

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Torisel 30 mg koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum oldatos infúzióhoz 30 mg temszirolimuszt tartalmaz injekciós üvegenként.

A koncentrátum – 1,8 ml oldószerrel történő – első hígítása után a temszirolimusz koncentrációja 10 mg/ml (lásd 4.2 pont).

Ismert hatású segédanyagok

Etanol

- A koncentrátum injekciós üvegenként 474 mg vízmentes etanolt tartalmaz, mely egyenértékű 394,6 mg/ml (39,46 m/V%) etanollal.
- 1,8 ml oldószer 358 mg vízmentes etanolt tartalmaz, mely egyenértékű 199,1 mg/ml (19,91 m/V%) etanollal.

Propilén-glikol

- A koncentrátum injekciós üvegenként 604 mg propilén-glikolt tartalmaz, ami megfelel 503,3 mg/ml (50,33 m/V%) propilén-glikolnak.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

A koncentrátum tiszta, színtelen, illetve világossárga, látható részecskéktől mentes oldat.

Az oldószer tiszta, illetve enyhén zavaros, világossárga vagy sárga, látható részecskéktől mentes oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Vesesejtes carcinoma

A Torisel olyan, előrehaladott vesesejtes carcinomás (renal cell carcinoma – RCC) felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére javallott, akiknél a hat prognosztikus kockázati tényező közül legalább három fennáll (lásd 5.1 pont).

Köpenysejtes lymphoma

A Torisel kiújuló és/vagy refrakter köpenysejtes lymphomában (mantle cell lymphoma – MCL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Ezt a gyógyszert a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett kell alkalmazni.

Adagolás

A betegeknek kb. 30 perccel a temszirolimusz minden egyes adagja előtt 25 mg–50 mg difenhidramint (vagy hasonló antihisztamint) kell intravénásan beadni (lásd 4.4 pont).

A Torisel-kezelést addig kell folytatni, amíg a terápia a beteg számára már nem nyújt klinikai előnyöket vagy elfogadhatatlan toxicitás lép fel.

Vesesejtes carcinoma

A temszirolimusz ajánlott dózisa előrehaladott RCC-ben 25 mg, amelyet egy héten egyszer, 30-60 perces intravénás infúzió formájában adnak be.

A gyanított mellékhatások kezelése a temszirolimusz-terápia átmeneti megszakítását és/vagy a dózis csökkentését igényelheti. Ha valamely gyanított mellékhatás nem kezelhető az adagolás elhalasztásával, a temszirolimusz dózisa heti 5 mg-os részletekben csökkenthető.

Köpenysejtes lymphoma

A temszirolimusz ajánlott adagolási sémája MCL esetén 175 mg, egy héten egyszer adott 30-60 perces infúzió formájában 3 héten keresztül, ezt követően hetente 75 mg-os dózis, szintén 30-60 perces infúzióban. A 175 mg-os kezdő dózis a nemkívánatos események jelentős incidenciájával járt, és ez a betegek többségénél az adag csökkentését/későbbi beadását tette szükségessé. A 175 mg-os kezdő dózis szerepe a kezelés hatékonyságában jelenleg nem ismert.

A gyanított mellékhatások kezelése a temszirolimusz-terápia átmeneti megszakítását és/vagy a dózis csökkentését igényelheti az alábbi táblázatok útmutatása szerint. Ha valamely gyanított mellékhatás nem kezelhető az adagolás elhalasztásával és/vagy optimális gyógyszeres terápiával, a temszirolimusz dózisa az alábbi táblázatban leírtak szerint csökkentendő.

A dózis csökkentésének lépései

Dóziscsökkentési szint	Kezdő dózis 175 mg	Fenntartó dózis ^a 75 mg
-1	75 mg	50 mg
-2	50 mg	25 mg

^aAz MCL klinikai vizsgálat során betegenként legfeljebb két dózisszint-csökkentés volt megengedett.

A temszirolimusz dózis módosításai a heti ANC (Absolute Neutrophil Count) és thrombocytaszám függvényében

ANC	Thrombocytaszám	Temszirolimusz dózisa
$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$	A tervezett dózis 100%-a
$< 1,0 \times 10^9/l$	$< 50 \times 10^9/l$	Fenntartás ^a

^aAz ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ (1000 sejt/mm³)-re és a thrombocytaszám $\geq 50 \times 10^9/l$ (50 000 sejt/mm³)-re történő növekedése esetén a dózisok a következő, alacsonyabb dózisszintre módosítandók a fentebbi táblázat alapján. Amennyiben a betegnél a következő dóziscsökkentés mellett nem lehet tartani az ANC-t $\geq 1,0 \times 10^9/l$ és a thrombocytaszámot $\geq 50 \times 10^9/l$ szinten, akkor a következő, alacsonyabb dózist majd csak a sejtszám növekedésekor kell adni.

Rövidítés: ANC = abszolút neutrofilszám

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nincs szükség specifikus dózismódosításra idős betegeknél.

Vesekárosodás

Vesekárosodott betegek esetében nem javasolt a dózis módosítása. A temsirolimusz óvatosan alkalmazandó súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

A temsirolimuszt óvatosan kell alkalmazni májkárosodott betegeknél (lásd 4.4 pont).

Előrehaladott RCC-ben, valamint enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén nem javasolt az adagolás módosítása. Vesesejtes carcinómában és súlyos májkárosodásban szenvedő betegek közül azoknál, akiknél a kiindulási vérlemezkeszám $\geq 100 \times 10^9/l$, hetente egyszer 10 mg intravénás dózis javasolt, 30-60 perces infúzióban beadva (lásd 5.2 pont).

Nincs szükség a dózis módosítására a MCL-ben és enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél. A temsirolimus nem adható közepes vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő MCL-es betegeknél (lásd 4.3 pont).

Gyermekek és serdülők

A temsirolimusznak gyermekeknél RCC vagy MCL javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

A rendelkezésre álló adatok alapján hatásossági szempontok miatt a temsirolimusz nem alkalmazható gyermekeknél neuroblastoma, rhabdomyosarcoma vagy súlyos (high grade) glioma kezelésére (lásd 5.1 pont).

Az alkalmazás módja

A Torisel kizárólag intravénásan alkalmazható. A hígított oldatot intravénás infúzió formájában kell beadni.

A 10 mg/ml temsirolimusz-koncentráció eléréséhez a koncentrátumot tartalmazó injekciós üveget először a mellékelt injekciós üvegből felszívott 1,8 ml oldószerrel kell hígítani. A szükséges mennyiségű temsirolimusz-oldószer keveréket (10 mg/ml) fel kell szívni, majd gyorsan 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldatba kell fecskendezni.

A gyógyszer beadás előtti hígítására és elkészítésére vonatkozó információkat lásd 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A temsirolimusszal, annak metabolitjaival (köztük a sziriolimusszal), a poliszorbát 80-nal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

A temsirolimusz alkalmazása közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő MCL-es betegek esetében.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A mellékhatások előfordulása, súlyossága függ a dózistól. A köpenysejtes lymphoma kezelésére 175 mg-os kezdődózt kapó betegeket szorosan kell ellenőrizni, hogy szükség esetén a dózis csökkenthető/az adagolás elhalasztható legyen.

Gyermekek és serdülők

A temsirolimusz nem javallott gyermekkorú betegek számára (lásd 4.2, 4.8 és 5.1 pont).

Idősek

Az RCC-ben végzett III. fázisú vizsgálat eredményei alapján az idős betegeknél (≥ 65 éves életkor) valószínűbb bizonyos mellékhatások, köztük az oedema, diarrhoea, illetve a pneumonia kialakulása. Az MCL-ben végzett III. fázisú vizsgálat eredményei alapján az idős betegeknél (≥ 65 éves életkor) valószínűbb bizonyos mellékhatások, köztük pleuralis folyadékgyülem, szorongás, depresszió, insomniia, dyspnoe, leukopenia, lymphopenia, myalgia, arthralgia, ízérzékelés elvesztése, szédülés, felső légúti fertőzések, mucositis, rhinitis kialakulása.

Vesekárosodás/veseelégtelenség

A temsirolimusz a vesén át elhanyagolható mértékben ürül. Nem végeztek vizsgálatokat különböző fokú vesekárosodásban szenvedő betegek körében (lásd 4.2 és 5.2 pont). A temsirolimuszt nem vizsgálták hemodializált betegeknél.

Veseelégtelenséget (beleértve a halálos kimenetelű eseteket) figyelték meg temsirolimusz-kezelésben részesülő előrehaladott RCC-s és/vagy előzetesen kialakult beszűkült vesefunkciójú betegek esetében (lásd 4.8 pont).

Májkárosodás

A temsirolimuszt óvatosan kell alkalmazni májkárosodásban szenvedő betegeknél.

A temsirolimusz elsősorban a májon keresztül ürül. Egy nyílt elrendezésű, 110, előrehaladott malignus betegségben szenvedő, normál vagy károsodott májfunkciójú beteg körében végzett dózis-emeléses I. fázisú vizsgálatban a temsirolimusznak és metabolitjának, a sziriolimusznak, a koncentrációja emelkedett volt azoknál a betegeknél, akiknek az aszpartát-aminotranszferáz- (glutamát-oxálacetát-transzamináz; GOT) vagy bilirubinszintje magasabb volt. A temsirolimusz-kezelés megkezdése előtt és ezt követően rendszeresen javasolt a GOT- és bilirubinszintek ellenőrzése.

Közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a halálos kimenetelű események arányának növekedését figyelték meg. A halálos kimenetelű események közé tartoztak a betegség progressziója miatti esetek is, ugyanakkor az ok-okozati összefüggés nem zárható ki.

Az I. fázisú vizsgálat alapján nem javasolt a temsirolimusz dózis módosítása azoknál a vesesejtes carcinomában szenvedő betegeknél, akiknek a kiindulási vérlemezkeszáma $\geq 100 \times 10^9/l$, és enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvednek (összbilirubinszint a normálérték felső határának legfeljebb 3-szorosa, bármilyen GOT-eltérés mellett vagy a Child-Pugh stádiumbeosztás szerinti A vagy B stádiumban). Azoknál a vesesejtes carcinomában szenvedő betegeknél, akiknek súlyos májkárosodásuk van (összbilirubinszint a normálérték felső határának több mint 3-szorosa, bármilyen GOT-eltéréssel vagy a Child-Pugh stádiumbeosztás szerinti C stádiumban), az ajánlott dózis $\geq 100 \times 10^9/l$ -es kiindulási vérlemezkeszám mellett hetente egyszer 10 mg intravénásan, 30-60 perces infúzióban beadva (lásd 4.2 pont).

Intracerebrális vérzés

A központi idegrendszeri daganatos betegek (primer központi idegrendszeri daganatok vagy metasztázisok) és/vagy a vérárvadásgátló kezelés alatt állók az intracerebrális vérzés (beleértve a halálos kimenetelt) fokozott kockázatának lehetnek kitéve a temsirolimusz-terápia során.

Thrombocytopenia, neutropenia és anaemia

Az MCL klinikai vizsgálat során 3. és 4. fokú thrombocytopeniát és/vagy neutropeniát észleltek (lásd 4.8 pont). Azoknál a temsirolimusszal kezelt betegeknél, akiknél kialakul thrombocytopenia, megnövekedhet a vérzéses esetek, beleértve az epistaxis kockázata, (lásd 4.8 pont). Azoknál a temsirolimusszal kezelt betegeknél, akiknél eredetileg neutropenia volt megfigyelhető fennállhat a

lázás neutropenia kialakulásának kockázata. Vesesejtes carcinomában és köpenysejtes lymphomában anaemia eseteiről számoltak be (lásd 4.8 pont). A teljes vérkép ellenőrzése javasolt a temszirolimusz-terápia megkezdése előtt és azt követően rendszeres időközönként.

Fertőzések

A betegek immunszupprimált állapotban lehetnek, és gondosan obszerválni kell náluk a fertőzések, beleértve az opportunista infekciók kialakulását is. A köpenysejtes lymphoma kezelésére heti 175 mg-ot kapó betegeknél lényegesen gyakoribbá váltak a fertőzések (beleértve 3. és 4. fokúakat is), mint kisebb dózis, vagy hagyományos kemoterápia esetén. Temszirolimusszal kezelt betegeknél pneumocystis jiroveci pneumonia (PCP) eseteiről számoltak be, melyek közül néhány halálos kimenetelű volt; ezek közül a betegek közül sokan kortikoszteroidokat vagy más immunszuppresszív szert is kaptak. Az egyidejű kortikoszteroid- vagy más immunszuppresszív-kezelésre szoruló betegek esetén a jelenlegi terápiás standard alapján megfontolandó a PCP-profilaxis.

Szürkehályog

Némely, a temszirolimusz és az alfa-interferon (IFN- α) kombinációjával kezelt beteg esetében szürkehályogot figyeltek meg.

Túlérzékenységi/infúziós reakciók

A temszirolimusz alkalmazása túlérzékenységi/infúziós reakciókkal (köztük néhány életveszélyes és ritkán halálos reakció) társult, beleértve, de nem kizárólag érve ez alatt a kipirulást, mellkasi fájdalmat, dyspnoét, hypotoniát, apnoét, eszméletvesztést, túlérzékenységet és anaphylaxiát (lásd 4.8 pont). Ezek a reakciók az első infúzió során igen hamar kialakulhatnak, de további infúziók során is jelentkezhetnek. A beteget figyelni kell az infúzió adásának kezdetekor, és megfelelő szupportív ellátásnak kell rendelkezésre állnia. A temszirolimusz infúzió adását meg kell szakítani minden olyan betegnél, akinél súlyos infúziós reakciók alakulnak ki, és megfelelő orvosi kezelést kell alkalmazni. A temszirolimusz-kezelés folytatása előtt előny-kockázat értékelést kell végezni azoknál a betegeknél, akiknél súlyos vagy életveszélyes reakciók alakultak ki.

Ha a betegnél a temszirolimusz infúzió alkalmazása során a premedikáció ellenére túlérzékenységi reakció alakul ki, az infúziót le kell állítani, és a beteget legalább 30-60 percen át megfigyelés alatt kell tartani (a reakció súlyosságától függően). Az orvos belátása szerint a kezelés egy H₁-receptor-antagonista (difenhidramin vagy hasonló antihisztamin) adása után folytatható, ha előzetesen nem került alkalmazásra, és egy H₂-receptor-antagonista (20 mg intravénás famotidin vagy 50 mg intravénás ranitidin) alkalmazható körülbelül 30 perccel a temszirolimusz infúzió újraindítása előtt. Kortikoszteroidok adását meg lehet fontolni, mindazonáltal a kortikoszteroid kezelés hatásossága ebben a helyzetben nem bizonyított. Az infúzió ekkor alacsonyabb sebességgel (60 percig terjedően) indítható újra, és legfeljebb 6 órával az után be kell fejezni, hogy a temszirolimusz a 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldattal először elegyítésre került.

Mivel az intravénás temszirolimusz infúzió elindítása előtt H₁-antihisztamin alkalmazása ajánlott, a temszirolimuszt óvatosan kell adni az antihisztaminokkal szemben ismert túlérzékeny betegeknél, vagy olyanoknak, akik más egészségügyi okok miatt nem kaphatnak antihisztamint.

A temszirolimusz szájon át történő alkalmazása során túlérzékenységi reakciók, köztük anaphylaxiás/anaphylactoid reakciók, angiooedema, exfoliatív dermatitis és túlérzékenység miatti vasculitis alakult ki.

Hyperglykaemia/glükóz-intolerancia/diabetes mellitus

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy diabéteszes és nem diabéteszes betegek temszirolimusz-kezelése során megemelkedhet a vércukorszint. Az RCC klinikai vizsgálatban, mely az RCC-ben végzett III. fázisú vizsgálat, klinikai vizsgálata betegek 26%-ánál jelentettek

mellékhatásként hyperglykaemiát. Az MCL klinikai vizsgálatban, mely az MCL-ben végzett III. fázisú vizsgálat, a betegek 11%-ánál jelentettek hyperglykaemiát mellékhatásként. Ez az inzulin és/vagy a vércukorszint-csökkentő gyógyszerek adagjának növelését vagy alkalmazásuk megkezdését teheti szükségessé. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy jelentsék a túlságosan erős szomjúságot, illetve a vizelet mennyiségének vagy a vizeletürítés gyakoriságának növekedését.

Interstitalis tüdőbetegség

A hetenkénti intravénás temszirolimusz-kezelésben részesülő betegek között előfordult nem-specifikus interstitalis pneumonitis, mely közül néhány halálos kimenetelű volt. Egyes betegek tünetmentesek voltak, vagy minimális tünetekkel rendelkeztek, miközben a számítógépes tomográfiás, illetve mellkasröntgen-vizsgálat pneumonitist mutatott ki. Másoknál tünetek jelentkeztek, például dyspnoe, köhögés vagy láz. Néhány beteg a temszirolimusz-kezelés megszakítását vagy kortikoszteroid- és/vagy antibiotikum-kezelést igényelt, míg mások további beavatkozás nélkül folytatták a kezelést. Javasolt, hogy a temszirolimusz-terápia megkezdése előtt a betegek számítógépes tomográfiás tüdővizsgálaton vagy mellkasröntgenen vegyenek részt. Időszakos utánkövető vizsgálatok elvégzése megfontolható. Javasolt, hogy a betegeket szorosan utánkövessék a légzőszervi klinikai tünetek megjelenésére vonatkozóan, és a betegeket figyelmeztetni kell, hogy légzőszervi tünetek megjelenését vagy rosszabbodását sürgősen jelentsék. Ha klinikailag jelentős légzőszervi tünet jelentkezik, a temszirolimusz adása felfüggeszthető a tünetek megszűnéséig és a pneumonitis radiológiai javulásáig. A differenciáldiagnózisban gondolni kell az opportunista fertőzésekre, így a Pneumocystis jiroveci pneumoniára (PCP) is. Kortikoszteroidokkal és/vagy antibiotikumokkal folytatott empirikus kezelés megfontolható. Az egyidejű kortikoszteroid-kezelésre szoruló betegek esetén a jelenlegi terápiás standard alapján megfontolandó a Pneumocystis jiroveci pneumonia (PCP) profilaxis.

Hyperlipidaemia

A temszirolimusz alkalmazása során előfordult a trigliceridek és a koleszterin szérumszintjének emelkedése. Az 1. RCC kllinikai vizsgálatvizsgálat során a betegek 27%-ánál jelentettek hyperlipidaemiát mellékhatásként. Az MCL klinikai vizsgálat során pedig a betegek 9,3%-ánál jelentettek hyperlipidaemiát mellékhatásként. Ez a lipidszintcsökkentő gyógyszerek alkalmazásának megkezdését vagy azok dózisának növelését igényelheti. A koleszterin és a trigliceridek szérumszintjeit vizsgálni kell a temszirolimusz-kezelés előtt és alatt. A temszirolimusszal ismerten összefüggésbe hozható hyperlipidaemia a myocardialis infarctusra hajlamosíthat.

Sebgyógyulási szövődmények

A temszirolimusz alkalmazása során sebgyógyulási zavar fordult elő, ezért a temszirolimusz perioperatív időszakban történő alkalmazása során óvatosan kell eljárni.

Malignitások

Az immunsuppressio lymphoma és más – különösen a bőrt érintő – malignitások kialakulásához vezethet. Amint az a bőrrák szempontjából magasabb rizikójú betegek esetében megszokott, megfelelő védelmet nyújtó ruházat viselésével és magas faktorszámú bőrvédő készítmény használatával korlátozni kell a napfény- és az ultraibolya (UV) sugárzás-expozíciót.

A temszirolimusz és szunitinib egyidejű alkalmazása

A temszirolimusz és a szunitinib kombinációja dózislimitáló toxicitást eredményezett. Dózislimitáló toxicitást (3. fokú erythemás maculopapulosus kiütések, kórházi kezelést igénylő köszvény/cellulitis) mutattak ki 3-ból 2 olyan betegnél, akiket egy I. fázisú vizsgálat első kohorszában heti 15 mg intravénás temszirolimusszal és napi 25 mg orális szunitinibbel kezeltek (az 1-28. napokat 2 hét szünet követte) (lásd 4.5 pont).

Az angiotenzin-konvertáló enzim- (ACE) gátlók és/vagy kalciumcsatorna-blokkolók egyidejű alkalmazása

A temszirolimusz és ACE-gátlók (pl. ramipril) és/vagy kalciumcsatorna-blokkolók (pl. amlodipin) egyidejű alkalmazásakor elővigyázatosságra van szükség. Angioneurotikus oedema fokozott kockázata (köztük késleltetett reakciók, melyek a kezelés megkezdése után két hónappal jelentkeznek) lehetséges olyan betegeknél, akik temszirolimuszt ACE-gátlóval és/vagy kalciumcsatorna-blokkolóval egyidejűleg alkalmaznak (lásd 4.5 és 4.8 pont).

A CYP3A metabolizmust indukáló szerek

Az olyan hatóanyagok, mint a karbamazepin, a fenobarbitál, a fenitoin, a rifampicin és a közösleges orbáncfű erős CYP3A4/5 induktorok, amelyek csökkenthetik az aktív hatóanyagok, a temszirolimusz és metabolitja, a sziirolimusz kombinált expozícióját. Ezért a CYP3A4/5 induktor potenciállal rendelkező szerekkel együtt történő 5-7 napon túli folyamatos alkalmazást RCC-ben szenvedő betegek esetében el kell kerülni. MCL-ben szenvedő betegek esetében a CYP3A4/5 induktorokkal együtt történő alkalmazás a magasabb temszirolimusz dózis miatt kerülendő.

A CYP3A metabolizmust gátló szerek

A proteázgátlók (nelfinavir, ritonavir), a gombaellenes szerek (pl. itraconazol, ketokonazol, vorikonazol), és a nefazodon és a szelektív re-uptake-gátlók erős CYP3A4-inhibitorok, és növelhetik az aktív hatóanyagok (temszirolimusz és metabolitja, a sziirolimusz) vérkoncentrációját. Ezért az erős CYP3A4-gátló potenciállal rendelkező szerekkel végzett egyidejű kezeléseket kerülni kell. Közepesen erős CYP3A4-inhibitorokkal történő (pl. aprepitant, eritromicin, flukonazol, verapamil, grapefruitlé) egyidejű kezelés óvatosan folytatható azoknál a betegeknél, akik 25 mg-ot, és kerülendő azoknál a betegeknél, akik 25 mg-nál nagyobb temszirolimusz dózist kapnak (lásd 4.5 pont). Olyan alternatív gyógyszerek alkalmazását kell mérlegelni, amelyek nem rendelkeznek CYP3A4-gátló potenciállal.

A P-glikoproteinre hatással lévő anyagok

Az mTOR-inhibitorok és a P-glikoprotein- (P-gp) inhibitorok egyidejű alkalmazása növelheti az mTOR-inhibitorok vérszintjét. A temszirolimusz és a P-glikoproteint gátló gyógyszerek együttes alkalmazásakor körültekintéssel kell eljárni. A beteg klinikai állapotát szorosan monitorozni kell. Szükség lehet a temszirolimusz dózisának módosítására (lásd 4.5 pont).

Védőoltások

Az immunszuppresszáns hatású szerek befolyásolhatják a védőoltásokra adott válaszokat. A temszirolimusz-kezelés során a vakcináció alacsonyabb hatékonyságú lehet. A temszirolimusz-kezelés alatt kerülni kell az élő vakcinák használatát. Példák az élő vakcinákra: kanyaró, mumpsz, rubeola, orális polio, Bacillus Calmette-Guérin (BCG), sárgaláz, bárányhimlő és TY21a tífusz vakcina.

Segédanyagra vonatkozó információ

Etanol

A koncentrátum a mellékelt oldószer 1,8 ml-ével történt első hígítását követően a koncentrátum-oldószer keverék 35 térfogat% etanolt (alkohol) (azaz legfeljebb 0,693 g 25 mg-os temszirolimusz adagonként, 18 ml sörrel vagy 7 ml borral megegyező mennyiség) tartalmaz. A köpenysejtes lymphoma kezdeti kezelésére adott magasabb, 175 mg temszirolimusz dózisával a betegek legfeljebb 4,85 mg etanolt kapnak (ami adagonként 122 ml sörrel vagy 49 ml borral megegyező mennyiség).

Alább található egy példa a napi egyszeri maximális dózisé (lásd 4.2 pont) etanolexpozícióra:

- A köpenysejtes lymphoma kezdeti kezelésére adott magasabb, 175 mg temszirolimusz-dózis alkalmazása egy 70 testtömeg-kilogrammú felnőttél 69,32 mg ttkg etanolexpozíciót eredményez a szervezetben, amely körülbelül 11,5 mg/100 ml véralkoholszint-emelkedéshez vezethet.

Összehasonlításképpen, felnőttek esetén egy pohár bor vagy 500 ml sör elfogyasztása után körülbelül 50 mg/100 ml-es véralkoholszint várható.

A készítményben található etanol várhatóan nem lesz hatással felnőttekre és serdülőkre, és várhatóan nem okoz észlelhető hatást gyermekeknél. Újszülötteknél és fiatalabb gyermekeknél jelentkezhet valamilyen hatás, például aluszékonyság.

Az alábbi, etanollal kapcsolatos mellékhatások szempontjából nagyobb kockázattal rendelkező betegcsoportoknál figyelembe kell venni a gyógyszer etanoltartalmát:

- terhes vagy szoptató nők (lásd 4.6 pont);
- alkoholizmusban szenvedő betegek.

Terhes vagy szoptató nők, gyermekek és magas rizikófaktorú betegek (pl.: máj betegség vagy epilepszia) esetén a készítmény alkalmazása megfontolandó. A készítményben lévő alkohol mennyisége megváltoztathatja egyéb gyógyszerek hatását.

A készítmény együttes alkalmazása propilénglikol- vagy etanoltartalmú egyéb gyógyszerekkel az etanol akkumulációjához vezethet és mellékhatásokat okozhat, különösen kisgyermekeknél, alacsony vagy éretlen metabolizációs kapacitás esetén.

A készítményben lévő alkohol mennyisége ronthatja a gépjárművezetéséhez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.7 pont).

Propilén-glikol

A Torisel propilén-glikolt tartalmaz (lásd 2. pont). A propilén-glikol-expozíció példája a napi dózis alapján (lásd 4.2 pont) a következő: A köpenysejtes lymphoma kezdeti kezelésére adott magasabb, 175 mg temszirolimus dózisa egy 70 kg tömegű felnőttnek beadva napi 50,33 mg/ttkg propilén-glikol expozíciót eredményez.

A napi ≥ 50 mg/ttkg propilén-glikolban részesülő, károsodott vese- és/vagy májműködésű betegeknek orvosi megfigyelés, többek között az ozmoláris és/vagy anionrés meghatározása szükséges. A propilén-glikolnak tulajdonított olyan mellékhatásokat jelentettek, mint pl. a vesefunkciós zavar (akut tubularis necrosis), veseelégtelenség vagy májfunkciós zavar.

A propilén-glikol-tartalmú készítmények hosszú távú alkalmazása, csakúgy mint az alkohol-dehidrogenáz egyéb szubsztrátjával (pl. etanollal) történő egyidejű alkalmazás, fokozhatja a propilén-glikol akkumulációjának és toxicitásának kockázatát, különösen a károsodott vese- vagy májműködésű betegeknek.

A napi ≥ 1 mg/ttkg dózisé propilén-glikol alkalmazása súlyos mellékhatásokat okozhat újszülöttekben, míg a napi ≥ 50 mg/ttkg dózisé propilén-glikol alkalmazása súlyos mellékhatásokat okozhat 5 éven aluli gyermekeknél, és csak egyedi elbírálás alapján alkalmazható.

A propilén-glikol napi ≥ 50 mg/ttkg dózisé alkalmazását terhes vagy szoptató anyáknál minden esetben egyedileg kell elbírálni (lásd 4.6 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

A temszirolimusz és szunitinib egyidejű alkalmazása

A temszirolimusz és a szunitinib kombinációja dózislimitáló toxicitást eredményezett. Dózislimitáló toxicitást (3. fokú erythemás maculo-papularis kiütések, kórházi kezelést igénylő köszvény/cellulitis) mutattak ki 3-ból 2 olyan betegnél, akiket egy I. fázisú vizsgálat első kohorszában heti 15 mg intravénás temszirolimusszal és napi 25 mg orális szunitinibbel kezeltek (az 1-28. napokat 2 hét szünet követte) (lásd 4.4 pont).

Az angiotenzin-konvertáló enzim- (ACE) gátlók és/vagy kalciumcsatorna-blokkolók egyidejű alkalmazása

Angioneurotikus oedema fokozott incidenciáját (köztük késleltetett reakciókat, melyek a kezelés megkezdése után két hónappal jelentkeztek) jelentették olyan betegeknél, akik temszirolimusz- vagy egyéb mTOR-gátlók és azokkal kombinált ACE-gátló- (pl. ramipril) és/vagy kalciumcsatorna-blokkoló- (pl. amlodipin) kezelésben részesültek (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A CYP3A metabolizmust indukáló szerek

Az intravénásan adott temszirolimusz rifampicinnel, egy hatékony CYP3A4/5 induktorról való egyidejű alkalmazásának nincs lényeges hatása a temszirolimusz maximális plazmakoncentrációjának (C_{max}) és plazmakoncentráció - idő görbe alatti területének (AUC) értékére, de a temszirolimusz C_{max} 65%-kal, az AUC pedig 56%-kal csökkent a temszirolimusz monoterápiához képest. Ezért kerülni kell a CYP3A4/5 induktor potenciállal rendelkező szerekkel való egyidejű alkalmazást [pl. karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, rifampicin, közönséges orbáncfű] (lásd 4.4 pont).

A CYP3A metabolizmust gátló szerek

Az 5 mg temszirolimusz egyidejű alkalmazása ketokonazzal, egy hatékony CYP3A4 inhibitorral nem gyakorolt lényeges hatást sem a temszirolimusz C_{max} -ra, sem az AUC-értékére, ugyanakkor a temszirolimusz AUC 3,1-szeresére, míg az AUC_{sum} (temszirolimusz + temszirolimusz) 2,3-szeresére nőtt a temszirolimusz monoterápiához képest. A plazmafehérjéhez nem kötött temszirolimuszra gyakorolt hatást nem mérték, de a vörösvértestekhez való telíthető kötődés miatt várhatóan nagyobb a teljes vérben mért temszirolimusz-koncentrációkra kifejtett hatásnál. A hatás 25 mg-os dózisonál még kifejezettebb lehet.

Ennek következtében a CYP3A4-aktivitás inhibitorai (pl. nelfinavir, ritonavir, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, nefazodon) növelik a temszirolimusz vérkoncentrációját. A temszirolimusz ezekkel a szerekkel történő egyidejű alkalmazását kerülni kell (lásd 4.4 pont).

Közepesen erős CYP3A4-gátlókkal történő egyidejű kezelés csak körültekintéssel végezhető 25 mg-ot kapó betegeknél, és kerülendő a 25 mg-nál nagyobb temszirolimusz dózist kapó betegeknél.

Kannabidiol (P-gp-inhibitor)

A kannabidiollal történő egyidejű alkalmazás során más mTOR-inhibitorok vérszintjének emelkedéséről számoltak be. Egy egészséges önkéntesek részvételével végzett vizsgálatban a kannabidiol más orális mTOR-inhibitorral történő együttes alkalmazása körülbelül 2,5-szeresére növelte az mTOR-inhibitor expozícióját, mind a C_{max} , mind az AUC tekintetében, mivel a kannabidiol gátolja az intestinalis P-gp effluxot. *In vitro* kimutatták, hogy a temszirolimusz a P-gp szubsztrátja. Körültekintés szükséges a kannabidiol és a temszirolimusz együttes alkalmazásakor, szorosan monitorozni kell a mellékhatásokat, és szükség esetén módosítani kell a temszirolimusz dózisát (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Kölcsönhatások a CYP2D6 vagy CYP3A4/5 által metabolizált gyógyszerekkel

23 egészséges vizsgálati alanyánál a CYP2D6-szubsztrát dezipramin plazmakoncentrációját nem befolyásolta 25 mg temszirolimusz egyidejű alkalmazása.

36, köpenysejtes lymphomában szenvedő betegnél – közülük 4 rosszul metabolizáló – vizsgálták a CYP2D6-gátlást egyszeri 175 mg és 75 mg temszirolimusz alkalmazása után. Kevés számú minta alapján végzett populációs farmakokinetikai analízis nem mutatott ki klinikailag jelentős kölcsönhatást a CYP2D6-szubsztrát dezipramin AUC-értékére és C_{max} -értékére. Nem várható klinikailag jelentős hatás, amikor a temszirolimuszt CYP2D6 enzim által metabolizált hatóanyagokkal egyidejűleg alkalmazzák.

175 mg vagy 75 mg temszirolimusz CYP3A4/5-szubsztrátokra gyakorolt hatását eddig még nem vizsgálták. Mindazonáltal a humán máj microsomákon végzett *in vitro* vizsgálatok, amit fiziológiai alapú farmakokinetikai modellezés követett, azt jelezték, hogy a 175 mg temszirolimusz dózis utáni plazmakoncentrációk nagy valószínűséggel a CYP3A4/5 gátlásához vezetnek (lásd 5.2 pont). Ezért 175 mg-os dózisú temszirolimusz és túlnyomórészt a CYP3A4/5 enzim által metabolizált szűk terápiás indexű gyógyszerek egyidejű alkalmazása során óvatosság javasolt.

Interakciók olyan gyógyszerekkel, melyek P-glikoprotein szubsztrátok

Egy *in vitro* vizsgálatban a temszirolimusz – 2 μ M IC_{50} -értéknek megfelelő mennyiségben – gátolta a P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátok transzportját. A P-gp gátlás hatását gyógyszerinterakciós klinikai vizsgálatban *in vivo* nem értékelték, ugyanakkor egy I. fázisú, lenalidomid (25 mg-os dózisban) és temszirolimusz (20 mg-os dózisban) kombinációs vizsgálatból származó friss előzetes adat alátámasztani látszik az *in vitro* megállapításokat, és a nemkívánatos események megnövekedett kockázatára utal. Ezért a temszirolimusz és olyan gyógyszerek, amelyek P-gp-szubsztrátok (pl. digoxin, vinkrisztin, kolhicin, dabigatrán, lenalidomid és paklitaxel) egyidejű alkalmazása során gondosan figyelni kell az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel összefüggő mellékhatások megjelenését.

Amphiphilikus hatóanyagok

Patkányokban a temszirolimusz foszfolipidózissal járt. Sem temszirolimusszal kezelt egerekben, sem majmokban nem figyelték meg, és temszirolimusszal kezelt betegek esetében sem írtak le foszfolipidózist. Noha a temszirolimusszal kezelt betegek esetében nem volt kimutatható a foszfolipidózis kockázata, lehetséges, hogy a temszirolimusz együttadása más amphiphilikus hatóanyagokkal, mint az amiodaron vagy a sztatinok, megnövelheti az amphiphilikus pulmonáris toxicitás kockázatát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiakkor és nőknél

Tekintettel a koraterhesség alatti potenciális expozícióval kapcsolatos ismeretlen kockázatra, a fogamzóképes nőket tájékoztatni kell arról, hogy a Torisel-kezelés ideje alatt nem szabad teherbe esniük.

Fogamzóképes partnerrel rendelkező férfiaknak orvosilag elfogadott fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a Torisel-kezelés alatt (lásd 5.3 pont).

Terhesség

A temszirolimusz terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nincs megfelelő adat. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak. Állatokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban a temszirolimusz patkányokon és nyulakon embryo-, illetve foetotoxicitást okozott,

ami mortalitásban és a magzati testtömeg-csökkenésében (a csontosodás késésével együtt) manifesztálódott. Nyulakon teratogén hatásokat (omphalocele) észleltek (lásd 5.3 pont).

Emberben a potenciális veszély nem ismert. A Torisel-t a terhesség ideje alatt tilos alkalmazni, hacsak az anyánál várható előny nem múlja felül az embriót fenyegető kockázatot. A készítmény etanoltartalmát figyelembe kell venni terhes nők esetén (lásd 4.4 pont).

A Torisel propilén-glikolt tartalmaz (lásd 4.4 pont). Nem mutatták ki a propilén-glikol reprodukív vagy fejlődési toxicitást okozó hatását állatokban és emberben, azonban átjuthat a magzatba. A napi ≥ 50 mg/ttkg dózisú propilén-glikol alkalmazását terhes anyáknál minden esetben egyedileg kell elbírálni.

Szoptatás

Nem ismeretes, hogy a temszirolimusz kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. A temszirolimusz tejbe történő kiválasztódását állatokon nem vizsgálták. Ugyanakkor a szírolimusz, a temszirolimusz fő metabolitja kiválasztódik a patkánytejbe. Tekintettel a temszirolimusz szoptatott csecsemőben kialakuló potenciális mellékhatásaira, a kezelés idejére a szoptatást abba kell hagyni. A készítmény etanoltartalmát figyelembe kell venni szoptató nők esetén (lásd 4.4 pont).

A Torisel propilén-glikolt tartalmaz (lásd 4.4 pont). Nem mutatták ki a propilén-glikol reprodukív vagy fejlődési toxicitást okozó hatását állatokban és emberben, azonban kimutatható az anyatejben, és a szoptatott csecsemő száján át abszorbeálhatja. A napi ≥ 50 mg/ttkg dózisú propilén-glikol alkalmazását szoptató anyáknál minden esetben egyedileg kell elbírálni.

Termékenység

Hím patkányoknál csökkent fertilitást és részben reverzibilis spermiumszám csökkenést jelentettek (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A rendelkezésre álló adatok alapján a temszirolimusznak nincs, vagy elhanyagolható a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatása.

A köpenysejtes lymphoma kezdeti kezelésére a magasabb, 175 mg-os intravénás temszirolimusz dózist kapó betegeknél a gyógyszerben lévő etanol mennyisége csökkentheti a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.4 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Klinikai vizsgálatokban a temszirolimusszal kapcsolatban megfigyelt legsúlyosabb reakciók a túlérzékenységi/infúziós reakciók (köztük néhány életveszélyes és ritkán halálos reakció), a hyperglykaemia/glükóz-intolerancia, a fertőzések, az intersticiális tüdőbetegség (pneumonitis), a hyperlipidaemia, az intracraniális haemorrhagia, a veseelégtelenség, az intestinalis perforáció, sebgyógyulási zavarok, thrombocytopenia, neutropenia (beleértve a lázas neutropeniát), tüdőembolia voltak.

A regisztrációs vizsgálatok során, RCC-ben valamint MCL-ben szenvedő betegek, legalább 20%-ánál tapasztalt mellékhatások (minden súlyossági fok) a következők voltak: anaemia, hányinger, kiütés (ezen belül kiütés, viszkető kiütés, maculo-papularis kiütés, pustuláris kiütés), csökkent étvágy, oedema, asthenia, fáradtság, thrombocytopenia, diarrhoea, pyrexia, epistaxis, mucosa inflammatio, stomatitis, hányás, hyperglykaemia, hypercholesterinaemia, dysgeusia, pruritus, köhögés, fertőzés, pneumonia, dyspnoe.

Néhány olyan betegnél, aki temszirolimusz és IFN- α kombinációs kezelésben részesült, szürkehályog kialakulását figyelték meg.

III. fázisú vizsgálatok alapján, idősebb betegeknek nagyobb valószínűséggel tapasztalhatnak bizonyos mellékhatásokat, köztük arcoedemát, pneumóniát, pleurális folyadékgyülemet, izgatottságot, depressziót, insomniát, dyspnoét, leukopeniát, lymphopeniát, myalgia, arthralgiát, ageusiát, szédülést, felső légúti fertőzést, mucosist és rhinitist.

A temszirolimusszal előrehaladott RCC-ben végzett klinikai vizsgálatok során megfigyelt, de a temszirolimusszal MCL-ben végzett klinikai vizsgálatok során nem tapasztalt súlyos mellékhatások voltak: anaphylaxia, sebgyógyulási zavar, halálos kimenetelű veseelégtelenség és tüdőembolia.

A temszirolimusszal MCL-ben végzett klinikai vizsgálatok során megfigyelt, de a temszirolimusszal előrehaladott RCC-ben végzett klinikai vizsgálatok során nem tapasztalt súlyos mellékhatások a következők voltak: thrombocytopenia és neutropenia (beleértve a lázas neutropeniát).

A súlyos mellékhatásokra vonatkozó további információkkal kapcsolatban, beleértve azokat a megfelelő lépéseket, melyeket egy adott reakció fellépése esetén kell megtenni, lásd a 4.4 pontot.

A köpenysejtes lymphoma kezelésére alkalmazott heti 175 mg-os temszirolimusz dózist követően gyakrabban fordultak elő nemkívánatos hatások, például 3. vagy 4. fokozatú fertőzések vagy thrombocytopenia, mint akár a heti 75 mg-os temszirolimusz, akár a konvencionális kemoterápiás kezelést követően.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Vesesejtes carcinomában és köpenysejtes lymphomában szenvedő betegekkel végzett III. fázisú vizsgálatokból jelentett mellékhatásokat az alábbi táblázatban, szervrendszerek, gyakoriság és súlyossági fokozatuk alapján (NCI-CTCAE) kerültek felsorolásra (1. táblázat). A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: Mellékhatások RCC-ben (3066K1-304 vizsgálat) és MCL-ben (3066K1-305 vizsgálat) végzett klinikai vizsgálatokból

Szervrendszerek	Gyakoriság	Mellékhatások	Minden súlyossági fok n (%)	3. és 4. súlyossági fok n (%)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nagyon gyakori	Baktérium- és vírusfertőzések (köztük fertőzés, vírusfertőzések, cellulitis, herpes zoster, orális herpesz, influenza, herpes simplex, herpes zoster ophtalmicus, herpes vírusfertőzés, bakteriális fertőzés, bronchitis*, tályog, sebfertőzés, posztoperatív sebfertőzés)	91 (28,3)	18 (5,6)
		Pneumonia ^a (beleértve az interstitialis pneumóniát is)	35 (10,9)	16 (5,0)
	Gyakori	Sepsis* (beleértve a septicus sokkot is)	5 (1,6)	5 (1,6)
		Candidiasis (beleértve az orális és analis candidiasist is) és gombafertőzés/gombás bőrfertőzés	16 (5,0)	0 (0,0)

Szervrendszerek	Gyakoriság	Mellékhatások	Minden súlyossági fok n (%)	3. és 4. súlyossági fok n (%)
		Húgyúti fertőzések (beleértve a cystitist is)	29 (9,0)	6 (1,9)
		Felső légúti fertőzések	26 (8,1)	0 (0,0)
		Pharyngitis	6 (1,9)	0 (0,0)
		Sinusitis	10 (3,1)	0 (0,0)
		Rhinitis	7 (2,2)	0 (0,0)
		Folliculitis	4 (1,2)	0 (0,0)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Laryngitis	1 (0,3)	0 (0,0)
	Nagyon gyakori	Neutropenia	46 (14,3)	30 (9,3)
		Thrombocytopenia**	97 (30,2)	56 (17,4)
		Anaemia	132(41,1)	48 (15)
	Gyakori	Leukopenia**	29 (9,0)	10 (3,1)
		Lymphopenia	25 (7,8)	16 (5,0)
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Túlérzékenységi reakciók / gyógyszerérzékenység	24 (7,5)	1 (0,3)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hyperglykaemia	63 (19,6)	31 (9,7)
		Hypercholesterinaemia	60 (18,7)	1 (0,3)
		Hypertriglyceridaemia	56 (17,4)	8 (2,5)
		Csökkent étvágy	107 (33,3)	9 (2,8)
		Hypokalaemia	44 (13,7)	13 (4,0)
	Gyakori	Diabetes mellitus	10 (3,1)	2 (0,6)
		Kiszáradás	17 (5,3)	8 (2,5)
		Hypocalcaemia	21 (6,5)	5 (1,6)
		Hypophosphataemia	26 (8,1)	14 (4,4)
		Hyperlipidaemia	4 (1,2)	0 (0,0)
Pszichiátriai kórképek	Nagyon gyakori	Insomnia	45 (14,0)	1 (0,3)
	Gyakori	Depresszió	16 (5,0)	0 (0,0)
		Szorongás	28 (8,7)	0 (0,0)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Dysgeusia	55 (17,1)	0 (0,0)
		Fejfájás	55 (17,1)	2 (0,6)
	Gyakori	Szédülés	30 (9,3)	1 (0,3)
		Paraesthesia	21 (6,5)	1 (0,3)
		Somnolentia	8 (2,5)	1 (0,3)
		Ageusia	6 (1,9)	0 (0,0)
	Nem gyakori	Intracraniális haemorrhagia	1 (0,3)	1 (0,3)
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Conjunctivitis (beleértve a conjunctivitist, a könnytermelés zavarait is)	16 (5,0)	1 (0,3)
	Nem gyakori	Szemvérzés***	3 (0,9)	0 (0,0)

Szervrendszerek	Gyakoriság	Mellékhatások	Minden súlyossági fok n (%)	3. és 4. súlyossági fok n (%)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem gyakori	Pericardialis folyadékgyülem	3 (0,9)	1 (0,3)
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Vénás thromboembolia (beleértve a mélyvénás thrombosit, vénás thrombosit is)	7 (2,2)	4 (1,2)
		Thrombophlebitis	4 (1,2)	0 (0,0)
		Hypertonia	20 (6,2)	3 (0,9)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Dyspnoe ^a	79 (24,6)	27 (8,4)
		Orrvérzés**	69 (21,5)	1 (0,3)
		Köhögés	93 (29,0)	3 (0,9)
	Gyakori	Interstitialis tüdőbetegség ^{a,****}	16 (5,0)	6 (1,9)
		Pleurális folyadékgyülem ^{a,b}	19 (5,9)	9 (2,8)
	Nem gyakori	Pulmonaris embolia ^a	2 (0,6)	1 (0,3)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hányinger	109 (34,0)	5 (1,6)
		Diarrhoea	109(34,0)	16 (5,0)
		Stomatitis	67 (20,9)	3 (0,9)
		Hányás	57 (17,8)	4 (1,2)
		Székrekedés	56 (17,4)	0 (0,0)
		Hasfájás	56 (17,4)	10 (3,1)
	Gyakori	Gastrointestinalis haemorrhagia (beleértve az analis, rectalis, haemorrhoidalis, ajak és száj eredetű haemorrhagiát, inyvérzést is)	16 (5,0)	4 (1,2)
		Gastritis**	7 (2,1)	2 (0,6)
		Dysphagia	13 (4,0)	0 (0,0)
		Puffadás	14 (4,4)	1 (0,3)
		Stomatitis aphtosa	15 (4,7)	1 (0,3)
		Szájüregi fájdalom	9 (2,8)	1 (0,3)
		Gingivitis	6 (1,9)	0 (0,0)
	Nem gyakori	Intestinalis ^a /duodenalis perforatio	2 (0,6)	1 (0,3)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Kiütés (beleértve a kiütést, viszkető kiütést, maculo-papularis kiütést, kiütést, generalizált kiütést, macularis kiütést, papulás kiütést is)	138 (43,0)	16 (5,0)
		Pruritus (beleértve a generalizált pruritust is)	69 (21,5)	4 (1,2)
		Bőrszárazság	32 (10,0)	1 (0,3)
	Gyakori	Dermatitis	6 (1,9)	0 (0,0)
		Exfoliativ kiütés	5 (1,6)	0 (0,0)
		Acne	15 (4,7)	0(0,0)
		Körömrendellenességek	26 (8,1)	0 (0,0)
		Ecchymosis***	5 (1,6)	0 (0,0)
		Petechia***	4 (1,2)	0 (0,0)
A csont-és izomrendszer, valamint a	Nagyon gyakori	Arthralgia	50 (15,6)	2 (0,6)
		Hátfájás	53 (16,5)	8 (2,5)

Szervrendszerek	Gyakoriság	Mellékhatások	Minden súlyossági fok n (%)	3. és 4. súlyossági fok n (%)
kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	Myalgia	19 (5,9)	0 (0,0)
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Veseelégtelenség ^a	5 (1,6)	0 (0,0)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fáradtság	133 (41,4)	31 (9,7)
		Oedema (beleértve a generalizált oedemát, arcoedemát, perifériás oedemát, scrotalis oedemát, genitalis oedemát)	122 (38,0)	11 (3,4)
		Asthenia ^a	67 (20,9)	16 (5,0)
		Nyálkahártya-gyulladás	66 (20,6)	7 (2,2)
		Pyrexia	91 (28,3)	5 (1,6)
		Fájdalom	36 (11,2)	7 (2,2)
		Hidegrázás	32 (10,0)	1 (0,3)
		Mellkasi fájdalom	32 (10,0)	1 (0,3)
	Nem gyakori	Sebgyógyulási zavarok	2 (0,6)	0 (0,0)
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori	Emelkedett szérum kreatininszint	35 (10,9)	4 (1,2)
	Gyakori	Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (GOT)	27 (8,4)	5 (1,6)
	Gyakori	Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT)	17 (5,3)	2 (0,6)

a: Egy halálos kimenetel

b: Egy esetben fordult elő halálos pleuralis folyadékgyülem az MCL-vizsgálat alacsony dózisu (175/25 mg) karján

*A legtöbb NCI-CTC-szerinti, 3. vagy magasabb súlyossági fokú reakciókat a temsirolimusz MCL-ben végzett klinikai vizsgálataiban tapasztalták

** A legtöbb NCI-CTC-szerinti, összes súlyossági fokú reakciót a temsirolimusz MCL-ben végzett klinikai vizsgálataiban tapasztalták

*** Az összes NCI-CTC-szerinti, 1. vagy 2. súlyossági fokú reakciókat a temsirolimusz MCL-ben végzett klinikai vizsgálataiban tapasztalták

**** Az interstitialis tüdőbetegség több idetartozó terminológia gyűjtőfogalma: interstitialis tüdőbetegség (n = 6), pneumonitis^a (n = 7), alveolitis (n = 1), allergiás alveolitis (n = 1), pulmonalis fibrosis (n = 1) és eosinophil pneumonia (n = 0).

A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatásokat az alábbi táblázat ismerteti (2. táblázat).

2. táblázat: Forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások

Szervrendszerek	Gyakoriság	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Ritka	Pneumocystis jiroveci pneumonia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert	Angioneuroticus oedema-szerű reakciók
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem ismert	Stevens-Johnson-szindróma
A csont-és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem ismert	Rhabdomyolysis

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

Angioneuroticus oedema-szerű reakciókat jelentettek olyan betegeknél, akik egyidejűleg temszirolimusz- és ACE-gátló-kezelésben részesültek.

Beszámoltak PCP eseteiről, melyek közül néhány halálos kimenetelű volt (lásd 4.4 pont).

Gyermekek

Egy I./II. fázisú vizsgálatban 71 beteg (59, 1–17 éves beteg és 12, 18–21 éves beteg) kapott temszirolimuszt 10 mg/m²-150 mg/m² dózistartományban (lásd 5.1 pont).

A betegek legnagyobb hányadánál jelentett mellékhatások hematológiaiak (anaemia, leukopenia, neutropenia és thrombocytopenia), metabolikusak (hypercholesterinaemia, hyperlipidaemia, hyperglykaemia, a szérum aszpartát-aminotranszferáz (glutamát-oxálacetát-transzamináz; GOT) és szérum alanin-aminotranszferáz (glutamát-piruvát-transzamináz GPT) plazmaszintjeinek növekedése) és emésztőrendszeriek (mucositis, stomatitis, hányinger és hányás) voltak.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A temszirolimusz túlادagolásának nincs specifikus kezelése. Míg a temszirolimuszt akár még 220 mg/m² adagban, ismételt intravénás adagolás mellett is biztonsággal alkalmazták vesetumoros betegeknél, addig a köpenysejtes lymphoma esetében heti két 330 mg-os adag temszirolimusz 3. fokú rectalis vérzést és 2. fokú diarrhoeát váltott ki.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, protein-kináz inhibitorok, ATC kód: L01E G01

Hatásmechanizmus

A temszirolimusz az mTOR (mammalian target of rapamycin) szelektív inhibitora. A temszirolimusz egy intracelluláris fehérjéhez (FKBP-12) kötődik, amely fehérje/temszirolimusz komplex pedig a sejtosztódást szabályozó mTOR-hoz kapcsolódik, és gátolja annak aktivitását. *In vitro*, magas koncentrációban (10-20 μ M) a temszirolimusz képes az mTOR-hoz kapcsolódni, és gátolni azt az FKBP-12 hiányában is. A sejtnövekedés-gátlásának kétfázisos dózishatását figyelték meg. A magas koncentráció teljes sejtnövekedés-gátlást eredményezett *in vitro*, míg az FKBP-12/temszirolimusz komplex által kiváltott növekedés-gátlás hozzávetőlegesen 50%-os sejtproliferáció-csökkenést idézett elő. Az mTOR-aktivitás gátlása a kezelt daganatsejtekben G1-fázisú növekedés késleltetést eredményez a nanomoláris koncentrációkban, és növekedésgátlást a mikromoláris koncentrációkban, ami a sejtciklust szabályozó fehérjék (pl. D-típusú ciklinek, c-myc és ornitin-dekarboxiláz) transzlációjának szelektív megszakításából ered. Amikor az mTOR aktivitása gátlódik, a foszforiláló-képessége, és ezáltal a sejtosztódást szabályozó fehérje-transzlációs faktorok (4E-BP1 és S6K, mindkettő a P13 kináz/AKT-út mTOR utáni szakaszán) aktivitása is gátlódik.

A sejtciklus-fehérjék szabályozásán túl az mTOR képes a HIF-1 és HIF-2-alfa hypoxia által indukálható (hypoxia-inducible) faktorok szabályozására is. Ezek a transzkripciós faktorok kontrollálják a daganatok alkalmazkodó-képességét az alacsony oxigénszintű mikrokörnyezethez, továbbá azt, hogy az érképződés-serkentő, vaszkuláris endoteliális növekedési faktort (VEGF, vascular endothelial growth factor) termeljék. A temszirolimusz daganatellenes hatása ezáltal részben szintén a daganatban és a daganat mikrokörnyezetében a HIF- és a VEGF-szinteket csökkentő képességéből származhat, ily módon károsítva az érújdonképződést.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Veseesetjes carcinoma

A temszirolimusz biztonságosságát és hatékonyságát előrehaladott RCC-ben az alábbi két randomizált klinikai vizsgálatban értékelték:

1. RCC klinikai vizsgálat

Az 1. RCC klinikai vizsgálat egy III. fázisú, multicentrumos, 3 kezelési karú, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, előzetesen kezeletlen, előrehaladott RCC-s, 6 előre kiválasztott prognosztikus tényezőtől (kevesebb mint 1 év telt el az RCC kezdeti diagnózisától a randomizálásig, 60-as vagy 70-es Karnofsky performance státusz, a normálérték alsó határánál alacsonyabb hemoglobinszint, > 10 mg/dl korrigált kalcium, a normálérték felső határát > 1,5-szeres mértékben meghaladó laktát-dehidrogenáz, 1-nél több metasztázis) hárommal vagy többel rendelkező betegek körében. A vizsgálat primer végpontja a teljes túlélés volt. A másodlagos végpontok között szerepelt a progressziómentes túlélés, az objektív válaszarány, a klinikai haszonarány, a kezelés kudarcáig eltelt idő és az életminőséggel korrigált túlélés. A betegeket a 3 földrajzi régióban az előzetes nefrektomia státusz alapján csoportosították, és random módon az alábbi kezelési csoportok valamelyikébe sorolták (1 : 1 : 1 arányban): interferon-alfa (IFN-alfa) monoterápia (n = 207), temszirolimusz monoterápia (heti 25 mg; n = 209), illetve IFN-alfa és temszirolimusz (n = 210).

Az 1. RCC klinikai vizsgálatban a 25 mg temszirolimusz statisztikailag szignifikáns előnyöket mutatott az IFN-alfával szemben az teljes túlélés primer végpontban az előre meghatározott második időközi analíziskor (n=446 eset, p=0,0078). A temszirolimusz kar esetében az teljes túlélés középértéke az IFN-alfa ághoz képest 49%-os emelkedést mutatott. A temszirolimusz a

progressziómentes túlélés, a kezelés kudarcáig eltelt idő és a klinikai haszonarány másodlagos végpontok esetében is statisztikailag szignifikáns előnyt mutatott az IFN-alfával szemben.

A 15 mg temszirolimus és az IFN-alfa kombinációja az IFN-alfa monoterápiával összehasonlításban nem eredményezett szignifikáns növekedést a teljes túlélésben sem az időközi analízis (középérték: 8,4 vs 7,3 hónap, relatív hazard = 0,96, $p = 0,6965$), sem pedig a végső analízis (középérték 8,4 vs 7,3 hónap, relatív hazard = 0,93, $p = 0,4902$) szerint. A temszirolimus és IFN-alfa kombinációval való kezelés az IFN-alfa, illetve a temszirolimus monoterápiás ágakkal összehasonlítva statisztikailag szignifikáns mértékben növelte egyes 3-4. fokú mellékhatások (testtömeg-csökkenés, anaemia, neutropenia, thrombocytopenia és nyálkahártyagyulladás) incidenciáját.

A temszirolimus 1. RCC klinikai vizsgálat hatásossági eredményeinek összefoglalása

Paraméter	temszirolimus n = 209	IFN-alfa n = 207	p-érték ^a	Relatív hazard (95%-os CI) ^b
Előre meghatározott időközi analízis				
Teljes túlélés középértéke Hónap (95%-os CI)	10,9 (8,6, 12,7)	7,3 (6,1, 8,8)	0,0078	0,73 (0,58, 0,92)
Végső analízis				
Teljes túlélés középértéke Hónapok (95%-os CI)	10,9 (8,6, 12,7)	7,3 (6,1, 8,8)	0,0252	0,78 (0,63, 0,97)
A progressziómentes túlélés független értékelésének középértékei Hónap (95%-os CI)	5,6 (3,9, 7,2)	3,2 (2,2, 4,0)	0,0042	0,74 (0,60, 0,91)
A progressziómentes túlélés vizsgálatban résztevő orvosok általi értékelésének középértékei Hónapok (95%-os CI)	3,8 (3,6; 5,2)	1,9 (1,9; 2,2)	0,0028	0,74 (0,607; 0,90)
Általános válaszarány független értékelése % (95%-os CI)	9,1 (5,2, 13,0)	5,3 (2,3, 8,4)	0,1361 ^c	NA

CI = konfidencia intervallum; NA = nem releváns.

a. Az előzetes nefrektomia és régiók szerint tagolt log-rang teszt alapján

b. Az előzetes nefrektomia és régiók szerint tagolt Cox-féle arányos hazard modell alapján.

c. Az előzetes nefrektomia és régiók szerint tagolt Cochran-Mantel-Haenszel teszt alapján.

Az 1. RCC klinikai vizsgálatban temszirolimusszal kezelt betegek 31%-a volt 65 éves vagy idősebb. A 65 évnél fiatalabb betegek körében a teljes túlélési idő középértéke 12 hónap volt (95%-os CI 9,9-14,2), a relatív hazard pedig 0,67 (95%-os CI 0,52-0,87) az IFN-alfa kezelésben részesülőkkel összehasonlításban. A 65 éves vagy idősebb betegek esetében az teljes túlélés medián értéke 8,6 (95%-os CI 6,4-11,5) volt, a relatív hazard pedig 1,15 (95%-os CI 0,78-1,68) az IFN-alfa kezelésben részesülőkkel összehasonlításban.

2. RCC klinikai vizsgálat

A 2. RCC klinikai vizsgálat randomizált, kettős vak, multicentrumos járóbeteg-vizsgálat volt, amely a temszirolimus három dózisszintjén értékelte a készítmény hatékonyságát, biztonságosságát és farmakokinetikáját előzetes kezelésben részesült, előrehaladott RCC-s betegek körében. A primer

hatékonysági végpont az objektív válaszarány volt, és a teljes túlélés is értékelésre került. Száztizenegy (111) beteget soroltak be randomizált módon 1 : 1 : 1 arányban egy hetenkénti 25 mg, 75 mg vagy 250 mg intravénás temsirolimusz-kezelésben részesülő csoportba. A 25 mg-os karon (n = 36) az összes betegnek metasztatizos betegsége volt; négyen (11%) nem részesültek előzetes kemo- vagy immunoterápiában; tizenheten (47%) egy előzetes kezelést kaptak, míg tizenöten (42%) kaptak 2 vagy több előzetes kezelést RCC-re. Huszonhét (27, 75%) beteg nefrektomián esett át. Huszonnégy (24, 67%) beteg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance státusza 1, míg tizenkét betegé (33%) 0 volt.

A heti 25 mg temsirolimusszal kezelt betegek esetében a teljes túlélés időtartama 13,8 hónap (95%-os CI: 9,0, 18,7 hónap), míg az objektív válaszarány 5,6% (95%-os CI: 0,7, 18,7%) volt.

Köpenysejtes lymphoma

A recidíváló és/vagy refrakter MCL kezelésére alkalmazandó intravénás temsirolimusz biztonságosságát és hatásosságát a következő III. fázisú klinikai vizsgálat során tanulmányozták.

MCL klinikai vizsgálat

Az MCL klinikai vizsgálat egy kontrolllos, randomizált, nyílt elrendezésű, multicentrikus, járóbetegeken végzett vizsgálat, mely a temsirolimusz 2 különböző adagolási dózisát hasonlította össze egy, a vizsgáló által választott terápiával, recidíváló és/vagy refrakter MCL-ben szenvedő betegeknél.

A vizsgálatban azok a (szövettani, immunfenotípus és ciklin D1 analízissel igazolt) MCL-ben szenvedő betegek vehettek részt, akik korábban már 2–7, antraciklineket és alkilező szereket, illetve rituximabot tartalmazó kezelésben részesültek (a kezelés részeként sor kerülhetett őssejtátültetésre is), és a betegségük recidíváló és/vagy refrakter volt. A betegeket 1 : 1 : 1 arányban randomizálták be egy 175 mg (3 egymást követő heti adag), majd heti 75 mg (n=54) intravénás temsirolimuszt kapó vagy 175 mg (3 egymást követő heti adag), majd 25 mg (n=54) intravénás temsirolimuszt kapó, illetve egy a vizsgáló által választott (a protokoll által meghatározott; n=54) monoterápiában részesülő csoportba. A vizsgáló által választott terápia tartalmazott gemcitabint (intravénásan: 22 [41,5%]), fludarabint (intravénásan: 12 [22,6%]) vagy orálisan: 2 [3,8%]), klorambucilt (orálisan: 3 [5,7%]), kladribint (intravénásan: 3 [5,7%]), etopozidot (intravénásan: 3 [5,7%]), ciklofosfamidot (orálisan: 2 [3,8%]), talidomidot (orálisan: 2 [3,8%]), vinblasztint (intravénásan: 2 [3,8%]), alemtuzumabot (intravénásan: 1 [1,9%]) és lenalidomidot (orálisan: 1 [1,9%]). A vizsgálat elsődleges végpontja a független radiológiai és onkológiai értékelés által megállapított PFS volt. A másodlagos hatásossági végpontokat a betegek OS és az ORR alkotta.

Az MCL klinikai vizsgálat eredményei az alábbi táblázatban kerültek összegzésre. A temsirolimusz 175/75 (heti 175 mg temsirolimusz 3 héten át, majd pedig heti 75 mg), a vizsgáló által választott kezeléssel összevetve, statisztikailag szignifikáns (relatív kockázat = 0,44, p-érték = 0,0009) PFS-növekedést eredményezett recidíváló és/vagy refrakter MCL-ben szenvedő betegeknél. A PFS középérték a 175/75 mg temsirolimuszt kapó csoport (4,8 hónap) esetében 2,9 hónappal nőtt, a vizsgáló által választott kezelést kapó csoportéhoz képest (1,9 hónap). A betegek OS aránya hasonlóan alakult.

A temsirolimusz, a vizsgáló által választott kezeléssel összevetve, statisztikailag szignifikáns előnyökkel járt az ORR másodlagos végpontban. A PFS és az ORR értékelése a tumorreakció, International Workshop Criteria előírásai szerint végzett, független radiológiai felmérésén alapul.

A temsirolimusz MCL klinikai vizsgálat hatásossági eredményeinek összefoglalása

Paraméter	temsirolimusz 175/75 mg n=54	Vizsgáló által választott kezelés n=54	p-érték	Relatív kockázat (97,5%-os CI) ^a
Progressziómentes túlélés középértéke Hónapok (97,5%- os CI)	4,8 (3,1, 8,1)	1,9 (1,6, 2,5)	0,0009 ^c	0,44 (0,25, 0,78)
Objektív válaszarány^b % (95%-os CI)	22,2 (11,1, 33,3)	1,9 (0,0, 5,4)	0,0019 ^d	NA
Teljes túlélés Hónap (95%-os CI)	12,8 (8,6, 22,3)	10,3 (5,8, 15,8)	0,2970 ^c	0,78 (0,49, 1,24)
Egyéves túlélési arány % (97,5%-os CI)	0,47 (0,31, 0,61)	0,46 (0,30, 0,60)		

^a A Cox-féle arányos kockázati modell alapján összehasonlítva a vizsgáló által választott kezeléssel.

^b A betegség értékelése független radiológusok által végzett radiológiai vizsgálatok, és független onkológusok által áttekintett klinikai adatok alapján történt.

^c Long-rank próba alapján összehasonlítva a vizsgáló által választott kezeléssel.

^d Fischer-féle egzakt próba alapján összehasonlítva a vizsgáló által választott kezeléssel.

Rövidítések: CI = konfidencia intervallum; NA = nem releváns

A heti 175 mg-os (3 heti dózis), majd az ezt követő 25 mg-os temsirolimusz dózissal álló kezelési mód a vizsgáló által választott kezeléshez képest nem eredményezett jelentős PFS-növekedést (középérték 3,4 vs. 1,9 hónap, relatív kockázat = 0,65, CI = 0,39, 1,10, p = 0,0618).

Az MCL klinikai vizsgálat során kor, nem, rassz, földrajzi elhelyezkedés vagy a betegség kiindulási jellemzői alapján nem mutatkoztak hatásosságbeli eltérések.

Gyermekek

Egy I./II. fázisú biztonságossági és előzetes hatásossági vizsgálatban 71 beteg (59, 1-17 éves beteg és 12, 18-21 éves beteg) 60 perces intravénás infúzióban hetente egyszer, háromhetes ciklusokban kapott temsirolimuszt. Az első részben 14, előrehaladott rekurrens/refrakter szolid tumoros, 1-17 éves korú beteg kapott temsirolimuszt, 10 mg/m²-150 mg/m² dózistartományban. A második részben 45, rekurrens/relapszusban lévő rhabdomyosarcoma, neuroblastoma vagy súlyos (high grade) glioma, 1-17 éves korú betegnek adtak temsirolimuszt heti 75 mg/m² dózisban. A nemkívánatos események általában véve hasonlóak voltak, mint amit felnőtteknél figyeltek meg (lásd 4.8 pont).

A temsirolimuszt hatástalannak találták neuroblastoma, rhabdomyosarcoma és súlyos (high grade) glioma gyermekkorú betegeknél (n = 52). Neuroblastoma betegeknél az objektív válaszarány 5,3% volt (95%-os CI: 0,1%, 26%). Tizenkét hétig tartó kezelés után nem tapasztaltak választ rhabdomyosarcoma vagy súlyos (high grade) glioma betegeknél. A három kohorsz egyike sem felelt meg a Simon-féle 2-fokozatú elrendezés 2. fokozatába való továbblépéshez szükséges kritériumoknak.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Torisel vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől köpenysejtes lymphomában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Egyszeri intravénás 25 mg temszirolimusz dózis daganatos betegeknek történt beadását követően a $C_{\max}$ átlagértéke a teljes vérben 585 ng/ml (variációs együttható, CV = 14%), míg a vérben mért AUC átlagértéke 1627 ng·h/ml (CV = 26%) volt. Azoknál a betegeknél, akik három hétig heti 175 mg-ot, majd heti 75 mg-ot kaptak, a $C_{\max}$ becsült értéke a teljes vérben az infúziót követően az első héten 2457 ng/ml, a harmadik héten pedig 2574 ng/ml volt.

Eloszlás

A temszirolimusz a teljes vérkoncentrációkat tekintve poliexponenciális csökkenést mutat, és a disztribúció a vérsejtekben lévő FKBP-12-höz történő preferenciális kötődéssel hozható kapcsolatba. A kötődés disszociációs állandójának (K_d) átlag $\pm$ átlagos szórás (SD) értéke $5,1 \pm 3,0$ ng/ml volt, amely azt a koncentrációt jelenti, amelynél a vérsejtek kötőhelyeinek telítettsége 50%-os. A temszirolimusz disztribúciója dózisfüggő, a vérsejtekben mért átlagos (10., 90. percentilis) maximális specifikus kötődés 1,4 mg (0,47-2,5 mg) volt. Egy egyszeri 25 mg temszirolimusz intravénás dózist követően az átlagos egyensúlyi (steady state) megoszlási térfogat a daganatos betegek teljes vérében 172 liter volt.

Biotranszformáció

A sziirolimusz – amely a temszirolimusz ugyanolyan hatékonyságú metabolitja – a fő humán metabolit intravénás adagolást követően. *In vitro* temszirolimusz-metabolizmus során sziirolimuszt, szeko-temszirolimuszt és szeko-sziirolimuszt mutattak ki. A további anyagszerek közé tartozott a hidroxileződés, a redukció és a demetileződés. Egy egyszeri 25 mg intravénás dózis daganatos betegeknek történő beadását követően a sziirolimusz AUC- a temszirolimusz AUC-értékének 2,7-szerese volt, lényegében a sziirolimusz hosszabb felezési ideje miatt.

Elimináció

Egy egyszeri intravénás, 25 mg temszirolimusz dózis beadását követően a temszirolimusz átlagos ($\pm$ átlagos szórás) szisztémás clearance-értéke teljes vérből $11,4 \pm 2,4$ l/h volt. A temszirolimusz és a sziirolimusz átlagos felezési ideje ebben a sorrendben 17,7 óra, illetve 73,3 óra volt. ^{14}C -temszirolimusz beadását követően a kiürülés elsősorban a széklettel történt (78%), míg a vesén át a hatóanyag és a metabolitok beadott dózis 4,6%-ának megfelelő hányada eliminálódott. Szulfát vagy glükoronid konjugátumokat nem észleltek a humán székletmintákban, ami arra utal, hogy a temszirolimusz fő exkréciós útjába a szulfatáció vagy a glükoronidáció nem tartozik bele. Ezért ezeknek a metabolikus utaknak az inhibitorai várhatóan nem befolyásolják a temszirolimusz eliminációját.

A plazma-clearance 175 mg-os dózis 3 héten át történő, majd 75 mg 3 héten át történő alkalmazását követően modell alapján kiszámított értékei azt mutatták, hogy a temszirolimusz és sziirolimusz metabolit minimális koncentrációi sorrendben hozzávetőlegesen 1,2 ng/ml, illetve és 10,7 ng/ml.

Bizonyított, hogy *in vitro* a temszirolimusz és a sziirolimusz a P-gp szubsztrátjai.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

CYP izoenzimek gátlása

Az emberi máj microsomákon végzett *in vitro* vizsgálatokban a temszirolimusz sorrendben 3,1; 1,5; 14 és 27 μM Ki -értékekkel gátolta a CYP3A4/5, CYP2D/, CYP2C9 és CYP2C8 enzimek katalitikus aktivitását.

A CYP2B6 és CYP2E1 enzimek temszirolimusszal történő gátlása sorrendben 48 és 100 μM -os IC_{50} -értékeket eredményezett. A temszirolimusz 2,6 μM -os átlagos C_{max} -koncentrációja a teljesvérben köpenysejtes lymphomában szenvedő, 175 mg-os temszirolimusz dózist kapó betegeknél interakciókhoz vezethet az egyidejűleg alkalmazott olyan gyógyszerekkel, melyek a CYP3A4/5 enzimek szubsztrátjai (lásd 4.5 pont). Fiziológiai alapú farmakokinetikai modellezés azt mutatta, hogy 4 hetes temszirolimusszal történő kezelés után a midazolám AUC-értéke 3-4-szeresére és a C_{max} -értéke körülbelül 1,5-szeresére emelkedett, miután a midazolámot a temszirolimusz infúzió adásának elkezdését követő néhány órán belül vették be. Mindazonáltal nem valószínű, hogy a temszirolimusz intravénás alkalmazását követően a temszirolimusz teljesvér koncentrációi gátolni fogják azoknak az egyidejűleg alkalmazott gyógyszereknek a metabolikus clearance-ét, melyek a CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 vagy CYP2E1 enzimek szubsztrátjai.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

A temszirolimust óvatosan kell alkalmazni májkárosodásban szenvedő betegek kezelésekor.

A temszirolimusz elsősorban a májon keresztül ürül.

A temszirolimusz és a sziirolimusz farmakokinetikáját egy nyílt elrendezésű, 110, előrehaladott malignus betegségben szenvedő, normál vagy károsodott májfunkciójú betegek körében végzett dózis-emeléses vizsgálatban tanulmányozták. Hét, súlyos májkárosodásban (a National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group–ODWG kritériumai szerinti D-csoport) szenvedő betegnél, akik a 10 mg-os temszirolimusz dózist kapták, a temszirolimusz AUC átlagértéke $\sim 1,7$ -szer volt magasabb, mint az enyhe májkárosodásban (ODWG B-csoport) szenvedő 7 beteg esetében. A súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél javasolt a temszirolimusz dózist 10 mg-ra csökkenteni annak érdekében, hogy azt a temszirolimusz plusz sziirolimusz vérszintet (átlagos AUC_{sum} körülbelül 6510 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$; $n = 6$) elérjék, mint ami normál májfunkciójú betegeknél a 25 mg-os dózist követően alakul ki (átlagos AUC_{sum} 6580 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$; $n = 6$) (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A temszirolimusz és sziirolimusz AUC_{sum} -értéke a 25 mg temszirolimust kapó, enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a nyolcadik napon hasonló volt ahhoz, mint amit a 75 mg-ot kapó, májkárosodásban nem szenvedő betegeknél figyeltek meg (átlagos AUC_{sum} enyhe májkárosodás esetén: körülbelül 9770 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $n = 13$; közepesen súlyos májkárosodás esetén: körülbelül 12 380 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $n = 6$; normál májfunkció esetén: körülbelül 10 580 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $n = 4$).

Nem, testtömeg, rassz, életkor

A temszirolimusz és a sziirolimusz farmakokinetikáját jelentősen nem befolyásolja a nem. Nem tapasztaltak releváns különbségeket, amikor a fehér populációra vonatkozó adatokat a japán vagy a fekete populációkkal hasonlították össze.

A populációs farmakokinetikai adatelemzés alapján a megnövekedett testtömeg (38,6 és 158,9 kg között) a teljes vérben mért sziirolimusz minimális koncentráció legfeljebb kétszeres emelkedésével járt.

A temszirolimuszról és a sziirolimuszról 79 éves életkorú betegekig állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok. Úgy tűnik, az életkor nem befolyásolja jelentősen sem a temszirolimusz, sem a sziirolimusz farmakokinetikáját.

Gyermekek

Gyermekeknél a temszirolimusz clearance-e alacsonyabb és az expozíció (AUC) magasabb volt, mint a felnőtteknél. Ezzel szemben a sziirolimusz-expozíció arányosan csökkent a gyermekkorú betegeknél, így a temszirolimusz és sziirolimusz AUC-értékeinek összegeként mért nettó expozíció (AUC_{sum}) összehasonlítható volt a felnőttekével.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Azok a mellékhatások, amelyeket bár a klinikai vizsgálatokban nem észleltek, de az állatkísérletekben a humán klinikai expozíciós szintekhez hasonló, vagy még alacsonyabb expozíciós szinteknél jelentkeztek, és amelyek, klinikai jelentőséggel bírhatnak, a következők voltak: pancreas szigetsejt vakuolizáció (patkány), testicularis tubularis degeneráció (egér, patkány és majom), lymphoid atrophia (egér, patkány és majom), a colon és a coecum kevertsejtes gyulladása (majom) és pulmonális foszfolipidózis (patkány).

Majmokban hasmenést és a coecum vagy a colon kevertsejtes gyulladást figyelték meg, amely gyulladással társult, és amelynek oka a normál bélflóra kóros megváltozása lehetett.

Egerekben, patkányokban és majmokban általános gyulladással válaszreakciókat észleltek, amint azt az emelkedett fibrinogénszint és neutrofilszám jelezte, továbbá a szérumfehérjékben is változásokat figyeltek meg, azonban egyes esetekben ezek a kóros klinikai változások bőrgyulladással, vagy amint fentebb szerepel, bélgyulladással álltak kapcsolatban. Néhány állat esetében nem figyeltek meg gyulladásra utaló specifikus klinikai jeleket vagy szöveti elváltozásokat.

A temsirolimus nem volt genotoxikus *in vitro* (bakteriális reverz mutáció *Salmonella typhimurium*-ban és *Escherichia coli*-ban, forward mutáció egér lymphoma sejtekben és kromoszóma-aberráció kínai hörcsög petesejtekben) és *in vivo* (egér mikronukleusz) vizsgálatokban.

Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek a temsirolimusszal. Mindazonáltal a temsirolimus, amely emberben a temsirolimus fő metabolitja, egerekben és patkányokban karcinogén volt. Egereken és/vagy patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatokban az alábbi hatásokat jelentették: granulocytás leukaemia, lymphoma, hepatocellularis adenoma és carcinoma, valamint testicularis adenoma.

A herék tömegének csökkenését és/vagy szövettani károsodásokat (pl. tubuláris atrophiat és tubuláris óriássejteket) figyeltek meg egereknél, patkányoknál és majmokban. Patkányok esetén e változásokat a járulékos nemi szervek (mellékhere, prosztata, ondóhólyag) tömegcsökkenése kísérte. Állatokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban, hím patkányok esetében csökkent fertilitást és a spermiumszám részben reverzibilis csökkenését jelentették. Az állatokban tapasztalt expozíció alacsonyabb volt, mint a klinikailag releváns temsirolimus dózist kapó embereknél.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Koncentrátum:

Vízmentes etanol
all-*rac*- α -tokoferol (E 307)
propilénlikol (E 1520)
Citromsav (E 330)

Oldószer:

Poliszorbát 80 (E 433)
Makrogol 400
Vízmentes etanol

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

A Torisel 30 mg koncentrációt nem szabad közvetlenül vizes infúziós oldatokkal elegyíteni. A Torisel 30 mg koncentrátum vizes oldatokhoz való közvetlen hozzáadása a hatóanyag kicsapódásához vezet.

Mindig hígítsa fel a Torisel 30 mg koncentrátumot a mellékelt, 1,8 ml oldószerrel, mielőtt oldatos infúziókkal elegyíti. A koncentrátum-oldószer keverék csak 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióban adható be.

A Torisel a hígítást követően poliszorbát 80-at tartalmaz, amelyről ismeretes, hogy fokozza a di-(2-etilhexil)-ftalát (DEHP) kioldódási sebességét a polivinil-kloridból (PVC). Ezt az inkompatibilitást figyelembe kell venni a Torisel elkészítése és alkalmazása során. Fontos, hogy a 4.2 és 6.6 pontban megadott ajánlásokat pontosan kövessék.

PVC-zsákokat és PVC-ből készült orvosi eszközöket nem szabad a poliszorbát 80 tartalmú készítmények beadásánál használni, mert a poliszorbát 80 a PVC-ből kioldja a DEHP-t.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

4 év.

A Torisel 30 mg koncentrátum a mellékelt oldószer 1,8 ml-ével történt első hígítása után
24 óra, 25 °C alatti hőmérsékleten, fénytől védve tárolva.

A koncentrátumot és az oldószer tartalmazó keverék további – 9 mg/ml (0,9%) injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal történő – hígítása után
6 óra, 25 °C alatti hőmérsékleten, fénytől védve tárolva.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Koncentrátum:

Átlátszó injekciós üveg (1-es típusú) butilgumi dugóval és alumínium zárókoronggal lezárt, lepattintható műanyag kupakkal, 1,2 ml koncentrátumot tartalmaz.

Oldószer:

Átlátszó injekciós üveg (1-es típusú) butilgumi dugóval és alumínium zárókoronggal lezárt, lepattintható műanyag kupakkal, 2,2 ml oldószert tartalmaz.

Kiszerelés: 1 db koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg és 1 db oldószert tartalmazó injekciós üveg

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A keverékekkel való munka és elkészítésük során a Torisel-t védeni kell a túlságosan erős szobai megvilágítástól, illetve a napfénytől.

A Torisel a hígítást követően poliszorbát 80-at tartalmaz, ezért a beadáshoz megfelelő anyagokat kell használni (lásd 6.1 és 6.2 pont).

A Torisel-lel érintkezésbe kerülő zsákoknak, tartályoknak üvegből, poliolefinből vagy polietilénből kell készülniük.

A Torisel koncentrátumot és oldószert beadás előtt szabad szemmel meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaznak-e szilárd részecskéket, vagy nem színeződtek-e el.

Ne használja fel, ha szilárd részecskék vannak bennük, vagy ha elszíneződtek. Használjon egy új injekciós üveget.

Hígítás

A 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldatban történő beadása előtt az oldatos infúzióhoz való koncentrátumot a mellékelt oldószerral kell hígítani.

Megjegyzés: MCL kezeléséhez minden 25 mg-nál nagyobb dózis esetén több injekciós üvegre lesz szükség. Minden egyes injekciós üveg Torisel-t az alábbiak szerint hígítani kell. A szükséges mennyiségű koncentrátum-oldószer keveréket minden injekciós üvegből egyetlen fecskendőbe kell felszívni a 250 ml, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldatba történő gyors befecskendezéshez.

A koncentrátum-oldószer keveréket szabad szemmel meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e szilárd részecskéket, vagy nem színeződött-e el.

Ne használja fel, ha szilárd részecskék vannak benne, vagy ha elszíneződött.

Az oldat elkészítése során az alábbi kétlépéses folyamatot kell elvégezni, aseptikus körülmények között, a citotoxikus/citosztatikus gyógyszerek kezelésére vonatkozó helyi szabványoknak megfelelően:

1. LÉPÉS: A KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ HÍGÍTÁSA A MELLÉKELT OLDÓSZERREL

- Szívjon fel a mellékelt oldószerből 1,8 ml-t
- Injektálja az 1,8 ml felszívott oldószert a Torisel 30 mg koncentrátumhoz.

- Az injekciós üveg forgatásával alaposan keverje össze az oldószert és a koncentrátumot. Kellő időt kell biztosítani a légbuborékok eltűnéséhez. Az oldatnak tisztának, illetve enyhén zavarosnak, színtelennek, illetve világossárgának, továbbá látható részecskéktől gyakorlatilag mentesnek kell lennie.

Egy Torisel koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg 30 mg temszirolimuszt tartalmaz: az 1,2 ml koncentrátumnak a mellékelt oldószert 1,8 ml-ével történő elegyítésekor 3,0 ml össztérfogat nyerhető, amelyben a temszirolimusz koncentrációja 10 mg/ml lesz. A koncentrátumot és oldószert tartalmazó elegy 25 °C alatti hőmérsékleten legfeljebb 24 órán át stabil.

2. LÉPÉS: AZ OLDATOS INFÚZIÓHOZ VALÓ KONCENTRÁTUMOT ÉS OLDÓSZERT TARTALMAZÓ KEVERÉK HOZZÁADÁSA A 9 MG/ML (0,9%) NÁTRIUM-KLORID OLDATOS INJEKCIÓHOZ

- Szívja fel az injekciós üvegből a koncentrátumot és oldószert tartalmazó keverék (10 mg/ml temszirolimusz) kívánt mennyiségét, azaz egy 25 mg-os temszirolimusz adaghoz 2,5 ml-t.
- A megfelelő elegyedés érdekében a felszívott mennyiséget gyorsan injektálja 250 ml, 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekcióba.

Az elegyet a zsák vagy palack forgatásával kell elkeverni, kerülve az erős rázást, mert az habképződést okozhat.

A zsákban vagy a palackban a végső hígított oldatot a beadás előtt szabad szemmel meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e szilárd részecskéket és nem színeződött-e el. A 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldat és a Torisel elegyét védeni kell a túlságosan erős szobai megvilágítástól és a napfénytől.

Az MCL kezeléséhez minden 25 mg-nál nagyobb dózis esetén több injekciós üvegre lesz szükség.

Alkalmazás

- A végső koncentrációra hígított oldat beadását attól az időponttól számítva 6 órán belül be kell fejezni, amikor a Torisel-t először adták hozzá a 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldathoz.
- A Torisel egy héten egyszer kerül beadásra, 30-60 perces infúzióban. A pontos hatóanyagbeadás biztosítása érdekében a preferált alkalmazási módot az infúziós pumpa használata jelenti.
- A hatóanyag-tartalom jelentős mértékű elvesztésének és a DEHP kioldódási sebességének csökkentése érdekében az alkalmazáshoz megfelelő anyagokat kell használni. Az alkalmazás során használt csöveknek olyan anyagokból kell készülniük, amelyek nem tartalmaznak DEHP-t, illetve PVC-t, továbbá megfelelő szűrőt is alkalmazni kell. A beadáshoz $\leq 5 \mu\text{m}$ pórusméretű, szerelékbe épített polieterszulfon szűrő használata ajánlott annak érdekében, hogy az $5 \mu\text{m}$ -nál nagyobb méretű részecskék beadása elkerülhető legyen. Ha a rendelkezésre álló, beadáshoz használatos készlet nem tartalmaz szerelékbe épített szűrőt, akkor a készlet végéhez, mielőtt a beadandó keverék a beteg vénájába érne, szűrőt (azaz végszűrőt) kell csatlakoztatni. Különböző végszűrők alkalmazhatók $0,2 \mu\text{m}$ -tól $5 \mu\text{m}$ pórusméretig. Nem javasolt a szerelékbe épített szűrő és a végszűrő egyidejű használata (lásd 6.1 és 6.2 pont).
- A felhígított Torisel poliszorbát 80-at tartalmaz, ezért a beadáshoz megfelelő anyagokat kell használni (lásd 6.1 és 6.2 pont). Fontos, hogy a 4.2 pontban megadott ajánlásokat pontosan kövessék.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/424/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. november 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. július 13.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek, illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Torisel 30 mg koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz
temszirolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum oldatos infúzióhoz 1,2 ml-es injekciós üvegenként 30 mg temszirolimuszt tartalmaz.

A koncentrátum – a mellékelt oldószer 1,8 ml-ével történt – első hígítása után a temszirolimusz koncentráció 10 mg/ml.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A koncentrátum további tartalma: vízmentes etanol, all-*rac*- α -tokoferol (E 307), propilén-glikol (E 1520) és citromsav (E 330).

Az oldószer poliszorbát 80 (E 433), makrogol 400 és vízmentes etanol összetevőt tartalmaz.

További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz.

Egy db 1,2 ml-es injekciós üveg koncentrátum.

Egy db 2,2 ml-es injekciós üveg oldószer.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt hígítandó.

Infúzióban történő beadásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót és a hígításra vonatkozó utasításokat!

Intravénás felhasználásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus: elővigyázatossággal kezelje!

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A felhígított készítmény lejárati idejét illetően olvassa el a mellékelt tájékoztatót.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/424/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KONCENTRÁTUMOT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Torisel 30 mg steril koncentrátum
temszirolimusz
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt hígítandó

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1,2 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus
Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható.

Az injekciós üveget a külső csomagolásban kell tartani.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

OLDÓSZERT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Oldószer a Torisel-hez.

Iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Lásd a betegtájékoztatót

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2,2 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Poliszorbát 80-at (E 433), makrogol 400-at, vízmentes etanolt tartalmaz.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Torisel 30 mg koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz temszirolimusz

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Torisel és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Torisel alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Torisel-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Torisel-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Torisel és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Torisel temszirolimusz hatóanyagot tartalmaz.

A Torisel az mTOR (emlős rapamicin cél)-enzimfehérje speciális gátlószere, amelyik gátolja a daganatos sejtek növekedését és osztódását.

A Torisel-t a következő rákos megbetegedések kezelésére alkalmazzák felnőtt betegek esetében:

- Előrehaladott veserák
- Korábban már kezelt köpenysejtes limfóma, a rák azon típusa, mely a nyirokcsomókat támadja.

2. Tudnivalók a Torisel alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Torisel-t:

- ha allergiás a temszirolimuszra, a poliszorbát 80-ra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás a szzirolimuszra (amelyet az átültetett vesék kilökődésének megakadályozására használnak), mivel a testben a temszirolimuszból szzirolimusz képződik.
- ha köpenysejtes limfómája és májproblémái vannak.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Torisel alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a szakszeméllyel.

- **ha allergiás az antihisztamin típusú gyógyszerekre, illetve egyéb egészségügyi okokból nem alkalmazhat antihisztaminokat.** Az antihisztaminok a Torisel által kiváltott allergiás reakciók

- kialakulásának megelőzését segítik, beleértve az életet veszélyeztető, és néhány esetben halálos kimenetelű allergiás reakciókat is. A lehetőségeket beszélje meg kezelőorvosával.
- **ha agy- vagy gerincvelő-daganata van vagy volt, vagy ha véralvadási zavara van, illetve könnyen alakulnak ki bőrvérzései, vagy ha olyan gyógyszereket szed, melyek megakadályozzák, hogy vérében vérrögök keletkezzenek (mint pl. a warfarin és acenokumarol).** A Torisel nagyobb valószínűséggel okozhat Önnél agyvérzést. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha véralvadásgátló gyógyszereket szed, vagy vérzékenységet, illetve véraláfutásokat tapasztal a Torisel alkalmazása alatt.
 - **ha légszomjat, köhögést és/vagy lázat tapasztal.** A Torisel gyengítheti immunrendszerét. A Torisel alkalmazása alatt fennáll a kockázata a vér-, a bőr-, a felső légúti (beleértve a tüdőgyulladást is) és/vagy a húgyúti fertőzések kialakulásának. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha új tüneteket tapasztal, vagy tünetei rosszabbodnak, illetve ha az immunrendszerét gyengítő gyógyszereket szed vagy nemrégiben szedett.
 - **ha tüdőgyulladása van vagy volt.** A Torisel a tüdő szövetek közötti, nem fertőzőes eredetű gyulladást okozhatja. Néhány betegnek egyáltalán nem vagy csak enyhe tünetei voltak. Ezért orvosa a tüdő komputertomográfias (CT) vagy mellkasröntgen vizsgálatát javasolhatja a Torisel-lel történő kezelése előtt és alatt. Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha légzéssel kapcsolatos bármilyen új tünetet tapasztal vagy tünetei, mint például a légszomj vagy a nehézlégzés, rosszabbodnak.
 - **ha Ön alkoholt fogyaszt, vagy alkoholbetegségben szenved.** A Torisel alkoholt tartalmaz, ami káros lehet azoknak, akik alkoholt fogyasztanak, vagy alkoholbetegségben szenvednek. Mondja el kezelőorvosának, ha Ön alkoholfüggő vagy rendszeresen alkoholt fogyaszt (lásd a „Torisel etanolt (alkohol) tartalmaz” részt).
 - **ha veseproblémái vannak vagy voltak.** Kezelőorvosa ellenőrizni fogja veseműködését.
 - **ha májproblémái vannak vagy voltak.** Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a májbetegségre jellemző bármely felsorolt jel vagy tünet alakulna ki Önnél a Torisel-kezelés alatt: viszketés, a szemfehérje vagy a bőr sárgasága, sötét vizelet, fájdalom vagy kellemetlen érzet a has jobb felső területén. Kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végezni, hogy ellenőrizze májműködését, és az alapján dönti el, hogy szükséges-e a Torisel dózisának csökkentése.
 - **ha magas vagy magas volt a koleszterinszintje,** a Torisel növelheti triglicerid- és/vagy koleszterinszintjét, ez pedig lipidszintcsökkentő gyógyszerekkel (amelyeket a vér koleszterinszintjének csökkentésére alkalmaznak) végzett kezelést igényelhet.
 - **ha sebészeti beavatkozáson fog átesni vagy nemrégiben műtötték,** a Torisel fokozhatja a sebgyógyulással kapcsolatos problémák kockázatát. Műtétet követően, általában felfüggesztik a Torisel-kezelést. Kezelőorvosa fogja meghatározni, mikor kaphat újra Torisel-t.
 - **ha védőoltás beadatását tervezi a Torisel-kezelés során.** A védőoltás esetleg kevésbé lesz hatékony, vagy bizonyos védőoltások alkalmazását kerülni kell a Torisel-kezelés folyamán.
 - **ha Ön 65 évnél idősebb.** Nagyobb valószínűséggel léphetnek fel Önnél mellékhatások, mint például az arc duzzanata, hasmenés, tüdőgyulladás, szorongás, depresszió, légszomj, a fehérvérsejtszám csökkenése a vérben, izomfájdalom, ízérzékelés megváltozása, felső légúti fertőzések, mellúri folyadék, szájüregi fekélyek és gyulladás, gyulladás a tápcsatornában, orrfolyás, szédülés és fertőzések.
 - **A Torisel növelheti a vércukorszintet és súlyosbíthatja a cukorbetegséget (diabétesz mellitusz).** Ez az inzulin és/vagy a szájon át alkalmazott vércukorszint-csökkentő gyógyszerek iránti igényhez vezethet. Tájékoztassa orvosát, ha rendkívüli szomjúságot érez, illetve, ha a vizeletürítése gyakoribbá vált, vagy nagyobb mennyiségű vizeletet ürít.
 - A Torisel csökkentheti vérlemezék számát, melyek a véralvadást és a fertőzésekkel szembeni védekezést segítik elő. Ez fokozhatja a vérzések, véraláfutások és fertőzések kialakulásának kockázatát (lásd „Lehetséges mellékhatások” részt).
 - **ha szemproblémái vannak vagy voltak, mint például a szürkehályog.** Kezelőorvosa szemvizsgálatot rendelhet el a Torisel-lel történő kezelés előtt vagy alatt.
 - **ha Torisel-t kap,** akkor az Ön esetében magasabb lehet a rákbetegségek – például a bőrrák vagy a nyirokcsomórák (limfóma) – kockázata.
 - **ha Torisel-t kap,** akkor az Ön esetében magasabb lehet a szívroham kockázata. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan tüneteket észlel, mint például a fájdalom vagy nyomásérzés a

mellkasban, a karban, a vállban vagy az állkapocsban, légszomj, hányinger, szorongás, verejtékezés vagy szédülés.

Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha bármi nyugtalanítja.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem gyermekeknek és 18 évesnél fiatalabb serdülőknek való, mert az előrehaladott veserák és a köpenysejtes limfóma nem jellemző ezekre a betegekre, és egyéb ráktípusok kezelésére nem alkalmas.

Egyéb gyógyszerek és a Torisel

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Egyes gyógyszerek befolyásolhatják a Torisel lebomlását vagy anyagcseréjét, ezért a Torisel dózisának módosítására lehet szükség. Különösen arról kell tájékoztatnia a kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alább felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi:

- a humán immunhiány-vírus- (HIV) fertőzés kezelésére használt proteázgátlók
- antibiotikumok (beleértve a rifampicint) vagy gombaellenes gyógyszerek (köztük az itraconazol, ketokonazol és vorikonazol), amelyeket fertőzések kezelésére használnak
- nefazodon vagy szelektív szerotonin visszavétel-gátlók, amelyeket depresszió kezelésére használnak
- epilepszi ellenes szerek, köztük karbamazepin, fenitoin és fenobarbitál
- rifabutin, amelyet HIV-betegek vagy más megbetegedésekben szenvedők fertőzéseinek kezelésére használnak
- olyan gyógynövényből készült vagy természetes gyógyszerek, melyek közönséges orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmaznak, melyet enyhe depresszió kezelésére használnak.
- angiotenzin konvertáló enzim (ACE) -gátlók (mint pl. enalapril, ramipril, lizinopril), vagy egy kalciumcsatorna-blokkoló (például az amlodipin), melyeket a magas vérnyomás vagy más szív- és érrendszeri megbetegedés kezelésére használnak
- a szívritmuszavarok kezelésére használatos amfifil gyógyszerek (mint pl. amiodaron), vagy a magas koleszterinszint kezelésére szolgáló sztatinek
- a vesedaganat kezelésére alkalmazott szunitinib
- gyógyszerek, melyek a P-glikoproteinnel kapcsolatba lépnek (mint például digoxin, vinkrisztin, kolhicin, dabigatrán, lenalidomid, paklitaxel)
- kannabidiol (többek között a görcsrohamok kezelésére használják)

A Torisel egyidejű alkalmazása étellel és itallal

A grépfrút és a grépfrútlé növelheti a Torisel koncentrációját a vérben, ezért kerülendő.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Torisel-t nem vizsgálták terhes nők körében, és tilos terhesség alatt alkalmazni, hacsak nem egyértelműen szükséges.

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazásával el kell kerülniük a teherbeesést a Torisel-kezelés ideje alatt. Fogamzóképes partnerekkel rendelkező férfiaknak orvosilag elfogadott fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a Torisel-kezelés alatt.

A Torisel-kezelés során az anyák nem szoptathatnak, mert ez a gyógyszer befolyásolhatja a csecsemő növekedését és fejlődését.

A Torisel alkoholt (etanolt) tartalmaz. Ha Ön terhes, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, mielőtt elkezdik alkalmazni Önnél ezt a gyógyszert.

A Torisel propilén-glikolt tartalmaz. Ha Ön terhes, Önnél nem alkalmazható ez a gyógyszer, kivéve, ha kezelőorvosa azt javasolta (lásd „A Torisel propilén-glikolt tartalmaz”). A propilén-glikol átjuthat az anyatejbe. Ha Ön szoptat, Önnél nem alkalmazható ez a gyógyszer, kivéve, ha kezelőorvosa azt javasolta (lásd „A Torisel propilén-glikolt tartalmaz”).

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Torisel-nek valószínűleg nincs hatása a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre. Azonban a hányinger és a hányás, illetve elalvási nehézségek, alvászavarok a nagyon gyakori mellékhatások közé tartoznak. Ha hányingere van és hány, vagy elalvási, illetve átalvási nehézségei vannak, fokozott elővigyázatossággal vezessen gépjárművet vagy üzemeltessen gépeket.

A köpenysejtes limfóma kezdeti kezelésére magasabb Torisel dózist kapó betegeknél az ebben a gyógyszerben lévő alkohol mennyisége ronthatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd alább az „A Torisel etanolt [alkoholt] tartalmaz” részt).

A Torisel etanolt (alkoholt) tartalmaz

Ez a készítmény 25 mg-os adagonként 18 ml sörrel vagy 7 ml borral megegyező mennyiségű etanolt (alkohol) tartalmaz. A köpenysejtes limfóma kezdeti kezelésére magasabb, 175 mg-os Torisel dózist kapó betegek adagonként 122 ml sörnek vagy 49 ml bornak megfelelő mennyiségű etanolt kapnak. Amennyiben Ön alkoholbeteg, a készítmény ártalmas, terhes vagy szoptató nők, gyermekek és magas rizikófaktorú betegek (pl. májbetegség vagy epilepszia) esetén pedig a készítmény alkalmazása megfontolandó.

A készítményben található alkohol várhatóan nem lesz hatással felnőttekre és serdülőkre, és várhatóan nem okoz észlelhető hatást gyermekeknél. Csecsemőknél és fiatalabb gyermekek esetén jelentkezhet valamilyen hatás, például álmoság. Ha Ön alkoholfüggő, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, mielőtt elkezdik Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert.

A készítményben lévő alkohol mennyisége befolyásolhatja más gyógyszerek hatását. Kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha más gyógyszereket is szed.

A gyógyszerben lévő alkohol mennyisége ronthatja a gépjárművezetéshez szükséges képességeit, vagy megváltoztathatja más gyógyszerek hatását (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések” és „A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre” részt).

A Torisel propilén-glikolt tartalmaz

A Torisel 503,3 mg propilén-glikolt tartalmaz minden 25 mg-os adagban, mely 201,33 higított készítménynek felel meg. Ha az Ön gyermeke 5 éven aluli, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, különösen akkor, ha a gyermekét egyéb olyan gyógyszerekkel is kezelik, amelyek propilén-glikolt vagy alkoholt tartalmaznak.

Ha Ön terhes vagy szoptat, vagy ha máj- vagy vesebetegségben szenved, nem alkalmazható Önnél ez a gyógyszer, kivéve, ha kezelőorvosa azt javasolta. Kezelőorvosa kiegészítő vizsgálatokat végezhet, mialatt Önnél ezt a gyógyszert alkalmazzák.

3. Hogyan kell alkalmazni a Torisel-t?

A Torisel-t mindig az orvos vagy egy másik egészségügyi szakember készíti el és adja be az Ön vénájába, intravénás injekció formájában.

A Torisel beadása előtt körülbelül 30 perccel, közvetlenül a vénájába egy antihisztamint tartalmazó injekciót kell kapnia (annak érdekében, hogy megpróbálják elkerülni a Torisel-re adott allergiás reakció kialakulását).

A 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldathoz történő hozzáadás előtt a Torisel koncentrátumot a 10 mg/ml-es koncentráció eléréséhez először a mellékelt oldószer 1,8 ml-ével kell hígítani (lásd a hígításra vonatkozó utasításokat a betegájékoztató végén).

Vesesejtes rák kezelésére az ajánlott dózis 25 mg, amelyet cseppinfúzió formájában 30-60 perc alatt, hetente egyszer adnak be.

Köpenysejtes limfóma kezelésére az ajánlott dózis 175 mg, melyet hetente egyszer, 30-60 perces cseppinfúzióban adnak be 3 héten át, majd ezt követően hetente 75 mg-ot szintén 30-60 perces cseppinfúzióban.

A Torisel-kezelést addig kell folytatni, amíg Önnek ebből előnye származik, vagy amíg nem jelentkeznek nem elviselhető mellékhatások.

Mivel ezt a gyógyszert egy egészségügyi szakember készíti el és adja be Önnek, nem valószínű, hogy túlzottan nagy adagot fog kapni, vagy nem kap meg egy adagot.

Amennyiben ez aggasztja Önt, azonnal lépjen kapcsolatba orvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A mellékhatások fokozottabban jelentkezhetnek a köpenysejtes limfóma kezelése elején, magasabb, heti 175 mg-os dózis alkalmazása mellett.

A legfontosabb mellékhatásokat, amik a Torisel-kezelés ideje alatt jelentkezhetnek Önnél, az alábbi felsorolás tartalmazza. Ha ezek közül bármelyik előfordul Önnél, azonnal forduljon orvoshoz.

Allergiás reakciók

Azonnal értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az angioödémára utaló tünetek jelentkeznek Önnél, mint a duzzadt arc, nyelv vagy garat, légzési nehézség.

Ha ezek közül bármelyik jelentkezik Önnél a Torisel alkalmazása alatt, kezelőorvosa vagy gondozását végző egészségügyi szakember felfüggeszti az infúzió adását.

Agyvérzés

Azonnal forduljon orvoshoz, ha zavartnak érzi magát, szokatlanul fáradt, beszéd vagy nyelési nehézségei vannak és a pupillái nem egyforma méretűek. Ezeket a tüneteket okozhatja agyvérzés is.

Bélfal átfúródása, szakadása vagy átllyukadása

Azonnal forduljon orvoshoz, ha hirtelen fellépő hasi fájdalmat, magas lázat, hányingert és hányást vagy véres székletet tapasztal. Ezeket a tüneteket a bélfal átfúródása is okozhatja.

Veseelégtelenség

Azonnal forduljon orvoshoz, ha általános vizenyőképződéstől, légszomjtól, fáradtságtól szenved. Ezek a tünetek kialakulhatnak a veseműködés hirtelen csökkenése miatt.

Tüdőembólia

Azonnal forduljon orvoshoz, ha légszomjat, mellkasi fájdalmat érez, vért köhög fel, szapora a szívverése, hányingere van, elájul, izzad, a légzése sípol, és nyirkos vagy kékes színű a bőre. Ezeket a tüneteket okozhatja a tüdejében levő vérrög.

Azonnal mondja el orvosának,

- ha köhög, mellkasi fájdalma, légzési nehézsége van. Kezelőorvosa mellkas-röntgenvizsgálatot rendelhet el Önnél.
- ha csökkent vérében a fehérvérsejtszám. Ez növelheti a fertőzések és a láz kialakulásának kockázatát.
- ha csökkent a vérlemezkeszáma (a vérsejtek egy típusa, amely elősegíti a véralvadást). Ez növelheti szervezetében a vérzés kockázatát.
- ha növekedett vérében a koleszterin- és trigliceridszint.
- ha erős szomjúságérzete vagy gyakori vizeleti ingere van, és nagyobb mennyiségű vizeletet ürít. Kezelőorvosa inzult és/vagy a cukorbetegség kezelésére alkalmas, szájon át szedhető készítményt írhat fel Önnek.
- ha Ön nemrégiben sebészeti beavatkozáson esett át. Kezelőorvosa elhalaszthatja a Torisel alkalmazását, amíg a seb teljesen begyógyul, mert ez a gyógyszer befolyásolhatja a meglévő sebek gyógyulási folyamatát.

A Torisel további mellékhatásai lehetnek még:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek):

Általános gyengeségérzet, hidegrázás, folyadékfelhalmozódás miatti duzzanatok, fájdalom (közte hasi, hát-, mellkasi és ízületi fájdalom), gyomortáji kellemetlen érzet (hányinger és hányás), hasmenés, székrekedés, fejfájás, láz, szájüregi fekélyek és gyulladás, gyulladás a tápcsatornában, köhögés, tüdőgyulladás, orrvérzés, bőrkürités, viszketés, száraz bőr, csökkent étvágy, légszomj, alacsony káliumszint (amely izomgyengeséget okozhat), alacsony vörösvértestszám, bizonyos típusú fehérvérsejtek számának csökkenése, ami a fertőzések kialakulásának kockázatát növeli, magas vércukorszint, magas koleszterinszint, magas trigliceridszint, tályog, fertőzések (beleértve a szemfertőzést, influenzát, vírusfertőzéseket, hörghurutot), kóros veseműködés (beleértve a veseelégtelenséget), a veseműködés megváltozását jelző vörösvértestszám, az ízérzés megváltozása, elalvási nehézségek, alacsony vérlemezkeszám, ami vérzést és véraláfutást okozhat.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

Orrfolyás, a fogíny kivörösödése és duzzanata, szájüregi fájdalom (fekélyek a szájüregben), a gyomor felfúvódása, torokfájás, magas vérnyomás, fertőző gennyes kötőhártya-gyulladás, ideértve a

könnyezést is, az ízérzet elvesztése, a szőrtüszők kivörösödése és duzzanata a bőrön, allergiás reakciók, a bőr súlyos mértékű hámlása, fokozott vérrögződés (ezen belül vénás trombózis), csökkent kalciumszint a vérben, csökkent foszfátszint a vérben, felsőlégtúti fertőzések, tüdőgyulladás, folyadék a mellüregben, vérmérgezés, kiszáradás, izgatottság, depresszió, a bőr bizsergése, zsibbadása, szédülés, aluszékonyság, vérzés (ajak-, száj-, gyomor- vagy bélvérzés), a gyomornyálkahártya gyulladása, nehezített nyelés, bőrvérzés (véraláfutás), apró tűszúrásszerű bevérvések, köröm rendellenesség, faggyúmirigy-gyulladás, élesztőgomba-fertőzés, gombafertőzés, húgyúti fertőzések, húgyhólyaggyulladás, a májműködés megváltozását jelző vérvizsgálati eredmények, a trigliceriden kívüli magas vérsírszint, cukorbetegség, izomfájdalom.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

Perikardiális (szív körüli) folyadékgyülem, melynek lecsapolására is sor kerülhet, és amely hatással lehet a vér pumpálására.

Agyvérzés agydaganatos betegek esetében, illetve akik véralvadásgátló készítményeket szednek, szemvérzés.

Tüdőembólia, a bélfal átfúródása, sebészeti beavatkozás utáni sebgyógyulási zavarok, a gége gyulladása és ödémája.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

Pneumocystis jiroveci által okozott tüdőgyulladás (*Pneumocystis jiroveci pneumonia*).

Mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

Az arc, ajkak, nyelv és a torok duzzanata, ami légzési nehézségeket okozhat.

Súlyos bőr- és/vagy nyálkahártya reakciók, köztük fájdalmas hólyagok és láz (*Stevens-Johnson-szindróma*).

Ismeretlen eredetű izomfájdalom, -érzékenység vagy -gyengeség, mely izomkárosodást jelezhet (*rabdomiolízis*).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Torisel-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üvegen és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A koncentrátum – a mellékelt oldószer 1,8 ml-ével történt – első hígítása után a keverék 25 °C alatti hőmérsékleten legfeljebb 24 órán át tárolható, és a további hígítások előtt fénytől védeni kell.

A koncentrátum-oldószer keverék további, 9 mg/ml (0,9%) injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal történt további hígítás után az oldat 25 °C alatti hőmérsékleten legfeljebb 6 órán át, fénytől védve tárolható.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Torisel

- A készítmény hatóanyaga a temszirolimusz.

A koncentrátum 30 mg temszirolimuszt tartalmaz injekciós üvegenként.

A koncentrátum – a mellékelt oldószer 1,8 ml-ével történt – első hígítása után a temszirolimusz koncentrációja 10 mg/ml.

- Egyéb összetevők a koncentrátumban: vízmentes etanol, *all-rac-α* - tokoferol (E 307), propilénglikol (E 1520) és citromsav (E 330). Az oldószer poliszorbát 80 (E 433), makrogol 400 és vízmentes etanol összetevőt tartalmaz (lásd 2. pont „A Torisel etanolt [alkohol] tartalmaz” és „A Torisel propilén-glikolt tartalmaz”).

Milyen a Torisel külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Torisel koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz. A koncentrátum tiszta, színtelen vagy világossárga oldat. Az oldószer átlátszó vagy enyhén zavaros, világossárga vagy sárga színű oldat. Az oldatok alapján véve szabad szemmel látható részecskéktől mentesek.

A Torisel csomagolásonként egy injekciós üvegben 1,2 ml koncentrátumot és egy injekciós üvegben 2,2 ml oldószert tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Pfizer S.A./ N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer, spol. s.r.o.

Tel: +420 283 004 111

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 ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A./ N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel.: +36 1 488 3700

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

Italia

Pfizer S.r.l

Tel: +39 06 33 18 21

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)

Τηλ: +357 22 817690

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel. +371 67035775

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak

A keverékekkel való munka és elkészítésük során a Torisel-t védeni kell a túlságosan erős szobai megvilágítástól, illetve a napfénytől.

A Torisel-lel érintkezésbe kerülő zsákoknak, tartályoknak üvegből, poliolefinből vagy polietilénből kell lenniük.

PVC-zsákokat és gyógyászati segédeszközöket nem szabad poliszorbát 80-at tartalmazó készítmények adagolásához használni, mert a poliszorbát 80 a PVC-ből di-2-etilhexil-ftalátot (DEHP) old ki.

A Torisel koncentrátumot és oldószert beadás előtt szabad szemmel meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaznak-e szilárd részecskéket, vagy nem színeződtek-e el.

Ne használja fel, ha szilárd részecskék vannak bennük, vagy ha elszíneződtek. Használjon egy új injekciós üveget.

Hígítás

A koncentrátum oldatos infúzióhoz a 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid infúzióban történő beadása előtt a mellékelt oldószerral kell hígítani.

Megjegyzés: Köpenysejtes lymphoma kezeléséhez minden 25 mg-nál nagyobb dózis esetén több injekciós üvegre lesz szükség. Minden egyes injekciós üveg Torisel-t az alábbiak szerint hígítani kell. A szükséges mennyiségű koncentrátum-oldószer keveréket minden injekciós üvegből egyetlen fecskendőbe kell felszívni a 250 ml, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldatba történő gyors befecskendezéshez.

A koncentrátum-oldószer keveréket szabad szemmel meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e szilárd részecskéket, vagy nem színeződött-e el.

Ne használja fel, ha szilárd részecskék vannak benne, vagy ha elszíneződött.

Az oldat elkészítése során az alábbi kétlépéses folyamatot kell elvégezni, aseptikus körülmények között, a citotoxikus/citosztatikus gyógyszerek kezelésére vonatkozó helyi szabványoknak megfelelően:

1. LÉPÉS: A KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ HÍGÍTÁSA A MELLÉKELT OLDÓSZERREL

- Szívjon fel a mellékelt oldószerből 1,8 ml-t
- Injektálja az 1,8 ml oldószert a Torisel 30 mg koncentrátumhoz.
- Az injekciós üveg forgatásával alaposan keverje össze az oldószert és a koncentrátumot. Kellő időt kell biztosítani a légbuborékok eltűnéséhez. Az oldatnak tisztának, illetve enyhén zavarosnak, színtelennek, illetve világossárgának, továbbá látható részecskéktől gyakorlatilag mentesnek kell lennie.

Egy Torisel koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg 30 mg temszirolimuszt tartalmaz: az 1,2 ml koncentrátumnak a mellékelt oldószer 1,8 ml-ével történő elegyítésekor, 3,0 ml össztérfogat nyerhető, amelyben a temszirolimusz koncentrációja 10 mg/ml lesz. A koncentrátumot és oldószert tartalmazó elegy 25 °C alatti hőmérsékleten legfeljebb 24 órán át stabil.

2. LÉPÉS: A KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ OLDÓSZERKEVERÉKÉNEK HOZZÁADÁSA A 9 MG/ML (0,9%) NÁTRIUM-KLORID OLDATOS INJEKCIÓHOZ

- Szívja fel az injekciós üvegből a koncentrátumot és oldószert tartalmazó keverék (10 mg/ml temszirolimusz) kívánt mennyiségét, azaz egy 25 mg-os temszirolimusz adaghoz 2,5 ml-t.
- A megfelelő elegyedés érdekében a felszívott mennyiséget gyorsan injektálja 250 ml, 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekcióba.

Az elegyet a zsák vagy palack forgatásával kell elkeverni, kerülve az erős rázást, mert az habképződést okozhat.

A zsákban vagy a palackban a végső hígított oldatot a beadás előtt szabad szemmel meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz-e szilárd részecskéket és nem színeződött-e el. A 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldat és a Torisel elegyét védeni kell a túlságosan erős szobai megvilágítástól és a napfénytől.

Köpenysejtes lymphoma kezeléséhez minden, 25 mg-nál nagyobb dózis esetén több injekciós üvegre lesz szükség

Az MCL kezeléséhez minden 25 mg-nál nagyobb dózis esetén több injekciós üvegre lesz szükség.

Alkalmazás

- A végső koncentrációra hígított oldat beadását attól az időponttól számítva 6 órán belül be kell fejezni, amikor a Torisel-t először adták hozzá a 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldathoz.
- A Torisel egy héten egyszer kerül beadásra, 30-60 perces infúzióban. A pontos hatóanyagbeadás biztosítása érdekében a preferált alkalmazási módot az infúziós pumpa használata jelenti.
- A hatóanyag-tartalom jelentős mértékű elvesztésének és a DEHP kioldódási sebességének csökkentése érdekében az alkalmazáshoz megfelelő anyagokat kell használni. Az alkalmazás során használt csöveknek olyan anyagokból kell készülniük, amelyek nem tartalmaznak DEHP-t, illetve PVC-t, továbbá megfelelő szűrőt is alkalmazni kell. A beadáshoz $\leq 5 \mu\text{m}$ pórusméretű szerelékbe épített poliéterszulfon szűrő használata ajánlott annak érdekében, hogy az $5 \mu\text{m}$ -nál nagyobb méretű részecskék beadása elkerülhető legyen. Ha a rendelkezésre álló, beadáshoz használatos készlet nem tartalmaz szerelékbe épített szűrőt, akkor a készlet végéhez, mielőtt a beadandó keverék a beteg vénájába érne, szűrőt (azaz végszűrőt) kell csatlakoztatni. Különböző végszűrők alkalmazhatók $0,2 \mu\text{m}$ -tól $5 \mu\text{m}$ pórusméretig. Nem javasolt a szerelékbe épített szűrő és a végszűrő egyidejű használata.
- A felhígított Torisel poliszorbát 80-at tartalmaz, ezért a beadáshoz megfelelő anyagokat kell használni. Fontos, hogy az Alkalmazási előírás 4.2 pontban megadott ajánlásokat pontosan kövessék.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.