

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Torisel 30 mg koncentrat i otapalo za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 30 mg temsirolimusa.

Nakon što se koncentrat prvi put razrijedi s 1,8 ml otapala, koncentracija temsirolimusa je 10 mg/ml (vidjeti dio 4.2).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Etanol

1 bočica koncentrata sadrži 474 mg bezvodnog etanola što odgovara 394,6 mg/ml (39,46 % w/v)
1,8 ml priloženog otapala sadrži 358 mg bezvodnog etanola, što odgovara 199,1 mg/ml (19,91 % w/v).

Propilenglikol

- 1 bočica koncentrata sadrži 604 mg propilenglikola što odgovara 503,3 mg/ml (50,33 % w/v).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat i otapalo za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Koncentrat je bistra, bezbojna do svijetložuta otopina, koja ne sadrži vidljive čestice.

Otapalo je bistra do blago zamućena, svijetložuta do žuta otopina, koja ne sadrži vidljive čestice.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Karcinom bubrežnih stanica

Torisel je indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica (engl. *renal cell carcinoma*, RCC) koji imaju najmanje tri od šest prognostičkih čimbenika rizika (vidjeti dio 5.1).

Limfom plaštenih stanica

Torisel je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s relapsom i/ili refraktornim limfomom plaštenih stanica (engl. *mantle cell lymphoma*, MCL) (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj lijek se mora primjenjivati pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni antineoplastičkih lijekova.

Doziranje

Bolesnicima treba dati intravenski difenhidramin (ili slični antihistaminik) u dozi od 25 mg do 50 mg približno 30 minuta prije početka svake doze temsirolimusa (vidjeti dio 4.4).

Terapiju Toriselom potrebno je nastaviti sve dok bolesnik više nema kliničke koristi od terapije ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Karcinom bubrežnih stanica

Preporučena doza temsirolimusa za uznapredovali RCC iznosi 25 mg i primjenjuje se intravenskom infuzijom u trajanju od 30 do 60 minuta jedanput na tjedan.

Liječenje nuspojava za koje postoji sumnja može zahtijevati privremeni prekid terapije i/ili sniženje doze temsirolimusa. Ako se sumnjiva reakcija ne može riješiti odgađanjem primjene, onda se doza temsirolimusa može snižavati za 5 mg tjedno.

Limfom plaštenih stanica

Preporučeni režim doziranja temsirolimusa kod MCL-a sastoji se od primjene doze od 175 mg infuzijom u trajanju od 30 do 60 minuta jedanput na tjedan tijekom 3 tjedna te nakon toga primjene tjednih doza od 75 mg infuzijom u trajanju od 30 do 60 minuta. Početna doza od 175 mg bila je povezana sa značajnom incidencijom štetnih događaja pa je u većine bolesnika bilo potrebno smanjiti dozu ili odgoditi primjenu. Koliko početna doza od 175 mg pridonosi ishodu djelotvornosti trenutno nije poznato.

Liječenje sumnjivih nuspojava može zahtijevati privremeni prekid terapije i/ili smanjenje doze temsirolimusa sukladno smjernicama u sljedećim tablicama. Ako se sumnjiva reakcija ne može riješiti privremenim prekidom primjene i/ili optimalnom medicinskom terapijom, onda je potrebno sniziti dozu temsirolimusa kako je prikazano u tablici niže.

Sniženja razine doze

Sniženje razine doze	Početna doza 175 mg	Doza kojom se nastavlja liječenje^a 75 mg
-1	75 mg	50 mg
-2	50 mg	25 mg

^a U kliničkom ispitivanju limfoma plaštenih stanica bilo je dopušteno sniziti dozu u bolesnika do dvije razine.

Prilagodbe doze temsirolimusa na temelju tjednog apsolutnog broja neutrofila i broja trombocita

Apsolutni broj neutrofila	Trombociti	Doza temsirolimusa
$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$	100% planirane doze
$< 1,0 \times 10^9/l$	$< 50 \times 10^9/l$	pričekati ^a

^a Nakon oporavka apsolutnog broja neutrofila na $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ($1000 \text{ stanica/mm}^3$) i trombocita na $\geq 50 \times 10^9/l$ ($50\,000 \text{ stanica/mm}^3$), doze treba prilagoditi na sljedeću nižu razinu sukladno gornjoj tablici. Ako se u bolesnika apsolutni broj neutrofila ne može održati na vrijednosti $> 1,0 \times 10^9/l$, a trombocita na vrijednosti $> 50 \times 10^9/l$ pri dozi na sniženoj razini, onda treba dati dozu na sljedećoj nižoj razini nakon što se oporavi broj krvnih stanica.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno posebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Temsirolimus se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Temsirolimus se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s uznapredovalim RCC-om i blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s RCC-om i teškim oštećenjem funkcije jetre, preporučena doza za one koji imaju početnu vrijednost trombocita $\geq 100 \times 10^9/l$ je 10 mg intravenski jedanput na tjedan infuzijom u trajanju od 30 do 60 minuta (vidjeti dio 5.2).

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s MCL-om i blagim oštećenjem funkcije jetre. Temsirolimus se ne smije primjenjivati u bolesnika s MCL-om i umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene temsirolimusa u pedijatrijskoj populaciji u indikacijama RCC-a i MCL-a.

Temsirolimus se ne smije primjenjivati u pedijatrijske populacije za liječenje neuroblastoma, rabdomiosarkoma ili glioma visokog stupnja, zbog upitne djelotvornosti na temelju dostupnih podataka (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Torisel je namijenjen samo za intravensku primjenu. Razrijeđena se otopina mora primijeniti intravenskom infuzijom.

Bočica koncentrata mora se prvo razrijediti s 1,8 ml priloženog otapala kako bi se dobila koncentracija temsirolimusa od 10 mg/ml. Potrebna količina mješavine temsirolimusa i otapala (10 mg/ml) mora se izvući i zatim brzo ubrizgati u otopinu za injekciju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%).

Za upute o razrjeđivanju i pripremi ovog lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na temsirolimus, njegove metabolite (uključujući sirolimus), polisorbat 80 ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Primjena temsirolimusa u bolesnika s MCL-om koji imaju umjereno do teško oštećenje funkcije jetre.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Incidencija i težina štetnih događaja ovise o dozi. Bolesnici koji primaju početnu dozu od 175 mg na tjedan za liječenje limfoma plaštenih stanica moraju se pažljivo pratiti u slučaju da bude potrebno sniziti dozu ili odgoditi primjenu.

Pedijatrijska populacija

Temsirolimus se ne preporučuje u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.1).

Starije osobe

Na temelju rezultata ispitivanja faze III RCC-a, vjerojatnost nastanka određenih nuspojava može biti veća u starijih bolesnika (u dobi od ≥ 65 godina), uključujući edeme, proljev i upalu pluća. Na temelju rezultata ispitivanja faze III MCL-a, vjerojatnost nastanka određenih nuspojava u starijih bolesnika (u

dobi od ≥ 65 godina), uključujući nastanak pleuralnog izljeva, tjeskobe, depresije, nesanice, dispneje, leukopenije, limfopenije, mialgije, artralgijske, gubitka osjeta okusa, omaglice, infekcije gornjih dišnih puteva, mukozitisa i rinitisa.

Oštećenje funkcije bubrega/zatajenje bubrega

Temsirolimus se zanemarivo eliminira putem bubrega; nisu provedena ispitivanja u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Temsirolimus nije ispitan u bolesnika na hemodijalizi.

Zatajenje bubrega (uključujući smrtnu ishodu) opaženo je u bolesnika koji primaju temsirolimus zbog uznapredovalog RCC-a i/ili s već postojećom bubrežnom insuficijencijom (vidjeti dio 4.8).

Oštećenje funkcije jetre

Potreban je oprez kod liječenja bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Temsirolimus se pretežno uklanja putem jetre. U fazi I otvorenog ispitivanja povišenja doze u 110 ispitanika s uznapredovalom zloćudnom bolešću i normalnom ili oštećenom funkcijom jetre, koncentracije temsirolimusa i njegovog metabolita sirolimusa bile su povećane u bolesnika s povišenim razinama aspartat aminotransferaze (AST) ili bilirubina. Preporučuje se određivati razine AST-a i bilirubina prije početka i periodički tijekom terapije temsirolimusom. Povećana stopa smrtnih slučajeva bila je opažena u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre. Smrtni slučajevi uključivali su one zbog progresije bolesti; međutim, ne može se isključiti uzročno-posljedična veza.

Na temelju ispitivanja faze I, ne preporučuje se prilagodba doze temsirolimusa u bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica i početnim brojem trombocita $\geq 100 \times 10^9/l$ te blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin povećan do 3 puta iznad gornje granice normale [GGN] uz bilo kakav poremećaj AST-a ili definiran prema Child-Pugh klasifikaciji kao A ili B). U bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica i teškim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin >3 puta iznad GGN uz bilo kakav poremećaj AST-a ili definiran prema Child-Pugh klasifikaciji kao C), preporučena doza za bolesnike koji imaju početni broj trombocita $\geq 100 \times 10^9/l$ je 10 mg intravenski, jedanput na tjedan u infuziji u trajanju od 30 do 60 minuta (vidjeti dio 4.2).

Intracerebralno krvarenje

U bolesnika s tumorima središnjeg živčanog sustava (SŽS) (primarni tumori SŽS-a ili metastaze) i/ili onih koji primaju antikoagulantnu terapiju može postojati povećan rizik od intracerebralnog krvarenja (uključujući smrtnu ishodu) za vrijeme primanja terapije temsirolimusom.

Trombocitopenija, neutropenija i anemija

Trombocitopenija i/ili neutropenija 3. i 4. stupnja opažene su u kliničkom ispitivanju limfoma plaštenih stanica (vidjeti dio 4.8). Bolesnici koji primaju temsirolimus i razviju trombocitopeniju mogu biti pod povišenim rizikom od krvarenja, uključujući epistaksu (vidjeti dio 4.8). Bolesnici s početnom neutropenijom koji primaju temsirolimus mogu biti pod povećanim rizikom od razvoja febrilne neutropenije. Slučajevi anemije zabilježeni su u RCC-u i u MCL-u (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se praćenje kompletne krvne slike prije početka terapije temsirolimusom te periodično nakon toga.

Infekcije

Bolesnici mogu biti imunosuprimirani i potrebno ih je pažljivo promatrati zbog moguće pojave infekcija, uključujući oportunističke infekcije. Bolesnici koji primaju 175 mg na tjedan za liječenje limfoma plaštenih stanica imaju znatno povećan broj infekcija (uključujući infekcije 3. i 4. stupnja) u usporedbi s nižim dozama i usporedivo s onima pri konvencionalnoj kemoterapiji. Slučajevi

pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis jirovecii*, od kojih neki sa smrtonosnim ishodom, zabilježeni su u bolesnika koji su primali temsirolimus, od kojih su mnogi također primali kortikosteroide ili druga imunosupresivna sredstva. Za bolesnike koji zahtijevaju istodobnu primjenu kortikosteroida ili drugih imunosupresivnih sredstava može se razmotriti profilaksa pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis jirovecii*.

Katarakta

Katarakta je opažena u nekih bolesnika koji su primali kombinaciju temsirolimusa i interferona- α (IFN- α).

Reakcije preosjetljivosti/infuzijske reakcije

S primjenom temsirolimusa povezuju se reakcije preosjetljivosti/reakcije na infuziju (uključujući neke životno opasne i rijetke reakcije sa smrtnim ishodom), u koje se između ostaloga ubrajaju navale crvenila, bol u prsištu, dispneja, hipotenzija, apneja, gubitak svijesti, preosjetljivost i anafilaksija (vidjeti dio 4.8). Te reakcije mogu nastati vrlo rano kod prve infuzije, ali se mogu pojaviti i kod naknadnih infuzija. Bolesnike je potrebno početi promatrati od početka infuzije i imati na raspolaganju odgovarajuću potpurnu skrb. Infuziju temsirolimusa treba prekinuti u svih bolesnika s teškim reakcijama na infuziju i primijeniti odgovarajuću medicinsku terapiju. Procjenu koristi i rizika potrebno je napraviti prije nastavka terapije temsirolimusom u bolesnika s teškim ili životno opasnim reakcijama.

Ako bolesnik razvije reakciju preosjetljivosti tijekom infuzije temsirolimusa usprkos premedikaciji, infuzija se mora prekinuti, a bolesnika promatrati najmanje 30 do 60 minuta (ovisno o težini reakcije). S liječenjem se može nastaviti prema prosudbi liječnika nakon primjene antagonista H_1 -receptora (difenhidramina ili sličnog antihistaminika) i antagonista H_2 -receptora (intravenskog famotidina u dozi 20 mg ili intravenskog ranitidina u dozi od 50 mg) približno 30 minuta prije ponovnog početka infuzije temsirolimusa. Može se razmotriti primjena kortikosteroida; međutim, djelotvornost liječenja kortikosteroidima u takvom slučaju nije utvrđena. S infuzijom se može nastaviti sporije (do 60 minuta) i potrebno ju je dovršiti u roku od šest sati od vremena kad se temsirolimus prvi put dodao u otopinu za injekciju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%).

Budući da se bolesnicima preporučuje dati H_1 antihistaminik prije početka intravenske infuzije temsirolimusa, temsirolimus treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na antihistaminik ili u bolesnika koji ne mogu primiti antihistaminik zbog drugih medicinskih razloga.

Reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju/anafilaktoidne reakcije, angioedem, ekfolijativni dermatitis i hipersenzitivni vaskulitis, povezani su s peroralnom primjenom sirolimusa.

Hiperglikemija/intolerancija glukoze/šećerna bolest

Bolesnike treba upozoriti da liječenje temsirolimusom može biti povezano s povišenom razinom glukoze u krvi kako u osoba sa šećernom bolešću tako i u onih koji nemaju šećernu bolest. U RCC kliničkom ispitivanju - kliničkom ispitivanju faze III RCC-a, 26% bolesnika prijavilo je hiperglikemiju kao štetni događaj. U MCL kliničkom ispitivanju - kliničkom ispitivanju faze III MCL-a, 11% bolesnika prijavilo je hiperglikemiju kao štetni događaj. To može dovesti do potrebe da se povisi doza ili započne terapija inzulinom i/ili hipoglikemicima. Bolesnicima treba savjetovati da prijave pojačano žeđanje ili povećanje volumena mokraće ili učestalosti mokrenja.

Intersticijska bolest pluća

U bolesnika koji su tjedno intravenski dobivali temsirolimus zabilježeni su slučajevi nespecifičnog intersticijskog pneumonitisa, uključujući prijave smrtnih slučajeva. Neki su bolesnici bili asimptomatski ili su imali minimalne simptome, a pneumonitis je otkriven na snimkama kompjutoriziranom tomografijom ili rendgenskoj snimci pluća. Drugi su imali simptome poput dispneje, kašlja i vrućice. U nekih je bolesnika bilo potrebno prekinuti primjenu temsirolimusa ili

uvesti liječenje kortikosteroidima i/ili antibioticima, dok su drugi nastavili liječenje bez dodatne intervencije. Preporučuje se radiološki pregled bolesnika tako da se naprave snimke pluća kompjutoriziranom tomografijom ili rendgensko snimanje pluća prije početka terapije temsirolimusom. Mogu se razmotriti povremeni kontrolni pregledi. Preporučuje se pažljivo pratiti bolesnike zbog moguće pojave kliničkih respiratornih simptoma, a bolesnicima treba savjetovati da odmah prijave sve nove respiratorne simptome ili njihovo pogoršanje. Ako se razviju klinički značajni respiratorni simptomi, primjena temsirolimusa može biti privremeno prekinuta sve do oporavka simptoma i poboljšanja radiografskih nalaza pneumonitisa. Oportunističke infekcije poput pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis jirovecii* treba uzeti u obzir kod diferencijalne dijagnoze. Može se razmotriti empirijsko liječenje kortikosteroidima i/ili antibioticima. Za bolesnike koji zahtijevaju primjenu kortikosteroida, može se razmotriti profilaksa pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis jirovecii*.

Hiperlipemija

Primjena temsirolimusa bila je povezana s povećanjem serumskih triglicerida i kolesterola. U RCC kliničkom ispitivanju 1, hiperlipemija je bila zabilježena kao štetni događaj u 27% bolesnika. U MCL kliničkom ispitivanju, hiperlipemija je bila zabilježena kao štetni događaj u 9,3% bolesnika. Zbog toga može biti potrebno započeti liječenje hipolipemicima ili povišiti njihovu dozu. Prije i tijekom liječenja temsirolimusom potrebno je odrediti kolesterol i trigliceride u serumu. Poznata povezanost temsirolimusa s hiperlipemijom može predisponirati za infarkt miokarda.

Komplikacije cijeljenja rane

Primjena temsirolimusa povezana je s poremećenim cijeljenjem rana; stoga je potreban oprez kod primjene temsirolimusa u perioperacijskom razdoblju.

Zloćudne bolesti

Kao posljedica imunosupresije, moguć je razvoj limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito kože. Kao i inače za bolesnike s povećanim rizikom od raka kože, izlaganje sunčevoj svjetlosti i ultraljubičastom (UV) svjetlu treba ograničiti na način da se nosi zaštitna odjeća i koristi krema za sunčanje s visokim zaštitnim faktorom.

Istodobna primjena temsirolimusa i sunitiniba

Kombinacija temsirolimusa i sunitiniba rezultirala je toksičnošću koja je ograničavala dozu. Toksičnosti koje ograničavaju dozu (3./4. stupanj eritematoznog makulopapuloznog osipa, gihta/celulitisa koji su zahtijevali hospitalizaciju) bile su opažene u 2 od 3 liječena bolesnika u prvoj kohorti ispitivanja faze I pri primjeni intravenskih doza temsirolimusa od 15 mg na tjedan i peroralnih doza sunitiniba od 25 mg na dan (1.-28. dana nakon čega je slijedila dvotjedna stanka) (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) i/ili blokatora kalcijevih kanala

Potreban je oprez kada se temsirolimus primjenjuje istodobno s ACE inhibitorima (primjerice s ramiprilom) i/ili blokatorima kalcijevih kanala (primjerice s amlodipinom). Povećani rizik od angioneurotskog edema (uključujući kasne reakcije koje nastaju dva mjeseca nakon početka terapije) moguć je u bolesnika koji istodobno primaju temsirolimus s ACE inhibitorom i/ili blokatorom kalcijevih kanala (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Tvari koje induciraju CYP3A metabolizam

Tvari poput karbamazepina, fenobarbitala, fenitoina, rifampicina i gospine trave jaki su induktori CYP3A4/5 i mogu smanjiti zajedničku izloženost djelatnim tvarima, temsirolimusu i njegovom metabolitu sirolimusu. Stoga je u bolesnika s RCC-om potrebno izbjegavati kontinuiranu primjenu

tvari koje mogu inducirati CYP3A4/5 dulje od 5 do 7 dana. U bolesnika s MCL-om preporučuje se izbjegavati istodobnu primjenu induktora CYP3A4/5 zato što primaju više doze temsirolimusa (vidjeti dio 4.5).

Tvari koje inhibiraju CYP3A metabolizam

Tvari poput inhibitora proteaze (nelfinavir, ritonavir), antimikotika (npr. itraconazola, ketokonazola, vorikonazola) i nefazodona jaki su inhibitori CYP3A4 i mogu povećati koncentracije u krvi djelatnih tvari, temsirolimusa i njegovog metabolita sirolimusa. Stoga treba izbjegavati istodobno liječenje tvarima koje mogu jako inhibirati CYP3A4. Istodobno liječenje umjereno jakim inhibitorima CYP3A4 (npr. aprepitantom, eritromicinom, flukonazolom, verapamilom, sokom od grejpa) smije se primijeniti samo s oprezom u bolesnika koji primaju 25 mg, a treba ga izbjegavati u bolesnika koji primaju temsirolimus u dozama višima od 25 mg (vidjeti dio 4.5). Potrebno je razmotriti druge mogućnosti liječenja pomoću tvari koje ne mogu inhibirati CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Tvari koje utječu na P-glikoprotein

Istodobna primjena mTOR inhibitora s inhibitorima P-glikoproteina (P-gp) može dovesti do povećanja razina mTOR inhibitora u krvi. Potreban je oprez kada se temsirolimus primjenjuje istodobno s lijekovima koji inhibiraju P-glikoprotein. Treba pažljivo pratiti kliničko stanje bolesnika. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu temsirolimusa (vidjeti dio 4.5).

Cijepljenje

Imunosupresivi mogu utjecati na odgovor na cijepljenje. Tijekom liječenja temsirolimusom, cijepljenje može biti manje učinkovito. Primjenu živih cjepiva treba izbjegavati tijekom liječenja temsirolimusom. Živa cjepiva su, na primjer, cjepivo protiv ospica, zaušnjaka, rubeole, peroralno cjepivo protiv poliomijelitisa, bacil Calmette-Guérin (BCG), cjepivo protiv žute groznice, vodenih kozica i tifoidno cjepivo TY21a.

Informacija o pomoćnoj tvari

Etanol

Nakon što se koncentrat prvi put razrijedi pomoću 1,8 ml priloženog otapala, mješavina koncentrata i otapala sadrži 35 vol % etanola (alkohola), tj. do 0,693 g na 25 mg doze temsirolimusa, što odgovara 18 ml piva ili 7 ml vina po dozi. Bolesnici kojima se primjenjuje viša doza od 175 mg temsirolimusa za početno liječenje limfoma plaštenih stanica mogu primiti do 4,85 g etanola (što odgovara 122 ml piva ili 49 ml vina po dozi).

Primjer izloženosti etanolu na temelju maksimalne pojedinačne dnevne doze (vidjeti dio 4.2) su sljedeće:

- Primjena veće doze od 175 mg temsirolimusa u inicijalnom liječenju refraktornog limfoma plaštenih stanica kod odraslog bolesnika tjelesne težine 70 kg rezultirat će izloženošću etanolu od 69,32 mg/kg što može uzrokovati porast koncentracije alkohola u krvi od oko 11,5 mg/100 ml.

Za usporedbu, u odrasle osobe koja popije čašu vina ili 500 ml piva, koncentracija alkohola u krvi će vjerojatno biti oko 50 mg/100 ml.

Nije vjerojatno da će količina etanola prisutna u ovom lijeku imati učinak na odrasle i adolescente, te nije vjerojatno da će njegovi učinci biti primjetni u djece. Može imati u nekoj mjeri učinak na novorođenčad i manju djecu, poput izrazite pospanosti.

Potrebno je pažljivo razmotriti sadržaj etanola u ovom lijeku kod primjene u sljedećih skupina bolesnika koji mogu biti izloženi većem riziku od nuspojava povezanih s etanolom:

- trudnice ili dojilje (vidjeti dio 4.6),
- bolesnici koji pate od alkoholizma.

O tome treba voditi računa u trudnica ili dojilja, djece te visokorizičnih skupina ljudi poput bolesnika s bolešću jetre ili epilepsijom. Količina alkohola u ovom lijeku može promijeniti učinak drugih lijekova.

Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže npr. propilenglikol ili etanol može dovesti do nakupljanja etanola i izazvati nuspojave, naročito u manje djece s malim ili nezrelim metaboličkim kapacitetom.

Količina alkohola u ovom lijeku može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.7).

Propilenglikol

Torisel sadrži propilenglikol (vidjeti dio 2). Kao primjer izloženosti propilenglikolu na temelju maksimalne dnevne doze (vidjeti dio 4.2) je sljedeći: primjena veće doze od 175 mg temsirolimusa u inicijalnom liječenju limfoma plaštenih stanica primijenjena odrasloj osobi tjelesne težine 70 kg dovela bi do izloženosti propilenglikolu od 50,33 mg/kg/dan.

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre, koji primaju propilenglikol u dozi ≥ 50 mg/kg/dan, potreban je medicinski nadzor, uključujući mjerenje osmolarnog i/ili anionskog procjepa. Prijavljeni su razni štetni učinci koji se pripisuju propilenglikolu, kao što su disfunkcija bubrega (akutna tubularna nekroza), akutno zatajenje bubrega i disfunkcija jetre.

Dugotrajna primjena lijekova koji sadrže propilenglikol, kao i istodobna primjena drugih supstrata alkohol dehidrogenaze (npr. etanola) povećava rizik od akumulacije i toksičnosti propilenglikola, osobito u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega.

Doze propilenglikola ≥ 1 mg/kg/dan mogu izazvati ozbiljne štetne učinke u novorođenčadi, dok doze ≥ 50 mg/kg/dan mogu izazvati štetne učinke u djece mlađe od 5 godina i smiju se primjenjivati jedino ovisno o pojedinom slučaju.

Primjenu doze propilenglikola ≥ 50 mg/kg/dan u bolesnika koje su trudne ili doje smije se razmotriti jedino od slučaja do slučaja (vidjeti dio 4.6).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Istodobna primjena temsirolimusa sa sunitinibom

Kombinacija temsirolimusa i sunitiniba rezultirala je toksičnošću koja je ograničavala dozu. Toksičnosti koje ograničavaju dozu (eritematozni makulopapulozni osip 3./4. stupnja, giht/celulitis koji je zahtijevao hospitalizaciju) bile su opažene u dva od tri liječena bolesnika u prvoj kohorti ispitivanja faze I pri intravenski primjenjivanim dozama temsirolimusa od 15 mg na tjedan i peroralnim dozama sunitiniba od 25 mg na dan (1.-28. dana nakon čega je slijedila dvotjedna stanka) (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) i/ili blokatora kalcijevih kanala

Povećana incidencija angioneurotskog edema (uključujući kasne reakcije koje nastaju dva mjeseca nakon početka terapije) opažena je u bolesnika koji su istodobno primali temsirolimus ili druge mTOR inhibitore u kombinaciji s ACE inhibitorom (primjerice ramiprilom) i/ili blokatorom kalcijevih kanala (primjerice amlodipinom) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Tvari koje induciraju CYP3A metabolizam

Istodobna primjena temsirolimusa s rifampicinom, jakim induktorom CYP3A4/5, nije imala značajnog učinka na maksimalnu koncentraciju ($C_{\max}$) i površinu ispod krivulje koncentracije tijekom vremena (AUC) temsirolimusa nakon intravenske primjene, ali je smanjila $C_{\max}$ sirolimusa za 65% i AUC sirolimusa za 56%, u usporedbi s liječenjem samo temsirolimusom. Stoga je potrebno izbjegavati istodobno liječenje tvarima koje mogu inducirati CYP3A4/5 [npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin i gospina trava] (vidjeti dio 4.4).

Tvari koje inhibiraju CYP3A metabolizam

Istodobna primjena temsirolimusa u dozi od 5 mg s ketokonazolom, jakim inhibitorom CYP3A4, nije imala značajnog učinka na $C_{\max}$ ili AUC temsirolimusa; međutim, AUC sirolimusa povećao se 3,1 puta, a AUC_{sum} (temsirolimus + sirolimus) povećao se 2,3 puta u usporedbi sa samim temsirolimusom. Učinak na koncentraciju nevezanog sirolimusa nije utvrđen, ali očekuje se da će biti veći od učinka na koncentracije u punoj krvi zbog zasićenja vezanja za crvene krvne stanice. Taj učinak mora biti izraženiji pri dozi od 25 mg. Stoga, tvari koje su jaki inhibitori aktivnosti CYP3A4 (npr. nelfinavir, ritonavir, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, nefazodon) povećavaju koncentracije sirolimusa u krvi. Istodobno liječenje temsirolimusom i ovim tvarima treba izbjegavati (vidjeti dio 4.4).

Istodobno liječenje umjereno jakim inhibitorima CYP3A4 (npr., diltiazemom, verapamilom, klaritromicinom, eritromicinom, aprepitantom, amiodaronom) smije se primijeniti samo s oprezom u bolesnika koji primaju 25 mg, a treba ga izbjegavati u bolesnika koji primaju doze temsirolimusa više od 25 mg.

Kanabidiol (inhibitor P-glikoproteina)

Zabilježene su povećane razine drugih mTOR inhibitora u krvi tijekom njihove istodobne primjene s kanabidiolom. Istodobna primjena kanabidiola s drugim oralnim mTOR inhibitorom u ispitivanju provedenom u zdravih dobrovoljaca dovela je do povećanja izloženosti mTOR inhibitoru od približno 2,5 puta za $C_{\max}$ i AUC zbog inhibicije intestinalne efluksne pumpe, P-glikoproteina, kanabidiolom. Dokazano je da je temsirolimus supstrat za P-gp *in vitro*. Potreban je oprez kod istodobne primjene kanabidiola s temsirolimusom, uz pažljivo praćenje radi mogućih nuspojava i prilagođavanje doze temsirolimusa prema potrebi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP2D6 ili CYP3A4/5

Kod 23 zdrava ispitanika koncentracija desipramina, koji je supstrat CYP2D6, bila je nepromijenjena kada je istodobno primijenjeno 25 mg temsirolimusa. Učinak inhibicije enzima CYP2D6 nakon primjene jednokratnih doza od 175 mg i 75 mg temsirolimusa bio je ispitan u 36 bolesnika sa limfomom plaštenih stanica, uključujući 4 spora metabolizatora. Analiza populacijske farmakokinetike bazirana na rijetkom uzorkovanju ukazuje da nema klinički značajnih učinaka interakcija na AUC i $C_{\max}$ CYP2D6 supstrata desipramina. Ne očekuje se klinički značajan učinak kada se temsirolimus primjenjuje istodobno s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP2D6.

Učinak doze temsirolimusa od 175 mg ili 75 mg na supstrate enzima CYP3A4/5 nije ispitan. Međutim, *in vitro* ispitivanja na mikrosomima ljudske jetre, popraćena farmakokinetičkim fiziološkim modelima, su ukazala da je koncentracija u krvi postignuta nakon doze temsirolimusa od 175 mg najvjerojatnije dovela do značajne inhibicije CYP3A4/5 (vidjeti dio 5.2). Stoga se savjetuje oprez tijekom istodobne primjene temsirolimusa u dozi od 175 mg s lijekovima koji se prvenstveno metaboliziraju putem CYP3A4/5 i koji imaju uzak terapijski indeks.

Interakcije s lijekovima koji su supstrati P-glikoproteina

U jednom *in vitro* ispitivanju, temsirolimus je inhibirao transport supstrata P-glikoproteina (P-gp) uz vrijednost IC₅₀ od 2 µM. *In vivo*, učinak inhibicije P-gp nije ispitan u kliničkim ispitivanjima interakcija između dva lijeka. Međutim, nedavni preliminarni podaci iz ispitivanja faze 1 kombinirane primjene lenalidomida (doza od 25 mg) i temsirolimusa (doza od 20 mg) izgleda da podržavaju *in vitro* nalaze koji upućuju na povećani rizik od štetnih događaja. Stoga, kad se temsirolimus primjenjuje istodobno s lijekovima koji su supstrati P-gp (npr. digoksin, vinkristin, kolhicin, dabigatran, lenalidomid i paklitaksel) potreban je pažljiv nadzor zbog štetnih događaja povezanih s istodobnom primjenom ovih lijekova.

Amfifilna sredstva

Temsirolimus je povezan s fosfolipidozom u štakora. Fosfolipidoza nije opažena u miševa ili majmuna liječenih temsirolimusom, niti je zabilježena u bolesnika liječenih temsirolimusom. Iako se pokazalo da nema rizika od fosfolipidoze u bolesnika kojima se daje temsirolimus, moguće je da kombinirana primjena temsirolimusa s drugim amfifilnim sredstvima, kao što su amiodaron ili statini, dovede do povećanja rizika od amfifilne plućne toksičnosti.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Zbog nepoznatog rizika povezanog s mogućom izloženosti tijekom rane trudnoće, ženama reproduktivne dobi mora se savjetovati da ne zatrudne za vrijeme primjene lijeka Torisel.

Muškarci čije partnerice su u reproduktivnoj dobi moraju koristiti medicinski prihvatljivu kontracepciju dok primaju Torisel (vidjeti dio 5.3).

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni temsirolimusa u trudnica. Ispitivanja u životinja pokazala su reproduktivnu toksičnost. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti u životinja, temsirolimus je prouzročio embriotoksičnost/fetotoksičnost koja se očitovala kao mortalitet i smanjena tjelesna težina fetusa (s povezanom kasnom skeletnom osifikacijom) u štakora i kunića. Teratogeni učinci (omfalokela) opaženi su u kunića (vidjeti dio 5.3).

Mogući rizik za ljude nije poznat. Torisel se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako je rizik za embrij opravdan očekivanom koristi za majku. Sadržaj etanola u ovom lijeku se također treba uzeti u obzir kod trudnica (vidjeti dio 4.4).

Torisel sadrži propilenglikol (vidjeti dio 4.4). Nije se pokazalo da propilenglikol uzrokuje reproduktivnu ili razvojnu toksičnost ni u životinja, ni u ljudi, međutim, može dospjeti do fetusa. Primjenu propilenglikola u dozi ≥ 50 mg/kg/dan u žena koje su trudne smije se razmotriti jedino od slučaja do slučaja.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se temsirolimus u majčino mlijeko u ljudi. Izlučivanje temsirolimusa u mlijeko nije ispitano u životinja. Međutim, sirolimus, glavni metabolit temsirolimusa, izlučuje se u mlijeku ženki štakora tijekom laktacije. Zbog mogućih nuspojava temsirolimusa u dojene dojenčadi, za vrijeme terapije treba prekinuti dojenje.

Sadržaj etanola u ovom lijeku treba uzeti u obzir kod dojilja (vidjeti dio 4.4).

Torisel sadrži propilenglikol (vidjeti dio 4.4). Nije se pokazalo da propilenglikol uzrokuje reproduktivnu ili razvojnu toksičnost ni u životinja, ni u ljudi, međutim, pronađen je u mlijeku i

dojenče ga može oralno apsorbirati putem dojenja. Primjenu propilenglikola u dozi ≥ 50 mg/kg/dan u žena koje doje smije se razmotriti jedino od slučaja do slučaja.

Plodnost

U mužjaka štakora zabilježene su smanjena plodnost i djelomično reverzibilno smanjenje broja spermija (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Na temelju dostupnih dokaza, temsirolimus ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

U bolesnika koji primaju više doze od 175 mg temsirolimusa intravenski zbog liječenja limfoma plaštenih stanica, količina etanola u ovom lijeku može narušiti sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnije reakcije opažene u kliničkim ispitivanjima temsirolimusa su preosjetljivost/reakcije na infuziju (uključujući neke životno opasne i rijetke reakcije sa smrtnim ishodom), hiperglikemija/intolerancija glukoze, infekcije, intersticijska bolest pluća (pneumonitis), hiperlipemija, intrakranijalno krvarenje, zatajenje bubrega, perforacija crijeva, komplikacije s cijeljenjem rana, trombocitopenija, neutropenija (uključujući febrilnu neutropeniju) i plućna embolija.

Nuspojave (svi stupnjevi), koje je imalo najmanje 20% bolesnika u ispitivanjima primjene kod RCC-a i MCL-a, uključuju anemiju, mučninu, osip (uključujući osip, osip sa svrbežom, makulopapularni osip, pustularni osip), smanjeni apetit, edeme, asteniju, umor, trombocitopeniju, proljev, pireksiju, epistaksu, upalu sluznica, stomatitis, povraćanje, hiperglikemiju, hiperkolesterolemiju, disgeuziju, svrbež, kašalj, infekciju, upalu pluća, dispneju.

U nekih bolesnika koji su primali kombinaciju temsirolimusa i IFN- α opažena je katarakta.

Na temelju rezultata ispitivanja faze III, u starijih bolesnika može postojati veća vjerojatnost nastanka određenih nuspojava, uključujući edem lica, upalu pluća, pleuralni izljev, anksioznost, depresiju, nesanicu, dispneju, leukopeniju, limfopeniju, mialgiju, artralgiiju, ageuziju, omaglicu, infekciju gornjih dišnih puteva, mukozitis i rinitis.

Ozbiljne nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima temsirolimusa kod uznapredovalog RCC-a, ali ne i u kliničkim ispitivanjima temsirolimusa kod MCL-a uključuju: anafilaksiju, narušeno cijeljenje rana, zatajenje bubrega sa smrtnim ishodom i plućnu emboliju.

Ozbiljne nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima temsirolimusa kod MCL-a, ali ne i u kliničkim ispitivanjima temsirolimusa kod uznapredovalog RCC-a uključuju: trombocitopeniju i neutropeniju (uključujući febrilnu neutropeniju).

Vidjeti dio 4.4 za dodatne informacije o ozbiljnim nuspojavama, uključujući odgovarajuće mjere koje treba poduzeti ako nastupi određena reakcija.

Pojava štetnih događaja nakon doze od 175 mg temsirolimusa na tjedan kod limfoma plaštenih stanica, npr. infekcije ili trombocitopenije 3. ili 4. stupnja, povezan je s višom incidencijom od one opažene uz dozu od 75 mg temsirolimusa na tjedan ili konvencionalnu kemoterapiju.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave koje su bile zabilježene u bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica i limfomom plaštenih stanica u ispitivanjima faze III navedene su niže (tablica 1) prema klasifikaciji organskih sustava, učestalosti i stupnju težine (NCI-CTCAE). Učestalosti se definiraju na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine, učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave u kliničkim ispitivanjima RCC-a (ispitivanje 3066K1-304) i MCL-a (ispitivanje 3066K1-305)

Klasa organskog sustava	Učestalost	Nuspojave	Svi stupnjevi n (%)	3. i 4. stupanj n (%)
Infekcije i infestacije	vrlo često	bakterijske i virusne infekcije (uključujući infekciju, virusnu infekciju, celulitis, herpes zoster, oralni herpes, influencu, herpes simpleks, oftalmički herpes zoster, infekciju herpes virusom, bakterijsku infekciju, bronhitis*, apsces, infekciju rane, postoperacijske infekcije rane)	91 (28,3)	18 (5,6)
		upala pluća ^a (uključujući intersticijsku upalu pluća)	35 (10,9)	16 (5,0)
	često	sepsa* (uključujući septički šok)	5 (1,6)	5 (1,6)
		kandidijaza (uključujući oralnu i analnu kandidijazu) i gljivične infekcije/gljivične infekcije kože	16 (5,0)	0 (0,0)
		infekcije mokraćnih puteva (uključujući cistitis)	29 (9,0)	6 (1,9)
		infekcije gornjih dišnih puteva	26 (8,1)	0 (0,0)
		faringitis	6 (1,9)	0 (0,0)
		sinusitis	10 (3,1)	0 (0,0)
		rinitis	7 (2,2)	0 (0,0)
		folikulitis	4 (1,2)	0 (0,0)
	manje često	laringitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	neutropenija	46 (14,3)	30 (9,3)
		trombocitopenija**	97 (30,2)	56 (17,4)
		anemija	132(41,1)	48 (15)
	često	leukopenija **	29 (9,0)	10 (3,1)
		limfopenija	25 (7,8)	16 (5,0)
Poremećaji imunološkog sustava	često	Reakcije preosjetljivosti / preosjetljivost na lijek	24 (7,5)	1 (0,3)

Klasa organskog sustava	Učestalost	Nuspojave	Svi stupnjevi n (%)	3. i 4. stupanj n (%)
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	hiperglikemija	63 (19,6)	31 (9,7)
		hiperkolesterolemija	60 (18,7)	1 (0,3)
		hipertrigliceridemija	56 (17,4)	8 (2,5)
		smanjen apetit	107 (33,3)	9 (2,8)
		hipokalemija	44 (13,7)	13 (4,0)
	često	šećerna bolest	10 (3,1)	2 (0,6)
		dehidracija	17 (5,3)	8 (2,5)
		hipokalcemija	21 (6,5)	5 (1,6)
		hipofosfatemija	26 (8,1)	14 (4,4)
		hiperlipidemija	4 (1,2)	0 (0,0)
Psihijatrijski poremećaji	vrlo često	nesanica	45 (14,0)	1 (0,3)
	često	depresija	16 (5,0)	0 (0,0)
		anksioznost	28 (8,7)	0 (0,0)
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	disgeuzija	55 (17,1)	0 (0,0)
		glavobolja	55 (17,1)	2 (0,6)
	često	omaglica	30 (9,3)	1 (0,3)
		parestezija	21 (6,5)	1 (0,3)
		somnolencija	8 (2,5)	1 (0,3)
		ageuzija	6 (1,9)	0 (0,0)
	manje često	intrakranijalno krvarenje	1 (0,3)	1 (0,3)
Poremećaji oka	često	konjunktivitis (uključujući konjunktivitis, poremećaje suzenja)	16 (5,0)	1 (0,3)
	manje često	krvarenje u oku***	3 (0,9)	0 (0,0)
Srčani poremećaji	manje često	perikardijalni izljev	3 (0,9)	1 (0,3)
Krvožilni poremećaji	često	venska tromboembolija (uključujući duboku vensku trombozu, venska tromboza)	7 (2,2)	4 (1,2)
		tromboflebitis	4 (1,2)	0 (0,0)
		hipertenzija	20 (6,2)	3 (0,9)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	vrlo često	dispneja ^a	79 (24,6)	27 (8,4)
		epistaksa **	69 (21,5)	1 (0,3)
		kašalj	93 (29,0)	3 (0,9)
	često	intersticijska bolest pluća ^{a****}	16 (5,0)	6 (1,9)
		pleuralni izljev ^{a,b}	19 (5,9)	9 (2,8)
	manje često	plućna embolija ^a	2 (0,6)	1 (0,3)
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina	109 (34,0)	5 (1,6)
		proljevi	109 (34,0)	16 (5,0)
		stomatitis	67 (20,9)	3 (0,9)
		povraćanje	57 (17,8)	4 (1,2)
		konstipacija	56 (17,4)	0 (0,0)
		bol u abdomenu	56 (17,4)	10 (3,1)
	često	gastrointestinalno krvarenje (uključujući analno, rektalno, hemoroidalno, krvarenje usnica i u ustima, krvarenje iz desni)	16 (5,0)	4 (1,2)
		gastritis **	7 (2,1)	2 (0,6)
		disfagija	13 (4,0)	0 (0,0)
		distenzija abdomena	14 (4,4)	1 (0,3)
		aftozni stomatitis	15 (4,7)	1 (0,3)
		bol u ustima	9 (2,8)	1 (0,3)
		gingivitis	6 (1,9)	0 (0,0)
	manje često	perforacija crijeva ^a /duodenuma	2 (0,6)	1 (0,3)

Klasa organskog sustava	Učestalost	Nuspojave	Svi stupnjevi n (%)	3. i 4. stupanj n (%)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip (uključujući osip, osip sa svrbežom, makulopapularni osip, generalizirani osip, makularni osip, papularni osip)	138 (43,0)	16 (5,0)
		svrbež (uključujući generalizirani svrbež)	69 (21,5)	4 (1,2)
		suha koža	32 (10,0)	1 (0,3)
	često	dermatitis	6 (1,9)	0 (0,0)
		eksfolijativni osip	5 (1,6)	0 (0,0)
		akne	15 (4,7)	0 (0,0)
		poremećaj noktiju	26 (8,1)	0 (0,0)
		ekhimioza***	5 (1,6)	0 (0,0)
		petehije***	4 (1,2)	0 (0,0)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	artralgija	50 (15,6)	2 (0,6)
		bol u leđima	53 (16,5)	8 (2,5)
	često	mialgija	19 (5,9)	0 (0,0)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	zatajenje bubrega ^a	5 (1,6)	0 (0,0)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor	133 (41,4)	31 (9,7)
		edemi (uključujući generalizirani edemi, edem lica, periferni edem, edem skrotuma, genitalni edem)	122 (38,0)	11 (3,4)
		astenija ^a	67 (20,9)	16 (5,0)
		upala sluznica	66 (20,6)	7 (2,2)
		pireksija	91 (28,3)	5 (1,6)
		bol	36 (11,2)	7 (2,2)
		zimica	32 (10,0)	1 (0,3)
		bol u prsištu	32 (10,0)	1 (0,3)
	manje često	narušeno cijeljenje rana	2 (0,6)	0 (0,0)
Pretrage	vrlo često	povišen kreatinin u krvi	35 (10,9)	4 (1,2)
	često	povišena aspartat aminotransferaza	27 (8,4)	5 (1,6)
	često	povišena alanin aminotransferaza	17 (5,3)	2 (0,6)

a: Jedan smrtni slučaj

b: Jedan smrtonosni slučaj pleuralnog izljeva dogodio se u skupini koja je primala nisku dozu (175/25 mg) lijeka u ispitivanju MCL

*Većina reakcija 3. ili višeg stupnja prema NCI-CTC opaženih u kliničkim ispitivanjima temsirolimusa za MCL

** Većina reakcija svih stupnjeva prema NCI-CTC opaženih u kliničkim ispitivanjima za MCL

*** Sve reakcije 1. i 2. stupnja prema NCI-CTC opažene u kliničkim ispitivanjima za MCL

**** Intersticijska bolest pluća je definirana kao skupina s njom povezanih preporučenih izraza: intersticijska bolest pluća (n = 6), pneumonitis^a (n = 7), alveolitis (n = 1), alergijski alveolitis (n = 1), plućna fibroza (n = 1) i eozinofilna pneumonija (n = 0).

Nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet navedene su niže (tablica 2).

Tablica 2: Nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet

Klasa organskog sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	rijetko	Pneumonija uzrokovana s <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznato	reakcije tipa angioneurotskog edema
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	nepoznato	Stevens-Johnsonov sindrom
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	nepoznato	rabdomioliza

Opis odabranih nuspojava

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Prijavljene su reakcije tipa angioneurotskog edema u nekih bolesnika koji su istodobno primili temsirolimus i ACE-inhibitore.

Zabilježeni su slučajevi pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis jirovecii*, od kojih neki sa smrtonosnim ishodima (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju faze I/II, 71 bolesnik (59 bolesnika u dobi od 1 do 17 godina i 12 bolesnika u dobi od 18 do 21 godine) primilo je temsirolimus u dozama u rasponu od 10 mg/m² do 150 mg/m² (vidjeti dio 5.1).

Nuspojave zabilježene u najvećem postotku bolesnika bile su hematološke (anemija, leukopenija, neutropenija i trombocitopenija), metaboličke (hiperkolesterolemija, hiperlipemija, hiperglikemija, povećanje razine serumske aspartat aminotransferaze (AST) i serumske alanin aminotransferaze (ALT) u plazmi) te probavne (mukozitis, stomatitis, mučnina i povraćanje).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema posebnog liječenja predoziranja temsirolimusom. Iako se temsirolimus na siguran način primjenjivao bolesnicima s karcinomom bubrega uz ponavljanje intravenskih doza od čak 220 mg/m², kod limfoma plaštenih stanica, dvije primjene 330 mg temsirolimusa na tjedan u jednog bolesnika rezultirale su rektalnim krvarenjem 3. stupnja i proljevom 2. stupnja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastička sredstva, inhibitori protein kinaze; ATK oznaka: L01E G01

Mehanizam djelovanja

Temsirolimus je selektivni inhibitor mTOR (ciljna molekula rapamicina u sisavaca). Temsirolimus se veže za unutarstanični protein (FKBP-12), a kompleks protein/temsirolimus veže se za mTOR koji kontrolira diobu stanice i inhibira njegovo djelovanje. *In vitro*, pri visokim koncentracijama (10-20 μ M), temsirolimus se može vezati za mTOR i inhibirati ga u odsutnosti FKBP-12. Opažen je bifazični odgovor inhibicije staničnog rasta s obzirom na dozu. Visoke koncentracije rezultirale su potpunom inhibicijom rasta stanica *in vitro*, dok je inhibicija posredovana kompleksom FKBP-12/temsirolimus rezultirala smanjenjem stanične proliferacije za približno 50%. Inhibicija aktivnosti mTOR rezultira odgodom rasta izloženih tumorskih stanica u G1 fazi kad se temsirolimus daje u nanomolarnim koncentracijama i zaustavljanjem rasta kad se daje u mikromolarnim koncentracijama, što je posljedica selektivnog prekida translacije proteina koji reguliraju stanični ciklus, kao što su ciklini tipa D, c-myc i ornitin dekarboksilaza. Kad se inhibira aktivnost mTOR, blokira se njegova sposobnost da fosforilira i tako kontrolira aktivnost translacijskih čimbenika (4E-BP1 i S6K, oba se nalaze niže od mTOR na P13 kinaze/AKT putu) koji kontroliraju diobu stanice.

Uz to što regulira proteine staničnog ciklusa, mTOR može regulirati i translaciju čimbenika induciranih hipoksijom, HIF-1 i HIF-2 alfa. Ovi transkripcijski čimbenici reguliraju sposobnost tumora da se prilagodi hipoksičnom mikrookruženju i stvara angiogeni čimbenik – vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF). Stoga antitumorski učinak temsirolimusa može djelomično potjecati i iz njegove sposobnosti da potisne razine HIF i VEGF u tumorima ili tumorskom mikrookruženju te tako ometa stvaranje krvnih žila.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Karcinom bubrežnih stanica

Djelotvornost i sigurnost temsirolimusa u liječenju uznapredovalog RCC-a bile su ispitane u sljedeća dva randomizirana klinička ispitivanja:

RCC kliničko ispitivanje 1

RCC kliničko ispitivanje 1 bilo je multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje faze III u 3 kraka prethodno neliječenih bolesnika s uznapredovalim RCC-om i s najmanje 3 od 6 unaprijed odabranih prognostičkih čimbenika rizika (da je prošlo manje od 1 godine od prve dijagnoze RCC-a do randomizacije, da je funkcionalni status po Karnofskyju 60 ili 70, da je hemoglobin niži od donje granice normalnih vrijednosti, da je korigirani kalcij veći od 10 mg/dl, da je laktat dehidrogenaza >1,5 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti i da postoji više od 1 metastaze u drugim organima). Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je ukupno preživljenje. Sekundarne mjere ishoda ispitivanja uključivale su preživljenje bez progresije bolesti, stopu objektivnog odgovora, stopa kliničke koristi, vrijeme do neuspjeha liječenja i mjerenje preživljenja s obzirom na kvalitetu. Bolesnici su bili stratificirani prema prethodnom nefrektomijskom statusu unutar 3 geografske regije i bili su nasumično raspodijeljeni (1:1:1) u skupine koje su primale samo IFN- α (n = 207), samo temsirolimus (25 mg tjedno; n = 209) ili kombinaciju IFN- α i temsirolimusa (n = 210).

U RCC kliničkom ispitivanju 1, temsirolimus 25 mg imao je statistički značajnu prednost nad IFN- α u primarnom ishodu ukupnog preživljenja u drugoj unaprijed planiranoj interim analizi (n = 446 događaja, p = 0,0078). U skupini koja je primala temsirolimus medijan ukupnog preživljenja bio je 49% veći u usporedbi sa skupinom koja je primala IFN- α . Temsirolimus je također bio povezan sa statistički značajnim prednostima nad IFN- α u drugim ishodima: preživljenju bez progresije bolesti, vremenu do neuspjeha liječenja i stopi kliničke koristi.

Niti jedna interim analiza nije pokazala da je kombinacija temsirolimusa u dozi od 15 mg i IFN- α dovela do značajnog povećanja ukupnog preživljenja u usporedbi sa samo IFN- α (medijan 8,4 nasuprot 7,3 mjeseci, omjer hazarda = 0,96, $p = 0,6965$), a to se nije pokazalo ni u završnoj analizi (medijan 8,4 nasuprot 7,3 mjeseci, omjer hazarda = 0,93, $p = 0,4902$). Liječenje kombinacijom temsirolimusa i IFN- α rezultiralo je statistički značajnim povećanjem incidencije određenih štetnih događaja 3.-4. stupnja (smanjenja tjelesne težine, anemije, neutropenije, trombocitopenije i upale sluznica) u usporedbi sa štetnim događajima opaženima u skupinama koje su primale samo IFN- α ili samo temsirolimus.

Sažetak rezultata ispitivanja djelotvornosti temsirolimusa u RCC kliničkom ispitivanju 1

Parametar	Temsirolimus n = 209	IFN- α n = 207	P- vrijednost ^a	Omjer hazarda (95% CI) ^b
Unaprijed određena interim analiza				
Medijan ukupnog preživljenja, mjeseci (95% CI)	10,9 (8,6; 12,7)	7,3 (6,1; 8,8)	0,0078	0,73 (0,58; 0,92)
Završna analiza				
Medijan ukupnog preživljenja, mjeseci (95% CI)	10,9 (8,6; 12,7)	7,3 (6,1; 8,8)	0,0252	0,78 (0,63; 0,97)
Medijan preživljenja bez progresije bolesti prema neovisnoj procjeni mjeseci (95% CI)	5,6 (3,9; 7,2)	3,2 (2,2; 4,0)	0,0042	0,74 (0,60; 0,91)
Medijan preživljenja bez progresije bolesti prema procjeni ispitivača mjeseci (95% CI)	3,8 (3,6; 5,2)	1,9 (1,9; 2,2)	0,0028	0,74 (0,60; 0,90)
Ukupna stopa odgovora prema neovisnoj procjeni % (95% CI)	9,1 (5,2; 13,0)	5,3 (2,3; 8,4)	0,1361 ^c	Np

CI = interval pouzdanosti; Np = nije primjenjivo.

^a Na temelju log-rank testa stratificirani prema prethodnoj nefrektomiji i regiji.

^b Na temelju Coxovog modela proporcionalnih hazarda stratificirani prema prethodnoj nefrektomiji i regiji (95% CI su samo deskriptivni).

^c Na temelju Cochran-Mantel-Hanselovog testa stratificirani prema prethodnoj nefrektomiji i regiji.

U RCC kliničkom ispitivanju 1, 31% bolesnika liječenih temsirolimusom bilo je u dobi od 65 ili više godina. U bolesnika mlađih od 65 godina, medijan ukupnog preživljenja bio je 12 mjeseci (95% CI 9,9; 14,2) uz omjer hazarda od 0,67 (95% CI 0,52; 0,87) u usporedbi s onima liječenima pomoću IFN- α . U bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih, medijan ukupnog preživljenja bio je 8,6 mjeseci (95% CI 6,4; 11,5) uz omjer hazarda od 1,15 (95% CI 0,78; 1,68) u usporedbi s onima liječenima pomoću IFN- α .

RCC kliničko ispitivanje 2

RCC kliničko ispitivanje 2 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje u ambulantnih bolesnika kojim se procjenjivala djelotvornost, sigurnost i farmakokinetika tri razine doze temsirolimusa kada se primjenjivao prethodno liječenim bolesnicima s uznapredovalim RCC-om. Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je stopa objektivnog odgovora, a ocjenjivalo se i ukupno preživljenje. Stotinu i jedanaest (111) bolesnika bilo je nasumično raspodijeljeno u omjeru 1:1:1 u skupine koje su primale 25 mg, 75 mg ili 250 mg intravenskog temsirolimusa na tjedan. U skupini koja je primala 25 mg (n = 36), svi bolesnici imali su metastatsku bolest; 4 (11%) prethodno nije primalo ni kemoterapiju niti imunoterapiju; 17 (47%) je prethodno primilo jedno liječenje, a 15 (42%) je prethodno primilo 2 ili više liječenja RCC-a. U njih 27 (27, 75%) je učinjena nefrektomija.

Dvadeset četiri (24, 67%) bolesnika imalo je funkcionalni status prema Istočnoj kooperativnoj onkološkoj skupini (engl. *ECOG performance status* [PS]) = 1, a 12 (33%) ih je imalo ECOG PS = 0.

U bolesnika liječenih dozom od 25 mg temsirolimusa na tjedan, ukupno preživljenje iznosilo je 13,8 mjeseci (95% CI: 9,0; 18,7 mjeseci); stopa objektivnog odgovora iznosila je 5,6% (95% CI: 0,7; 18,7%).

Limfom plaštenih stanica

Sigurnost i djelotvornost intravenskog temsirolimusa za liječenje relapsa i/ili refraktornog MCL-a ispitane su u sljedećem kliničkom ispitivanju faze III.

MCL kliničko ispitivanje

MCL kliničko ispitivanje je kontrolirano, randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje u ambulantnih bolesnika koje je uspoređivalo 2 različita režima doziranja temsirolimusa s time da je ispitivač birao terapiju u bolesnika s relapsom i/ili refraktornim MCL-om. Ispitanici s MCL-om (potvrđenim histološki, imunofenotipski i analizom ciklina D1) koji su prethodno primili 2 do 7 terapija koje su uključivale antracikline i alkilirajuća sredstva te rituksimab (i mogle su uključivati presađivanje krvotvornih matičnih stanica) i čija se bolest vratila i/ili je bila refraktorna bili su pogodni za ispitivanje. Ispitanici su bili nasumično raspodijeljeni u omjeru 1:1:1 u skupine koje su primale intravenski temsirolimus u dozi od 175 mg (3 uzastopne tjedne doze) nakon kojih je slijedilo 75 mg tjedno (n = 54), intravenski temsirolimus u dozi od 175 mg (3 uzastopne tjedne doze) nakon kojih je slijedilo 25 mg tjedno (n=54) ili jedan lijek po izboru ispitivača (kako je bilo definirano u planu ispitivanja; n = 54). Terapije po izboru ispitivača uključivale su: gemcitabin (intravenski: 22 [41,5%]), fludarabin (intravenski: 12 [22,6%] ili peroralno: 2 [3,8%]), klorambucil (peroralno: 3 [5,7%]), kladribin (intravenski: 3 [5,7%]), etoposid (intravenski: 3 [5,7%]), ciklofosfamid (peroralno: 2 [3,8%]), talidomid (peroralno: 2 [3,8%]), vinblastin (intravenski: 2 [3,8%]), alemtuzumab (intravenski: 1 [1,9%]) i lenalidomid (peroralno: 1 [1,9%]). Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je PFS (preživljenje bez progresije bolesti) prema neovisnoj radiološkoj i onkološkoj procjeni. Sekundarne mjere ishoda ispitivanja djelotvornosti uključivale su OS (ukupno preživljenje) i ORR (stopa objektivnog odgovora).

Rezultati MCL kliničkog ispitivanja sažeti su u sljedećoj tablici. Temsirolimus 175/75 (temsirolimus 175 mg tjedno tijekom 3 tjedna nakon čega je slijedilo 75 mg tjedno) doveo je do poboljšanja preživljenja bez progresije bolesti u usporedbi s terapijom po izboru ispitivača u bolesnika s relapsom i/ili refraktornim MCL-om koje je bilo statistički značajno (omjer hazarda = 0,44; p-vrijednost = 0,0009). Medijan preživljenja bez progresije bolesti u skupini koja je primala temsirolimus 175/75 mg (4,8 mjeseci) bio je produljen za 2,9 mjeseca u usporedbi sa skupinom liječenom prema izboru ispitivača (1,9 mjeseci). Mjera OS bila je slična.

Temsirolimus je također bio povezan sa statistički značajnim prednostima nad terapijom po izboru ispitivača u sekundarnoj mjeri ishoda ORR. Procjene preživljenja bez progresije bolesti i ukupne stope odgovora temeljile su se na slijepoj neovisnoj radiološkoj procjeni odgovora tumora prema kriterijima Međunarodne radionice (engl. *International Workshop Criteria*).

Sažetak rezultata djelotvornosti temsirolimusa u MCL kliničkom ispitivanju

Parametar	Temsirolimus 175/75 mg n = 54	Izbor ispitivača n = 54	P-vrijednost	Omjer hazarda (97,5% CI)^a
Medijan preživljenja bez progresije bolesti^b mjeseci (97,5% CI)	4,8 (3,1; 8,1)	1,9 (1,6; 2,5)	0,0009 ^c	0,44 (0,25; 0,78)
Stopa objektivnog odgovora^b % (95% CI)	22,2 (11,1; 33,3)	1,9 (0,0; 5,4)	0,0019 ^d	Np

Ukupno preživljenje mjeseci (95% CI)	12,8 (8,6; 22,3)	10,3 (5,8; 15,8)	0,2970 ^c	0,78 (0,49; 1,24)
Stopa jednogodišnjeg preživljenja % (97,5% CI)	0,47 (0,31; 0,61)	0,46 (0,30; 0,60)		

^a U usporedbi s terapijom po izboru ispitivača na temelju Coxovog modela proporcionalnih hazarda.

^b Procjena bolesti temelji se na radiološkom pregledu neovisnih radiologa i pregledu kliničkih podataka neovisnih onkologa.

^c U usporedbi s terapijom po izboru ispitivača na temelju log-rank testa.

^d U usporedbi sa samo terapijom po izboru ispitivača na temelju Fisherovog egzaktnog testa.

Skraćenice: CI = interval pouzdanosti; Np = nije primjenjivo.

Liječenje temsirolimusom od 175 mg (3 uzastopne tjedne doze) nakon kojih je slijedilo 25 mg tjedno nije rezultiralo značajnim povećanjem preživljenja bez progresije bolesti u usporedbi s terapijom po izboru ispitivača (medijan 3,4 nasuprot 1,9 mjeseci, omjer hazarda = 0,65, CI = 0,39; 1,10, p = 0,0618).

U MCL kliničkom ispitivanju nije bilo razlike u djelotvornosti među bolesnicima s obzirom na dob, spol, rasu, geografsku regiju ili početne značajke bolesti.

Pedijatrijska populacija

U eksplorativnom ispitivanju sigurnosti i djelotvornosti faze I/II, 71 bolesnik (59 bolesnika u dobi od 1 do 17 godina i 12 bolesnika u dobi od 18 do 21 godine) primao je temsirolimus u obliku 60-minutne intravenske infuzije jedanput na tjedan u ciklusima od tri tjedna. U 1. dijelu, 14 bolesnika u dobi od 1 do 17 godina s uznapredovalim recidivirajućim/refraktornim solidnim tumorom primalo je temsirolimus u dozama u rasponu između 10 mg/m² i 150 mg/m². U 2. dijelu, 45 bolesnika u dobi od 1 do 17 godina s recidivom/relapsom rhabdomyosarkoma, neuroblastoma ili glioma visokog stupnja primalo je temsirolimus u tjednim dozama od 75 mg/m². Nuspojave su općenito bile slične onima opaženima u odraslih (vidjeti dio 4.8).

Temsirolimus se pokazao nedjelotvoran u pedijatrijskih bolesnika s neuroblastomom, rhabdomyosarkomom i gliomom visokog stupnja (n = 52). U ispitanika s neuroblastomom, stopa objektivnog odgovora iznosila je 5,3% (95% CI: 0,1%; 26,0%). Nakon 12 tjedana liječenja nije opažen nikakav odgovor u ispitanika s rhabdomyosarkomom ili gliomom visokog stupnja. Niti jedna od 3 kohorte nije zadovoljila kriterij za napredovanje na drugi stadij Simonove 2-stadijske sheme.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Torisel u svim podskupinama pedijatrijske populacije u limfomu plaštenih stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon primjene jednokratne intravenske doze temsirolimusa od 25 mg u bolesnika s rakom, srednja vrijednost C_{max} u punoj krvi bila je 585 ng/ml (koeficijent varijacije [CV] = 14%), a srednja vrijednost AUC u krvi bila je 1627 ng•h/ml (CV = 26%). U bolesnika koji su primali 175 mg tjedno tijekom 3 tjedna te nakon toga 75 mg tjedno, približni C_{max} u punoj krvi na kraju infuzije bio je 2457 ng/ml tijekom 1. tjedna i 2574 ng/ml tijekom 3. tjedna.

Distribucija

Temsirolimus pokazuje poliekspnencijalni pad koncentracije u punoj krvi, a distribucija se pripisuje preferencijalnom vezivanju za FKBP-12 u krvnim stanicama. Srednja vrijednost ± standardna devijacija (SD) konstante disocijacije (K_d) vezanja iznosila je 5,1 ± 3,0 ng/ml, pokazujući koncentraciju pri kojoj je 50% mjesta vezanja u krvnim stanicama bilo zauzeto. Distribucija

temsirolimusa je ovisna o dozi uz srednju vrijednost (10.-90. percentila) maksimalno specifičnog vezanja u krvnim stanicama od 1,4 mg (0,47 do 2,5 mg). Nakon jednokratne intravenske doze temsirolimusa od 25 mg, srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže u punoj krvi bolesnika s rakom iznosio je 172 litre.

Biotransformacija

Sirolimus, jednako potentan metabolit kao i temsirolimus, opažen je kao glavni metabolit u ljudi kod intravenskog liječenja. Tijekom *in vitro* ispitivanja metabolizma temsirolimusa, opaženi su sirolimus, seko-temsirolimus i seko-sirolimus; dodatni metabolički putevi bili su hidroksilacija, redukcija i demetilacija. Nakon jednokratne intravenske doze od 25 mg u bolesnika s rakom, AUC sirolimusa bio je 2,7 puta veći od AUC temsirolimusa, zbog u načelu duljeg poluvijeka sirolimusa.

Eliminacija

Nakon jednokratne intravenske doze temsirolimusa od 25 mg, srednja vrijednost $\pm$ SD sistemskog klirensa temsirolimusa iz pune krvi iznosila je $11,4 \pm 2,4$ l/h. Srednja vrijednost poluvijeka temsirolimusa iznosila je 17,7 sati, a sirolimusa 73,3 sata. Nakon primjene [14 C] temsirolimusa, izlučivanje se pretežno odvijalo putem stolice (78%), dok se bubrezima eliminiralo 4,6% primijenjene doze u obliku djelatne tvari i metabolita. Sulfatni ili glukuronidni konjugati nisu otkriveni u uzorcima stolice u ljudi, što ukazuje na to da sulfacija i glukuronidacija nisu glavni putevi koji sudjeluju u izlučivanju temsirolimusa. Stoga se ne očekuje da će inhibitori ovih metaboličkih puteva utjecati na eliminaciju temsirolimusa.

Modelom predviđene vrijednosti klirensa iz plazme nakon primjene doze od 175 mg tijekom 3 tjedna nakon koje slijedi primjena 75 mg tijekom 3 tjedna pokazuju da su najniže koncentracije temsirolimusa približno 1,2 ng/ml, a metabolita sirolimusa približno 10,7 ng/ml.

Pokazalo se da su temsirolimus i sirolimus supstrati P-gp *in vitro*.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Inhibicija izooblika CYP

U ispitivanjima *in vitro* na ljudskim jetrenim mikrosomima, temsirolimus je inhibirao katalitičku aktivnost CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C9 i CYP2C8 s vrijednostima K_i od 3,1; 1,5; 14 odnosno 27 μ M.

Vrijednost IC_{50} za inhibiciju CYP2B6 temsirolimusom iznosila je 48 μ M, a za inhibiciju CYP2E1 100 μ M. Na temelju srednje vrijednosti C_{max} temsirolimusa u punoj krvi od 2,6 μ M u bolesnika s limfomom plaštenih stanica koji su primali dozu od 175 mg, u bolesnika liječenih dozom temsirolimusa od 175 mg postoji mogućnost interakcija s istodobno primijenjenim lijekovima koji su supstrati CYP3A4/5 (vidjeti dio 4.5). Fiziološki farmakokinetički modeli su pokazali da nakon 4 tjedna liječenja s temsirolimusom, površina ispod krivulje (AUC) midazolama se može povećati 3-4 puta te C_{max} oko 1,5 puta kada se midazolam uzme unutar nekoliko sati nakon početka infuzije temsirolimusa. Međutim, nije vjerojatno da će koncentracije temsirolimusa u punoj krvi nakon intravenske primjene temsirolimusa inhibirati metabolički klirens istodobno primijenjenih lijekova koji su supstrati CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 ili CYP2E1.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Temsirolimus treba primjenjivati s oprezom kad se liječe bolesnici s oštećenjem jetre.

Temsirolimus najvećim dijelom uklanja jetra.

Farmakokinetika temsirolimusa i sirolimusa ispitana je u otvorenom ispitivanju povećanja doze u 110 bolesnika s uznapredovalim zloćudnim bolestima i normalnom ili oštećenom funkcijom jetre. U

7 bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (ODWG, skupina D) koji su primali dozu od 10 mg temsirolimusa, srednja vrijednost AUC temsirolimusa bila je ~1,7 puta veća od one u 7 bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (ODWG, skupina B). U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre preporučuje se smanjiti dozu temsirolimusa na 10 mg kako bi se omogućila izloženost onoj vrijednosti temsirolimusa i sirolimusa u krvi (srednja vrijednost AUC_{sum} približno 6510 ng·h/ml; n=7) koja se približava vrijednosti nakon doze od 25 mg (srednja vrijednost AUC_{sum} približno 6580 ng·h/ml; n=6) u bolesnika s normalnom funkcijom jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

AUC_{sum} temsirolimusa i sirolimusa 8. dana u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre koji su primali 25 mg temsirolimusa bio je sličan onome opaženom u bolesnika bez oštećenja funkcije jetre koji su primali 75 mg (srednja vrijednost AUC_{sum} kod blagog oštećenja: približno 9770 ng·h/ml, n=13; umjerenog oštećenja: približno 12 380 ng·h/ml, n=6; normalne funkcije: približno 10 580 ng·h/ml, n=4).

Spol, tjelesna težina, rasa, dob

Spol nema značajnog utjecaja na farmakokinetiku temsirolimusa i sirolimusa. Nije bilo vidljivih važnih razlika u izloženosti kad su se podaci za bjelačku populaciju usporedili s podacima za japansku ili crnačku populaciju.

U analizi podataka na temelju populacijske farmakokinetike, povećana tjelesna težina (između 38,6 i 158,9 kg) bila je povezana s dvostruko većim rasponom najnižih koncentracija sirolimusa u punoj krvi.

Farmakokinetički podaci o temsirolimusu i sirolimusu dostupni su za bolesnike u dobi do 79 godina. Čini se da dob nema značajnog utjecaja na farmakokinetiku temsirolimusa i sirolimusa.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskoj populaciji, klirens temsirolimusa bio je niži i izloženost (AUC) je bila viša nego u odraslih. Nasuprot tome, izloženost sirolimusu bila je razmjerno smanjena u pedijatrijskih bolesnika, tako da je neto izloženost mjerena zbrojem vrijednosti AUC za temsirolimus i sirolimus (AUC_{sum}) bila usporediva s onom u odraslih.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nuspojave koje nisu bile primijećene u kliničkim ispitivanjima, ali su bile opažene u životinja izloženih sličnim ili čak nižim razinama od kliničkih, i koje bi mogle biti važne za kliničku primjenu bile su sljedeće: vakuolizacija stanica otočića gušterače (štakor), degeneracija testikularnih kanalića (miš, štakor i majmun), limfoidna atrofija (miš, štakor i majmun), upala s miješanim upalnim stanicama u debelom crijevu/cekumu (majmun) te plućna fosfolipidoza (štakor).

Proljev s upalom cekuma ili debelog crijeva s miješanim upalnim stanicama opažen je u majmuna i povezan s upalnim odgovorom, a može biti posljedica narušene normalne crijevne flore.

Opći upalni odgovori, kako pokazuju povišeni fibrinogen i neutrofili i/ili promjene serumskih proteina, bili su opaženi u miševa, štakora i majmuna, iako su u nekim slučajevima ove kliničke patološke promjene bile pripisane upali kože ili crijeva, kako je navedeno gore. U nekih životinja nije bilo posebnih kliničkih opažanja niti histoloških promjena koje bi ukazivale na upalu.

Temsirolimus nije bio genotoksičan u bateriji testova *in vitro* (reverzna mutacija u bakterija *Salmonella typhimurium* i *Escherichia coli*, mutacija naprijed u stanicama mišjeg limfoma te kromosomske aberacije u stanicama jajnika kineskog hrčka) i *in vivo* (mikronukleusni test na mišjim stanicama).

Ispitivanja kancerogenosti temsirolimusa nisu provedena; međutim, sirolimus, glavni metabolit temsirolimusa u ljudi, bio je kancerogen u miševa i štakora. Sljedeći učinci bili su zabilježeni u miševa i/ili štakora u provedenim ispitivanjima kancerogenosti: granulocitna leukemija, limfom, hepatocelularni adenom i karcinom te testikularni adenom.

Smanjena težina testisa i/ili histološke lezije testisa (npr. tubularna atrofija i tubularne divovske stanice) opažene su u miševa, štakora i majmuna. U štakora su ove promjene bile praćene smanjenom težinom muških spolnih organa (pasjemenika, prostate, sjemenih mjehurića). U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti u životinja, smanjena plodnost i djelomično reverzibilno smanjenje broja spermija zabilježeni su u mužjaka štakora. Izloženost životinja bila je niža od izloženosti opažene u ljudi koji su primali klinički važne doze temsirolimusa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Koncentrat

etanol, bezvodni

sav-*rac*- α -tokoferol (E 307)

propilenglikol (E 1520)

citratna kiselina (E 330)

Otapalo

polisorbat 80 (E 433)

makrogol 400

etanol, bezvodni

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6 .

Torisel 30 mg koncentrat ne smije se dodati izravno u vodene otopine za infuziju. Dodavanje Torisel 30 mg koncentrata izravno u vodene otopine dovest će do taloženja lijeka.

Uvijek razrijedite Torisel 30 mg koncentrat s 1,8 ml priloženog otapala prije njegova dodavanja u otopinu za infuziju. Mješavina koncentrata i otapala može se primijeniti samo u otopini za injekciju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%).

Nakon razrjeđivanja, Torisel sadrži polisorbat 80 za koji se zna da povećava stopu ekstrakcije di-(2-etilheksil) ftalata (DEHP) iz polivinilklorida (PVC). Ova inkompatibilnost mora se uzeti u obzir tijekom pripreme i primjene Torisela. Važno je strogo se pridržavati preporuka u dijelovima 4.2 i 6.6.

Vrećice i medicinski proizvodi od PVC-a ne smiju se upotrebljavati za primjenu pripravaka koji sadrže polisorbat 80, zato što polisorbat 80 izvlači DEHP iz PVC-a.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice

4 godine.

Nakon prvog razrjeđenja Torisel 30 mg koncentrata pomoću 1,8 ml priloženog otapala
24 sata kad se čuva na temperaturi ispod 25°C i zaštićeno od svjetlosti.

Nakon daljnjeg razrjeđenja mješavine koncentrata i otapala otopinom za injekciju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%)

6 sati kad se čuva na temperaturi ispod 25°C i zaštićeno od svjetlosti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C)

Ne zamrzavati.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Koncentrat

Bočica od prozirnog stakla (tipa 1) s čepom od butilne gume i plastičnim poklopcem i aluminijskim prstenom koja sadrži 1,2 ml koncentrata.

Otapalo

Bočica od prozirnog stakla (tipa 1) s čepom od butilne gume i plastičnim poklopcem i aluminijskim prstenom koja sadrži 2,2 ml otapala.

Veličina pakiranja: 1 bočica koncentrata i 1 bočica otapala

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Tijekom rukovanja i pripreme mješavina, Torisel treba zaštititi od prejake umjetne ili sunčeve svjetlosti.

Kad se razrijedi, Torisel sadrži polisorbat 80 te se stoga moraju koristiti odgovarajući materijali za primjenu (vidjeti dijelove 6.1 i 6.2).

Vrećice/spremnik koji dolaze u kontakt s Toriselom moraju biti napravljeni od stakla, poliolefina ili polietilena.

Torisel koncentrat i otapalo prije primjene treba vizualno provjeriti na prisutnost čestica ili promjenu boje.

Ne koristiti lijek ako su prisutne čestice ili promjena boje. Koristite novu bočicu.

Razrjeđivanje

Koncentrat za otopinu za infuziju mora se razrijediti s priloženim otapalom prije primjene u otopini za injekciju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%).

Napomena: Za MCL, bit će potrebno više bočica za svaku dozu veću od 25 mg. Svaka bočica Torisela mora se razrijediti prema niže navedenim uputama. Potrebna količina mješavine koncentrata i otapala iz svake bočice mora se kombinirati u jednoj štrcaljki i brzo ubrizgati u 250 ml otopine za injekciju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) (vidjeti dio 4.2).

Mješavinu koncentrata i otapala treba vizualno provjeriti na prisutnost čestica ili promjenu boje.

Ne koristiti lijek ako su prisutne čestice ili promjena boje.

U pripremi otopine mora se provesti sljedeći postupak u dva koraka na aseptički način prema lokalnim standardima za rukovanje citotoksičnim/citostatskim lijekovima.

KORAK 1: RAZRJEĐIVANJE KONCENTRATA ZA OTOPINU ZA INFUZIJU PRILOŽENIM OTAPALOM

- Izvucite 1,8 ml priloženog otapala.
- Ubrizgajte 1,8 ml otapala u bočicu Torisel 30 mg koncentrata.
- Dobro pomiješajte koncentrat i otapalo okretanjem bočice. Treba ostaviti dovoljno vremena da nestanu mjehurići zraka. Otopina treba biti bistra do blago zamućena, bezbojna do svijetložuta do žuta i ne smije sadržavati vidljive čestice.

Jedna bočica Torisel koncentrata sadrži 30 mg temsirolimusa: kad se 1,2 ml koncentrata kombinira s 1,8 ml priloženog otapala, dobije se ukupni volumen od 3,0 ml, a koncentracija temsirolimusa je 10 mg/ml. Mješavina koncentrata i otapala stabilna je na temperaturi ispod 25°C do najviše 24 sata.

KORAK 2: PRIMJENA MJEŠAVINE KONCENTRATA ZA OTOPINU ZA INFUZIJU I OTAPALA U OTOPINI ZA INJEKCIJU NATRIJEVOG KLORIDA OD 9 MG/ML (0,9%)

- Izvucite potrebnu količinu mješavine koncentrata i otapala (koja sadrži temsirolimus 10 mg/ml) iz bočice; tj., 2,5 ml za dozu temsirolimusa od 25 mg.
- Brzo ubrizgajte izvučeni volumen u 250 ml otopine za injekciju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) kako biste osigurali da su se odgovarajuće pomiješali.

Tu mješavinu treba promiješati okretanjem vrećice ili boce, ali bez previše potresanja, jer se tako može stvoriti pjena.

Dobivenu razrijeđenu otopinu u vrećici ili bočici prije primjene treba vizualno pregledati da ne sadrži čestice i nije promijenila boju. Mješavinu Torisela u otopini za injekciju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) treba zaštititi od pretjeranog izlaganja umjetnoj i sunčevoj svjetlosti.

Kod limfoma plaštenih stanica, bit će potrebno više bočica za svaku dozu veću od 25 mg.

Primjena

- Primjenu otopine nakon konačnog razrijeđenja treba dovršiti u roku od šest sati od vremena kad se Torisel prvo dodao u otopinu za injekciju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%).
- Torisel se daje infuzijom u trajanju od 30 do 60 minuta jedanput na tjedan. Da bi se osigurala točna dostava lijeka, daje se prednost uporabi infuzijske pumpe kao metodi primjene.
- Odgovarajući materijali za primjenu moraju se koristiti kako bi se izbjegao pretjerani gubitak lijeka i smanjila brzina ekstrakcije DEHP. Pribor za primjenu mora imati cijevi koje ne sadrže DEHP i PVC i imaju odgovarajući filter. Za primjenu se preporučuje ugrađeni unutarnji polietersulfonski filter s porama ne većima od 5 mikrona, kako bi se izbjegla mogućnost infuzije čestica koje su veće od 5 mikrona. Ako dostupni komplet za primjenu nema ugrađen unutarnji filter, filter treba dodati na kraj linije (tj. završni filter) prije nego što mješavina dopre do vene bolesnika. Mogu se koristiti različiti završni filteri s veličinom pora u rasponu od 0,2 mikrona do 5 mikrona. Ne preporučuje se uporaba oba filtera, tj. i ugrađenog i završnog (vidjeti dijelove 6.1 i 6.2).
- Torisel, kad se razrijedi, sadrži polisorbata 80 te se stoga moraju koristiti odgovarajući materijali za primjenu (vidjeti dijelove 6.1 i 6.2). Važno je strogo se pridržavati preporuka u dijelu 4.2.

Uklanjanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/424/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. studenog 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 13. srpnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Torisel 30 mg koncentrat i otapalo za otopinu za infuziju
temsirolimus

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica s 1,2 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 30 mg temsirolimusa.

Nakon što se koncentrat prvi put razrijedi s 1,8 ml priloženog otapala, koncentracija temsirolimusa je 10 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Koncentrat također sadrži: bezvodni etanol, *sav-rac- α* -tokoferol (E 307), propilenglikol (E 1520) i citratnu kiselinu (E 330).

Otapalo sadrži: polisorbat 80 (E 433), makrogol 400 i bezvodni etanol.

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat i otapalo za otopinu za infuziju

Jedna bočica s 1,2 ml koncentrata.

Jedna bočica s 2,2 ml otapala.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Razrijediti prije primjene.
Primijeniti u infuziji.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku i upute za razrjeđivanje.
Za intravensku primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično: rukovati s oprezom.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Za rok valjanosti razrijeđenog lijeka pročitajte uputu o lijeku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/424/001

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA KONCENTRATA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Torisel 30 mg sterilni koncentrat
temsirolimus
Za intravensku primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Razrijediti prije primjene

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1,2 ml

6. DRUGO

Citotoksično

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA OTAPALA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za Torisel
i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Vidjeti uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

2,2 ml

6. DRUGO

Sadrži: polisorbit 80 (E 433), makrogol 400, bezvodni etanol.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Torisel 30 mg koncentrat i otapalo za otopinu za infuziju temsirolimus

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Torisel i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Torisel
3. Kako primjenjivati Torisel
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Torisel
6. Sadržaj pakiranja i dodatne informacije

1. Što je Torisel i za što se koristi

Torisel sadrži djelatnu tvar temsirolimus.

Temsirolimus je selektivni inhibitor enzima mTOR (ciljne molekule u sisavaca za rapamicin) koji blokira rast i dijeljenje tumorskih stanica.

Torisel se primjenjuje za liječenje sljedećih vrsta raka u odraslih:

- uznapredovali rak bubrega.
- prethodno liječeni limfom plaštenih stanica, vrsta raka koji zahvaća limfne čvorove.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Torisel

Nemojte primjenjivati Torisel:

- ako ste alergični na temsirolimus, polisorbit 80 ili neki drugi sastojak naveden u dijelu 6.
- ako ste alergični na sirolimus (primjenjuje se za sprječavanje odbacivanja presađenog organa) budući da se sirolimus u tijelu oslobađa iz temsirolimusa
- ako imate limfom plaštenih stanica i tegobe s jetrom.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Torisel:

- **ako ste alergični na antihistaminike ili ne možete koristiti antihistaminike** zbog drugih medicinskih razloga. Antihistaminici se daju kao pomoć u sprječavanju alergijske reakcije na Torisel, uključujući neke životno opasne i rijetke smrtonosne alergijske reakcije. Razgovarajte o drugim mogućnostima sa svojim liječnikom.
- **ako imate ili ste imali tumor na mozgu ili leđnoj moždini, tegobe s krvarenjem ili stvaranjem modrica ili ako uzimate lijekove koji sprječavaju zgrušavanje krvi (kao što su**

varfarin i acenokumarol). Torisel može dovesti do povećanog rizika od krvarenja u mozak. Obavijestite liječnika ako uzimate lijekove za razrjeđivanje krvi ili imate krvarenje ili modrice dok se liječite Toriselom.

- **ako osjećate nedostatak zraka, imate kašalj i/ili vrućicu.** Torisel Vam može oslabiti imunološki sustav. Možete biti pod rizikom od dobivanja infekcije krvi, kože, gornjih dišnih puteva (uključujući i upalu pluća) i/ili mokraćnih puteva dok uzimate Torisel. Obavijestite liječnika ako osjetite nove simptome ili pogoršanje postojećih ili ako uzimate ili ste nedavno uzimali lijekove koji slabe Vaš imunološki sustav.
- **ako imate ili ste imali upalu pluća.** Torisel može prouzročiti nespecifični intersticijski pneumonitis. Neki bolesnici nisu imali simptome ili su imali minimalne simptome. Zbog toga Vas liječnik može uputiti na pregled pluća kompjutoriziranom tomografijom ili rendgenskim snimanjem kako prije, tako i tijekom liječenja Toriselom. Odmah obavijestite liječnika ako se pojavi ili pogorša neki respiratorni simptom, kao što su nedostatak zraka ili otežano disanje.
- **ako pijete alkohol ili bolujete od alkoholizma.** Torisel sadrži alkohol i može naškoditi onima koji piju alkohol ili boluju od alkoholizma. Obavijestite svog liječnika ako imate problema s alkoholom ili konzumirate alkohol (pogledajte dio „Torisel sadrži etanol [alkohol]“).
- **ako imate ili ste imali tegobe s bubrežima.** Liječnik će pratiti funkciju Vaših bubrega.
- **ako imate ili ste imali tegobe s jetrom.** Obavijestite svog liječnika ako razvijete neki od sljedećih znakova i simptoma poremećaja jetre tijekom liječenja Toriselom: svrbež, žuta boja kože, tamna boja mokraće i bol ili nelagoda u desnom gornjem dijelu trbuha. Liječnik će Vam napraviti krvne pretrage kako bi provjerio funkciju Vaše jetre i potom odlučio treba li sniziti dozu Torisela.
- **ako imate ili ste imali visoke razine kolesterola.** Torisel može povisiti razinu triglicerida i/ili kolesterola, a to može zahtijevati liječenje lijekovima za snižavanje lipida (lijekovi za snižavanje kolesterola u krvi).
- **ako ćete uskoro ići na operaciju ili ste nedavno bili na operaciji.** Torisel može povećati rizik od problema s cijeljenjem rane. Ako idete na operaciju, obično će Vam ukinuti Torisel. Liječnik će odlučiti kada ćete ponovno početi liječenje Toriselom.
- **ako se planirate cijepiti tijekom liječenja Toriselom.** Tijekom liječenja Toriselom, cijepljenje može biti manje djelotvorno i treba izbjegavati primjenu određenih cjepiva.
- **ako ste stariji od 65 godina.** Veća je vjerojatnost da ćete imati određene nuspojave, uključujući oticanje lica, proljev, upalu pluća, tjeskobu, depresiju, nedostatak zraka, smanjen broj bijelih krvnih stanica u krvi, bol u mišićima, promjenu osjeta okusa, infekciju gornjih dišnih puteva, tekućinu oko pluća, ranice i upalu u ustima i/ili probavnom traktu, curenje iz nosa, omaglicu i infekcije.
- **Torisel može povisiti razinu glukoze u krvi i pogoršati šećernu bolest.** To može dovesti do potrebe za terapijom inzulinom i/ili oralnim antidijabeticima. Obavijestite svog liječnika ako osjećate pretjeranu žeđ ili učestalo ili prekomjerno mokrite.
- **Torisel može sniziti broj krvnih stanica koje pomažu zgrušavanju krvi i obrani od infekcije.** To može povećati rizik od krvarenja/podljeva i infekcije (pogledajte dio “Moguće nuspojave”).
- **ako imate ili ste imali tegobe s očima poput katarakte.** Liječnik Vas prije ili tijekom liječenja Toriselom može uputiti na pregled vida.

- **ako primate Torisel**, možete biti izloženi povećanom riziku od raka kao što su rak kože i rak limfnih čvorova (limfoma).
- **ako primate Torisel**, možete biti izloženi povećanom riziku od srčanog udara. Recite svom liječniku ako primijetite simptome kao što su bol ili osjećaj pritiska u prsištu, rukama, ramenima ili vilici, nedostatak zraka, mučnina, tjeskoba, znojenje ili omaglica.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako Vas bilo što zabrinjava.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije namijenjen za djecu i adolescente mlađe od 18 godina zato što u ovih bolesnika uznapredovali karcinom bubrega i limfom plaštenih stanica nisu relevantni, a lijek ne djeluje protiv drugih vrsta raka.

Drugi lijekovi i Torisel

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove. Neki lijekovi mogu utjecati na razgradnju i metabolizam Torisela pa stoga možda bude potrebno prilagoditi dozu Torisela. Osobito trebate obavijestiti svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate nešto od sljedećeg:

- inhibitore proteaze, koji se primjenjuju u liječenju virusa humane imunodeficijencije (HIV)
- antibiotike (uključujući rifampicin) ili antimikotike (uključujući itraconazol, ketokonazol i vorikonazol) koji se primjenjuju za liječenje infekcija
- nefazodon ili selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina, koji se primjenjuju za liječenje depresije
- antiepileptičke lijekove, uključujući karbamazepin, fenitoin i fenobarbital
- rifabutin koji se primjenjuje za liječenje infekcije u osoba s HIV-om i drugih bolesti
- biljne lijekove ili prirodna ljekovita sredstva koja sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) i primjenjuju se za liječenje blage depresije
- inhibitore angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) (poput enalapрила, ramipрила, lizinopрила) ili blokatora kalcijevih kanala (poput amlodipina) koji se primjenjuju za liječenje visokog krvnog tlaka i drugih kardiovaskularnih tegoba
- amfifilne lijekove koji se primjenjuju za liječenje srčanih aritmija (kao što je amiodaron) ili statine koji se primjenjuju za liječenje povišenog kolesterola
- sunitinib koji se primjenjuje za liječenje raka bubrega
- lijekove koji su supstrati P-gp (kao što su digoksin, vinkristin, kolhicin, dabigatran, lenalidomid, paklitaksel)
- kanabidiol (koji se, među ostalim, koristi za liječenje napadaja).

Torisel s hranom i pićem

Grejp i sok od grejpa mogu povećati koncentracije Torisela u krvi pa ih treba izbjegavati.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Torisel nije ispitan u trudnica i ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako je to prijeko potrebno.

Žene reproduktivne dobi moraju izbjegavati trudnoću tijekom liječenja Toriselom tako što će koristiti učinkovitu metodu kontrole začeća. Muškarci čije su partnerice u reproduktivnoj dobi trebaju koristiti medicinski prihvatljivu kontracepciju dok primaju Torisel.

Žene ne smiju dojiti tijekom liječenja Toriselom, jer taj lijek može omesti rast i razvoj djeteta.

Torisel sadrži alkohol (ethanol). Ako ste trudni ili dojite, trebate razgovarati s liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete ovaj lijek.

Torisel sadrži propilenglikol. Ako ste trudni, nemojte uzimati ovaj lijek, osim ako Vam je to preporučio liječnik (vidjeti dio „Torisel sadrži propilenglikol“). Propilenglikol može prijeći u majčino mlijeko. Ako dojite, nemojte uzimati ovaj lijek osim ako Vam je to preporučio Vaš liječnik (vidjeti dio „Torisel sadrži propilenglikol“).

Upravljanje vozilima i strojevima

Malo je vjerojatno da će Torisel utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, mučnina i povraćanje, teško usnivanje i lako buđenje iz sna česte su nuspojave. Ako Vam je mučno i povraćate ili imate poteškoće s usnivanjem ili prosnivanjem, budite posebno oprezni kad upravljate vozilima ili radite sa strojevima.

U bolesnika koji primaju više doze Torisela za liječenje limfoma plaštenih stanica, količina alkohola u ovom lijeku može narušiti njihovu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (pogledajte dio “Torisel sadrži etanol [alkohol]”).

Torisel sadrži etanol (alkohol)

Ovaj lijek sadrži etanol (alkohol) u količini koja odgovara 18 ml piva ili 7 ml vina po dozi od 25 mg. Bolesnici koji primaju doze Torisela više od 175 mg zbog početnog liječenja limfoma plaštenih stanica mogu primiti dozu etanola koja odgovara količini do 122 ml piva ili 51 ml vina po dozi. To je štetno ako patite od alkoholizma te je to potrebno uzeti u obzir kod primjene u trudnica ili dojilja, djece i u bolesnika s visokim rizikom, kao što su bolesnici s oštećenjem jetre ili epilepsijom.

Nije vjerojatno da će količina alkohola prisutna u ovom lijeku imati učinak na odrasle i adolescente, te nije vjerojatno da će njegovi učinci biti primjetni u djece. Može imati u nekoj mjeri učinak u beba i manje djece, kao što je primjerice pospanost. Ako imate ovisnost o alkoholu, razgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete ovaj lijek.

Količina alkohola u ovom lijeku može izmijeniti učinke drugih lijekova. Razgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom ako uzimate neke druge lijekove.

Količina alkohola u ovom lijeku može narušiti Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili promijeniti učinke drugih lijekova (pogledajte dio “Upozorenja i mjere opreza” i “Upravljanje vozilima i strojevima”).

Torisel sadrži propilenglikol

Torisel sadrži 503,3 mg propilenglikola po jednoj dozi od 25 mg što odgovara 201,33 mg/ml razrijeđenog lijeka. Ako je Vaše dijete mlađe od 5 godina, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego mu date ovaj lijek, osobito ako dijete uzima i druge lijekove koji sadrže propilenglikol ili alkohol. Ako ste trudni ili dojite, odnosno ako imate bolest jetre ili bubrega, nemojte uzimati ovaj lijek, osim ako Vam je to preporučio liječnik. Liječnik može provesti dodatne pretrage dok uzimate ovaj lijek.

3. Kako primjenjivati Torisel

Torisel će uvijek pripremiti liječnik ili drugi zdravstveni radnik i dati Vam ga u obliku intravenske infuzije (u venu).

Oko 30 minuta prije doze Torisela trebate primiti injekciju antihistaminika (čime se pokušava spriječiti alergijska reakcija na Torisel) izravno u venu.

Torisel koncentrat mora se prvo razrijediti s 1,8 ml priloženog otapala kako bi se postigla koncentracija od 10 mg/ml prije primjene u otopini za injekcije natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) (pogledajte upute za razrjeđivanje na kraju ove upute o lijeku).

Za rak bubrega, preporučena doza je 25 mg primijenjena infuzijom (kao drip) u trajanju od 30 do 60 minuta jedanput na tjedan.

Za limfom plaštenih stanica, preporučena doza je 175 mg primijenjena infuzijom (kao drip) u trajanju od 30 do 60 minuta jedanput na tjedan tijekom 3 tjedna, nakon čega slijede jednokratne tjedne doze od 75 mg koje se primjenjuju infuzijom (kao drip) u trajanju od 30 do 60 minuta.

Liječenje Toriselom treba nastaviti sve dok više nemate koristi od terapije ili dok ne nastanu neprihvatljive nuspojave.

Budući da ovaj lijek pripremaju i primjenjuju zdravstveni radnici, nije vjerojatno da ćete dobiti previše lijeka ili da ćete propustiti dozu.

Ako ste zabrinuti zbog toga, odmah se obratite liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave mogu biti izraženije uz primjenu više doze od 175 mg na tjedan tijekom početnog liječenja limfoma plaštenih stanica.

Najvažnije nuspojave koje možete dobiti tijekom liječenja Toriselom navedene su niže. Ako dobijete neku od njih, odmah potražite savjet liječnika.

Alergijske reakcije

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako imate simptome angioedema, kao što su oticanje lica, jezika ili ždrijela i otežano disanje.

Ako osjetite nešto od toga tijekom primjene Torisela, liječnik ili medicinska sestra zaustavit će infuziju.

Krvarenje u mozak

Odmah morate potražiti savjet liječnika ako osjetite smetenost, neobičan umor, razvijete poteškoće pri govoru ili gutanju ili su Vam zjenice različite veličine. Ovi simptomi mogu biti uzrokovani krvarenjem u mozak.

Puknuće, ruptura ili rupe u crijevu

Odmah potražite savjet liječnika ako dobijete akutnu bol u trbuhu, visoku vrućicu, mučninu i povraćanje ili krv u stolici. Ovi simptomi mogu biti uzrokovani puknućem crijeva.

Zatajenje bubrega

Odmah potražite savjet liječnika ako imate generalizirano oticanje, nedostatak zraka ili osjećate umor. Ovi simptomi mogu biti uzrokovani iznenadnim smanjenjem funkcije bubrega.

Plućna embolija

Odmah potražite savjet liječnika ako osjetite nedostatak zraka, bol u prsištu, iskašljavate krv, imate ubrzan rad srca, mučninu, nesvjesticu, znojenje, pištanje u plućima i ljepljivu ili plavičastu kožu. Ovi simptomi mogu biti uzrokovani krvnim ugruškom u plućima.

Također odmah morate obavijestiti liječnika:

- ako razvijete kašalj, bol u prsištu i otežano disanje. Liječnik Vas može uputiti na rendgenski pregled srca i pluća.
- ako Vam se smanjio broj bijelih krvnih stanica. To može povećati rizik od dobivanja vrućice i infekcija.
- ako se smanjio broj krvnih pločica (vrsta krvnih stanica koje pomažu u zgrušavanju krvi). To može povećati rizik od krvarenja u tijelu.
- ako su Vam se povisile razine kolesterola i triglicerida u krvi
- ako prejakno žedate ili učestalo mokrite ili mokrite povećane količine mokraće. Liječnik Vam može propisati terapiju inzulinom i/ili oralnim antidijabeticima.
- ako ste nedavno bili na operaciji. Liječnik može odgoditi primjenu Torisela dok rana potpuno ne zacijeli, jer ovaj lijek može ometati proces cijeljenja postojećih rana.

Druge nuspojave Torisela mogu uključivati:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

Općenito osjećaj slabosti, zimice, otečenost zbog zadržavanja tekućine, bol (uključujući bol u trbuhu, leđima, prsištu i zglobovima), mučnina i povraćanje, proljev, zatvor, glavobolja, vrućica, ranice i upala u ustima i/ili probavnom traktu, kašalj, upala pluća, krvarenje iz nosa, osip, svrbež, suha koža, smanjen apetit, nedostatak zraka, niske razine kalija u krvi (što može uzrokovati slabost mišića), nizak broj crvenih krvnih stanica, snižen broj jedne vrste bijelih krvnih stanica što je povezano s povećanim rizikom od infekcije, visok šećer u krvi, visok kolesterol, visoki trigliceridi, apsces, infekcije (uključujući infekciju oka, gripu, virusne infekcije, bronhitis), poremećaj funkcije bubrega (uključujući zatajenje bubrega), krvne pretrage koje pokazuju promjene u radu bubrega, promjene osjeta okusa, otežano usnivanje, nizak broj krvnih pločica što može prouzročiti krvarenje i podljeve.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

Curenje nosa, crvenilo i oticanje desni, bol u ustima (uključujući ranice unutar usta), nadutost želuca, grlobolja, visok krvni tlak, crvenilo oka uključujući poremećaj suzenja, gubitak osjeta okusa, crvenilo i oticanje folikula na koži, alergijske reakcije, jako ljušenje kože, pojačano zgrušavanje krvi (uključujući trombozu vena), niske razine kalcija u krvi, niske razine fosfata u krvi, infekcije gornjih dišnih puteva, upala pluća, tekućina u prsnoj šupljini, infekcija krvi, dehidracija, uznemirenost,

depresija, utrnulost i trnci po koži, omaglica, pospanost, krvarenje (iz usnica, usta, želuca ili crijeva), upala sluznice želuca, otežano gutanje, krvarenje u koži (modrice), mala točkasta krvarenja, poremećaj noktiju, akne, infekcija kvasnicama, gljivična infekcija, infekcije mokraćnih puteva, cistitis, krvne pretrage koje pokazuju promjene u radu jetre, visoke masnoće u krvi osim triglicerida, šećerna bolest, bol u mišićima.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

Perikardijalni izljev (tekućina oko srca koju će možda trebati drenirati i koja može ometati pumpanje krvi).

Krvarenje u mozak u bolesnika s tumorima mozga ili bolesnika koji uzimaju lijekove za razrjeđivanje krvi, krvarenje u oku.

Plućna embolija, puknuće crijeva, tegobe s cijeljenjem rane nakon operacije, upala i oticanje glasnica.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

Infekcija pluća uzrokovana s *Pneumocystis jirovecii* (pneumonija uzrokovana s *Pneumocystis jirovecii*).

Nuspojave čija učestalost nije poznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

Oticanje lica, usana, jezika i grla, koji može uzrokovati otežano disanje.

Ozbiljne reakcije kože i/ili sluznica, koje mogu uključivati bolne mjehure i vrućicu (*Stevens-Johnsonov sindrom*).

Neobjašnjiva bol u mišićima, osjetljivosti ili slabost, što može ukazivati na oštećenje mišića (*rabdomioliza*).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Torisel

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C)

Ne zamrzavati.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon prvog razrjeđenja koncentrata s 1,8 ml priloženog otapala, mješavina se može čuvati do 24 sata na temperaturi ispod 25°C i zaštićena od svjetlosti prije dodatnog razrjeđenja.

Nakon što se mješavina koncentrata i otapala dodatno razrijedi otopinom za injekciju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%), otopina se može čuvati do 6 sati na temperaturi ispod 25°C i zaštićena od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Torisel sadrži

- Djelatna tvar je temsirolimus.

Jedna bočica koncentrata sadrži 30 mg temsirolimusa.

Nakon prvog razrjeđenja koncentrata s 1,8 ml priloženog otapala, koncentracija temsirolimusa je 10 mg/ml.

- Drugi sastojci u koncentratu su bezvodni etanol, *sav-rac- α* -tokoferol (E 307), propilenglikol (E 1520) i citratna kiselina (E 330). Otapalo sadrži polisorbit 80 (E 433), makrogol 400 i bezvodni etanol (pogledajte dio 2. „Torisel sadrži etanol [alkohol]” i „Torisel sadrži propilenglikol“).

Kako Torisel izgleda i sadržaj pakiranja

Torisel je koncentrat i otapalo za otopinu za infuziju.

Koncentrat je bistra, bezbojna ili svijetložuta otopina. Otapalo je bistra do blago zamućena, svijetložuta do žuta otopina. Otopine ne sadrže vidljive čestice.

Jedno pakiranje Torisela sadrži jednu staklenu bočicu s 1,2 ml koncentrata i jednu staklenu bočicu s 2,2 ml otapala.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 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 Unlimited Company
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 Latvija
Tel. +371 67035775

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

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 55 00

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}>

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Tijekom rukovanja i pripreme mješavine, Torisel mora biti zaštićen od pretjeranog izlaganja umjetnoj ili sunčevoj svjetlosti.

Vrećice/spremnici koji dolaze u kontakt s Toriselom moraju biti napravljeni od stakla, poliolefina ili polietilena.

Vrećice i medicinski proizvodi od polivinilklorida (PVC) ne smiju se koristiti za primjenu pripravaka koji sadrže polisorbat 80, zato što polisorbat 80 izvlači di-2-etilheksilftalat (DEHP) iz PVC-a.

Torisel koncentrat i otapalo prije primjene treba vizualno provjeriti na prisutnost čestica ili promjenu boje.

Ne koristiti lijek ako su prisutne čestice ili promjena boje. Koristite novu bočicu.

Razrjeđivanje

Koncentrat za otopinu za infuziju mora se razrijediti priloženim otapalom prije primjene u otopini za injekciju natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%).

Napomena: Kod limfoma plaštenih stanica, bit će potrebno više bočica za svaku dozu veću od 25 mg. Svaka bočica Torisela mora se razrijediti prema niže navedenim uputama. Potrebna količina mješavine koncentrata i otapala iz svake bočice mora se kombinirati u jednoj štrcaljki i brzo ubrizgati u 250 ml otopine za injekciju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%).

Mješavinu koncentrata i otapala treba vizualno provjeriti na prisutnost čestica ili promjenu boje.
Ne koristite lijek ako su prisutne čestice ili promjena boje.

Kod pripreme otopine mora se provesti postupak u dva koraka na aseptički način u skladu s lokalnim standardima rukovanja citotoksičnim/citostatskim lijekovima.

KORAK 1: RAZRJEĐIVANJE KONCENTRATA ZA OTOPINU ZA INFUZIJU PRILOŽENIM OTAPALOM

- Izvucite 1,8 ml priloženog otapala.
- Ubrizgajte 1,8 ml otapala u bočicu Torisel 30 mg koncentrata.
- Dobro pomiješajte koncentrat i otapalo okretanjem bočice. Treba ostaviti dovoljno vremena da nestanu mjehurići zraka. Otopina treba biti bistra do blago zamućena, bezbojna do svijetložuta do žuta i ne smije sadržavati vidljive čestice.

Jedna bočica Torisel koncentrata sadrži 30 mg temsirolimusa: kad se 1,2 ml koncentrata kombinira s 1,8 ml priloženog otapala, dobije se ukupni volumen od 3,0 ml, a koncentracija temsirolimusa je 10 mg/ml. Mješavina koncentrata i otapala stabilna je na temperaturi ispod 25°C do 24 sata.

KORAK 2: PRIMJENA MJEŠAVINE KONCENTRATA ZA OTOPINU ZA INFUZIJU I OTAPALA U OTOPINI ZA INJEKCIJU NATRIJEVOG KLORIDA OD 9 MG/ML (0,9%)

- Izvucite potrebnu količinu mješavine koncentrata i otapala (koja sadrži temsirolimus 10 mg/ml) iz bočice; tj., 2,5 ml za dozu temsirolimusa od 25 mg.
- Brzo ubrizgajte izvučeni volumen u 250 ml otopine za injekciju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) kako biste osigurali da su se dobro pomiješali.

Tu mješavinu treba promiješati okretanjem vrećice ili boce, ali bez previše potresanja, jer se tako može stvoriti pjena.

Dobivenu razrijeđenu otopinu u vrećici ili bočici prije primjene treba vizualno pregledati da ne sadrži čestice i nije promijenila boju. Mješavinu Torisela u otopini za injekciju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) treba zaštititi od pretjeranog izlaganja umjetnoj i sunčevoj svjetlosti.

Za limfom plaštenih stanica bit će potrebno više bočica za svaku dozu veću od 25 mg.

Primjena

- Primjenu otopine nakon konačnog razrjeđenja treba dovršiti u roku od šest sati od vremena kad se Torisel prvi put dodao u otopinu za injekciju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%).
- Torisel se daje infuzijom u trajanju od 30 do 60 minuta jedanput na tjedan. Da bi se osigurala točna dostava lijeka, daje se prednost uporabi infuzijske pumpe kao metodi primjene.
- Odgovarajući materijali za primjenu moraju se koristiti kako bi se izbjegao pretjerani gubitak lijeka i smanjila stopa ekstrakcije DEHP. Pribor za primjenu mora imati cijevi koje ne sadrže DEHP i PVC i imaju odgovarajući filter. Za primjenu se preporučuje ugrađeni unutarnji polietersulfonski filter s veličinom pora ne većom od 5 mikrona, kako bi se izbjegla mogućnost infuzije čestica koje su veće od 5 mikrona. Ako dostupni komplet za primjenu nema ugrađen unutarnji filter, filter treba dodati na kraj linije (tj. završni filter) prije nego što mješavina dopre do vene bolesnika. Mogu se koristiti različiti završni filteri s veličinom pora u rasponu od 0,2 mikrona do 5 mikrona. Ne preporučuje se uporaba oba filtera, tj. i ugrađenog i završnog.
- Torisel, kad se razrijedi, sadrži polisorbata 80 te se stoga moraju koristiti odgovarajući materijali za primjenu. Važno je strogo se pridržavati preporuka u dijelu 4.2. i 6.6 sažetka opisa svojstava lijeka.

Uklanjanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.