvné testy, ktoré odrážajú zmeny vo funkcii pečene, vysoká hladina tukov v krvi iných ako triglyceridy, cukrovka, bolesti svalov.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

Perikardiálny výpotok (tekutina okolo srdca, ktorá si môže vyžadovať odstránenie a môže ovplyvniť cirkuláciu krvi).

Krvácanie do mozgu u pacientov s nádormi mozgu alebo pacientov s liekmi na riedenie krvi, očné krvácanie.

Embólia pľúc, prederavenie čreva, problémy s hojením rán po operácii, zápal a opuch hlasiviek.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

Pľúcna infekcia vyvolaná mikroorganizmom *Pneumocystis jiroveci* (pneumónia vyvolaná *Pneumocystis jiroveci*).

Vedľajšie účinky, ktorých frekvencia je neznáma (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

Opuch tváre, pier, jazyka a hrdla, potenciálne spôsobujúci ťažkosti s dýchaním.

Závažné reakcie kože a/alebo mukózných membrán (slizníc), ktoré môžu zahŕňať bolestivé pľuzgiere a horúčku (*Stevensov-Johnsonov syndróm*).

Nevysvetliteľná bolesť svalov, citlivosť alebo slabosť by mohli naznačovať poškodenie svalov (*rabdomyolýza*).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Torisel

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku injekčnej liekovky a škatuli. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajú v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).
Nezmrazujte.

Injekčné liekovky uchovávajú vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Po prvom zriedení koncentrátu s 1,8 ml dodávaného rozpúšťadla sa môže zmes pred ďalším riedením uchovávať po dobu 24 hodín, ak je pri teplote do 25 °C a chránená pred svetlom.

Po ďalšom riedení zmesi koncentrátu-rozpúšťadla s injekčným roztokom 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného sa môže roztok uchovávať po dobu 6 hodín, ak je pri teplote do 25 °C a chránený pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Torisel obsahuje

- Liečivo je temsirolimus.

Jedna injekčná liekovka koncentrátu obsahuje 30 mg temsirolimu.

Po prvom zriedení koncentráту s 1,8 ml dodávaného rozpúšťadla je koncentrácia temsirolimu 10 mg/ml.

- Ďalšie zložky koncentráту sú bezvodý etanol, racemický α -tokoferol (E307), propylénglykol (E1520), a kyselina citrónová (E330). Rozpúšťadlo obsahuje polysorbát 80 (E433), makrogol 400 a bezvodý etanol (pozri časť „Torisel obsahuje etanol (alkohol)“ a „Torisel obsahuje propylénglykol“).

Ako Torisel vyzerá a obsah balenia

Torisel je koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok.

Koncentrát je číry, bezfarebný až bledožltý roztok. Rozpúšťadlo je číry až mierne zakalený, bledožltý až žltý roztok. Roztoky sú v podstate bez viditeľných častíc.

Každé balenie Toriselu obsahuje jednu sklenenú injekčnú liekovku obsahujúcu 1,2 ml koncentráту a jednu sklenenú injekčnú liekovku obsahujúcu 2,2 ml rozpúšťadla.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgicko

Výrobca

Wyeth Lederle S.r.l.
Via Franco Gorgone
Zona Industriale
95100 Catania
Taliansko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Pfizer S.A./ N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A./ N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 3700

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}>

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu/>. Sú tu tiež uvedené linky na iné webové stránky o zriedkavých ochoreniach a liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov

Počas manipulácie a prípravy zmesi má byť Torisel chránený pred nadmerným umelým a slnečným svetlom.

Vaky/nádoby prichádzajúce do kontaktu s Toriselom musia byť vyrobené zo skla, polyolefinu alebo polyetylénu.

Nádoby z polyvinylchloridu (PVC) a zdravotnícke pomôcky nesmú byť používané pre podávanie liekov obsahujúcich polysorbát 80, pretože polysorbát 80 uvoľňuje di-2-etylhexylftalát (DEHP) z PVC.

Torisel 30 mg koncentrát a rozpúšťadlo sa musí pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť pevných častíc a zmenu farby.

Nepoužívajte, ak sú prítomné častice alebo je zmenená farba. Použite novú liekovku.

Riedenie

Koncentrát na infúzny roztok sa musí pred podaním zriediť s pridaným rozpúšťadlom v infúznom roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9%).

Poznámka: Pri lymfóme z plášťových buniek bude potrebných viacero injekčných liekoviek pre každú dávku nad 25 mg. Každá injekčná liekovka Toriselu sa musí zriediť podľa nižšie uvedených pokynov. Požadované množstvo zmesi koncentráту-rozpúšťadla z každej injekčnej liekovky sa musí zmiešať v jednej striekačke na rýchlu injekciu v 250 ml injekčného roztoku 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného (pozri časť 4.2).

Zmes koncentráту a rozpúšťadla je potrebné vizuálne skontrolovať na prítomnosť pevných častíc a zmenu farby. **Nepoužívajte, ak sú prítomné častice alebo je zmenená farba.**

Pri príprave roztoku sa nasledujúce 2 kroky musia vykonávať za aseptických podmienok podľa miestnych noriem o zaobchádzaní s cytotoxickými/cytostatickými liekmi:

KROK 1: RIEDENIE KONCENTRÁTU NA INFÚZNY ROZTOK S PRIDANÝM ROZPÚŠŤADLOM

- Odoberte 1,8 ml z pridaného rozpúšťadla.
- Vstreknite 1,8 ml rozpúšťadla do injekčnej liekovky koncentrátu Torisel 30 mg.
- Dobre premiešajte rozpúšťadlo a koncentrát otočením injekčnej liekovky. Na odstránenie vzduchových bublín treba nechať dostatok času. Roztok má byť číry až ľahko zakalený, bezfarebný až bledožltý, v podstate bez viditeľných častíc.

Jedna injekčná liekovka koncentrátu Torisel obsahuje 30 mg temsirolimu: keď sa 1,2 ml koncentrátu zmieša s 1,8 ml dodávaného rozpúšťadla, výsledný objem je 3 ml a koncentrácia temsirolimu je 10 mg/ml. Zmes koncentrátu a rozpúšťadla je stabilná najviac 24 hodín pri teplote do 25 °C.

KROK 2: PRIDANIE ZMESI KONCENTRÁTU NA INFÚZNY ROZTOK A ROZPÚŠŤADLA DO INJEKČNÉHO ROZTOKU 9 MG/ML (0,9 %) CHLORIDU SODNÉHO

- Odoberte požadované množstvo zmesi koncentrátu-rozpúšťadla (obsahujúcej temsirolimus s koncentráciou 10 mg/ml) z injekčnej liekovky: t.j. 2,5 ml pre dávku temsirolimu 25 mg.
- Odoberatý objem rýchlo vstreknite do 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) na zabezpečenie adekvátneho premiešania.

Takýto roztok sa následne premieša otočením infúzneho vaku alebo fľaše. Treba sa vyhnúť nadmernému pretrepávaniu, pretože to môže spôsobiť tvorbu peny.

Konečné zriedenie roztoku vo vaku alebo vo fľaši sa má pred podaním prezrieť, či neobsahuje častice a zmenenú farbu. Torisel v infúzii 0,9 % chloridu sodného treba chrániť pred nadmerným svetlom a slnečnými lúčmi.

Pri lymfóme z plášťových buniek sa pri každej dávke väčšej ako 25 mg vyžaduje viac injekčných liekoviek.

Podávanie

- Podanie finálne zriedeného roztoku má byť ukončené do šiestich hodín, odkedy sa Torisel pridá do injekčného roztoku 0,9% chloridu sodného.
- Torisel sa podáva v infúzii 30 až 60 minút raz týždenne. Uprednostňuje sa použitie infúznej pumpy, aby sa zabezpečilo presné podanie lieku.
- Na zabránenie nadmernej straty lieku a zníženie extrakcie DEHP sa musí použiť vhodný materiál na podávanie. Podávacia súprava musí pozostávať z hadičky iného materiálu ako z DEHP a PVC s vhodným filtrom. Na podanie sa odporúča priamy polyétersulfónový filter s veľkosťou pórov najviac 5 mikrometrov, aby sa predišlo možnosti prechodu častíc väčších ako 5 mikrometrov do infúzie. Ak dostupná súprava na podanie nemá začlenený priamy filter, tento filter sa má pridať na koniec súpravy (t.j. koncový filter) predtým, ako zmes dosiahne žilu pacienta. Môžu sa použiť rôzne koncové filtre s veľkosťou otvorov v rozmedzí od 0,2 mikrometrov do 5 mikrometrov. Použitie oboch, priameho aj koncového filtra sa neodporúča.
- Po zriedení obsahuje Torisel polysorbát 80, a preto sa musia používať vhodné materiály na podávanie. Je dôležité, aby sa presne dodržiavali odporúčania v SPC, časti 4.2 a 6.6.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.