

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Torisel 30 mg koncentrat i rozcieńczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka Torisel koncentrat zawiera 30 mg temsyrolimusu.

Po pierwszym rozcieńczeniu 30 mg koncentratu Torisel w 1,8 ml pobranego rozcieńczalnika, stężenie temsyrolimusu wynosi 10 mg/ml (patrz punkt 4.2).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 fiolka Torisel 30 mg koncentratu zawiera 474 mg etanolu (bezwodnego).

1,8 ml rozcieńczalnika zawiera 358 mg etanolu (bezwodnego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat i rozcieńczalnik do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Koncentrat jest przezroczystym, bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem, wolnym od widocznych cząstek stałych.

Rozcieńczalnik jest przezroczystym lub lekko mętnym, jasnożółtym lub żółtym roztworem, wolnym od widocznych cząstek stałych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak nerkowokomórkowy

Torisel jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, ang. renal cell carcinoma), u których występują co najmniej trzy z sześciu prognostycznych czynników ryzyka (patrz punkt 5.1).

Chłoniak z komórek płaszczka

Torisel jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL, ang. mantle cell lymphoma) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Torisel musi być podawany pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Aby uzyskać stężenie temsyrolimusu 10 mg/ml, należy fiolkę koncentratu Torisel najpierw rozcieńczyć w 1,8 ml rozcieńczalnika pobranego z dołączonej fiolki. Należy pobrać wymaganą ilość mieszaniny temsyrolimusu-rozcieńczalnika (10 mg/ml) i szybko wstrzyknąć do 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego oraz prawidłowego dawkowania, patrz punkt 6.6.

Dawkowanie

Okolo 30 minut przed rozpoczęciem podania każdej dawki temsyrolimusu pacjenci powinni otrzymać dożylnie difenhydraminę w dawce 25 mg do 50 mg (lub podobny produkt przeciwhistaminowy) (patrz punkt 4.4).

Leczenie produktem Torisel należy kontynuować dopóki pacjent nie przestanie odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub dopóki nie wystąpi groźna toksyczność.

Rak nerkowokomórkowy

Zalecana dawka produktu Torisel podawana dożylnie w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym wynosi 25 mg we wlewie trwającym od 30 do 60 minut raz w tygodniu (instrukcja dotycząca rozcieńczania, podawania i usuwania, patrz punkt 6.6).

W przypadku podejrzenia wystąpienia reakcji niepożądanych może zaistnieć konieczność tymczasowego przerwania i (lub) zmniejszenia dawki temsyrolimusu. Jeśli podejrzewana reakcja niepożądana nie daje się opanować poprzez opóźnianie dawek produktu, wtedy dawka temsyrolimusu może być zmniejszana o 5 mg/tydzień.

Chłoniak z komórek płaszczka

Zalecana dawka produktu Torisel podawana w chłoniaku z komórek płaszczka wynosi 175 mg we wlewie trwającym od 30 do 60 minut raz w tygodniu, przez trzy tygodnie. Następnie tygodniowa dawka to 75 mg, podawane we wlewie trwającym od 30 do 60 minut. Podawanie dawki początkowej 175 mg wiązało się ze znacznym zwiększeniem liczby działań niepożądanych i wymagało zmniejszenia dawki i (lub) opóźnienia podawania dawek leku u większości pacjentów. Wpływ zastosowania dawki początkowej 175 mg na skuteczność leczenia nie jest obecnie znany.

W przypadku podejrzenia wystąpienia reakcji niepożądanych może zaistnieć konieczność tymczasowego przerwania i (lub) zmniejszenia dawki temsyrolimusu, zgodnie z wytycznymi podanymi w tabeli poniżej. Jeśli podejrzewana reakcja niepożądana nie daje się opanować poprzez opóźnianie dawek produktu i (lub) zastosowanie optymalnej terapii, wtedy dawka temsyrolimusu powinna być zmniejszana zgodnie z wartościami podanymi w poniższej tabeli.

Stopnie redukcji dawki

Stopień redukcji dawki	Dawka początkowa	
	175 mg	Dawka podtrzymująca^a
-1	75 mg	50 mg
-2	50 mg	25 mg

^a W badaniu klinicznym MCL dopuszczalna redukcja dawki u pacjenta wynosiła do dwóch stopni.

Modyfikacja dawek temsyrolimusu na podstawie tygodniowej liczby ANC i płytek krwi

ANC	Płytki krwi	Dawka temsyrolimusu
$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$	100% dawki należnej
$< 1,0 \times 10^9/l$	$< 50 \times 10^9/l$	wstrzymanie leczenia ^a

^a Po powrocie parametrów do poziomu: ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ (1000 komórek/mm³) i płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ (50 000 płytek/mm³) należy zredukować stosowaną dawkę o jeden stopień zgodnie z przedstawioną powyżej tabelą. Jeśli mimo to u pacjenta dochodzi do spadku wartości parametrów poniżej założonych wartości: ANC $> 1,0 \times 10^9/l$ i płytek krwi $> 50 \times 10^9/l$, to wtedy kolejną, jeszcze niższą dawkę należy podać dopiero, gdy powyższe parametry wrócą do wartości docelowych.

Skrót: ANC = całkowita liczba neutrofilów (ang. absolute neutrophil count).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne specjalne dostosowywanie dawki.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowywania dawki temsyrolimusu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność podczas stosowania temsyrolimusu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas stosowania temsyrolimusu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się dostosowywania dawki temsyrolimusu u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. W przypadku pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zalecana dawka temsyrolimusu podawana dożylnie u pacjentów z wyjściową liczbą płytek $\geq 100 \times 10^9/l$ wynosi 10 mg we wlewie trwającym od 30 do 60 minut raz w tygodniu (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie temsyrolimusu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu: leczenie raka nerkowokomórkowego i chłoniaka z komórek płaszczka.

W oparciu o dostępne dane, temsyrolimusu nie należy stosować u dzieci i młodzieży w leczeniu nerwiaka zarodkowego (neuroblastoma), mięsaka prążkowanokomórkowego i glejaka o wysokim stopniu złośliwości ze względu na zastrzeżenia dotyczące skuteczności (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Torisel musi być podawany w dożylniej infuzji. Instrukcja dotycząca rozcieńczania i przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Rak nerkowokomórkowy

Zalecana dawka produktu Torisel podawana dożylnie w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym wynosi 25 mg we wlewie trwającym od 30 do 60 minut raz w tygodniu (instrukcja dotycząca rozcieńczania, podawania i usuwania, patrz punkt 6.6).

Chłoniak z komórek płaszczka

Zalecana dawka produktu Torisel podawana w chłoniaku z komórek płaszczka wynosi 175 mg we wlewie trwającym od 30 do 60 minut raz w tygodniu, przez trzy tygodnie. Następnie tygodniowa dawka to 75 mg, podawana we wlewie trwającym od 30 do 60 min (instrukcja dotycząca rozcieńczania, podawania i usuwania, patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na temsyrolimus, jego metabolity (w tym syrolimus), polisorbitat 80 lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu Torisel wymienioną w punkcie 6.1.

Nie zaleca się stosowania temsyrolimusu u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka i z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Częstość i stopień ciężkości zdarzeń niepożądanych jest zależny od wielkości stosowanej dawki. Pacjentów otrzymujących dawkę początkową 175 mg/tydzień w leczeniu MCL należy uważnie monitorować, aby podjąć decyzję o konieczności zmniejszenia lub opóźnienia podania kolejnej dawki produktu.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania temsyrolimusu u dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie badań 3 fazy, dotyczących raka nerkowokomórkowego stwierdzono, że pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) mogą być bardziej podatni na pewne reakcje niepożądane, takie jak obrzęk, biegunka i zapalenie płuc. Na podstawie badania 3 fazy, dotyczącego chłoniaka z komórek płaszczka stwierdzono, że pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) mogą być bardziej podatni na pewne reakcje niepożądane, takie jak wysięk opłucnowy, niepokój, depresja, bezsenność, duszność, leukopenia, limfopenia, ból mięśniowy, ból stawów, utrata smaku, zawroty głowy, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej i katar.

Zaburzenia czynności nerek

W związku z tym, że temsyrolimus jest w niewielkim stopniu wydalany przez nerki, badania na pacjentach z różnymi zaburzeniami czynności nerek nie zostały przeprowadzone (patrz punkty 4.2. i 5.2). Nie badano stosowania produktu Torisel u pacjentów poddawanych hemodializie.

Niewydolność nerek

U pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i (lub) wcześniejszą niewydolnością nerek otrzymujących produkt Torisel, obserwowano przypadki niewydolności nerek (w tym ze skutkiem śmiertelnym) (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Metabolizm temsyrolimusu zachodzi głównie w wątrobie. W otwartym badaniu klinicznym 1 fazy z eskalacją dawek u 110 pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym i prawidłową lub zaburzoną czynnością wątroby, stężenie temsyrolimusu i jego metabolitu syrolimusu było zwiększone u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub zwiększonym stężeniem bilirubiny. Przed rozpoczęciem podawania temsyrolimusu oraz okresowo w

trakcie leczenia zaleca się oznaczanie stężenia AspAT i bilirubiny. U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń śmiertelnych. Przypadki zgonu obejmowały również te wynikające z progresji choroby; jednakże związek przyczynowy nie może być wykluczony.

W oparciu o dane z badania 1 fazy, nie zaleca się dostosowywania dawek temsyrolimusu u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym i z wyjściową liczbą płytek $\geq 100 \times 10^9/l$ oraz łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej przekraczające 3 razy GGN i jakakolwiek nieprawidłowość aktywności AspAT lub zdefiniowana jako A lub B w skali Child-Pugh). W przypadku pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej przekraczające ponad 3 x GGN i jakakolwiek nieprawidłowość aktywności AspAT lub zdefiniowana jako C w skali Child-Pugh) zalecana dawka temsyrolimusu podawana dożylnie u pacjentów z wyjściową liczbą płytek $\geq 100 \times 10^9/l$ wynosi 10 mg we wlewie trwającym od 30 do 60 minut raz w tygodniu (patrz punkt 4.2).

Krwawienie wewnątrzczaszkowe

Pacjenci z nowotworami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (pierwotne nowotwory OUN lub przerzuty) i (lub) pacjenci leczeni przeciwzakrzepowo mogą charakteryzować się zwiększonym ryzykiem krwawienia śródczaszkowego (w tym ze skutkiem śmiertelnym) w trakcie leczenia temsyrolimusem.

Małopłytkowość, neutropenia i niedokrwistość

Małopłytkowość i (lub) neutropenia stopnia 3. i 4. zostały zaobserwowane w ramach badania klinicznego pacjentów z MCL (patrz punkt 4.8). U pacjentów przyjmujących temsyrolimus i mających małopłytkowość może występować zwiększone ryzyko krwawienia, włączając krwawienie z nosa (patrz punkt 4.8). Natomiast u pacjentów z graniczną neutropenią występuje zwiększone ryzyko gorączki neutropenicznej. Zgłaszano przypadki niedokrwistości w RCC i MCL (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia temsyrolimusem i okresowo później zaleca się kontrolę pełnej morfologii krwi.

Zakażenia

U pacjentów może wystąpić osłabienie układu odpornościowego; należy ich uważnie obserwować w kierunku wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych. Wśród pacjentów przyjmujących temsyrolimus w dawce 175 mg/tydzień w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczą liczbą zakażeń (włączając zakażenia stopnia 3. i 4.) była istotnie wyższa w porównaniu z pacjentami otrzymującymi mniejsze dawki lub standardową chemioterapię. U pacjentów przyjmujących temsyrolimus, z których wielu przyjmowało również kortykosteroidy lub inne leki immunosupresyjne, zgłaszano przypadki zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jiroveci* (ang. *Pneumocystis jiroveci* pneumonia, PCP), niektóre ze skutkiem śmiertelnym. U pacjentów, u których konieczne jest równoczesne stosowanie kortykosteroidów lub innych leków immunosupresyjnych można rozważyć zastosowanie profilaktyki PCP.

Zaćma

U niektórych pacjentów przyjmujących równocześnie temsyrolimus i interferon- α (IFN- α) obserwowano przypadki zaćmy.

Nadwrażliwość i (lub) reakcje w trakcie wlewu

Z podawaniem temsyrolimusu wiązało się występowanie reakcji nadwrażliwości i (lub) reakcji w trakcie wlewu (w tym reakcje zagrażające życiu i rzadkie reakcje prowadzące do zgonu), obejmujących i nieograniczających się do uderzeń gorąca, bólu w klatce piersiowej, duszności, niedociśnienia tętniczego, bezdechu, utraty przytomności, reakcji nadwrażliwości i reakcji anafilaktycznych (patrz punkt 4.8). Reakcje te mogą wystąpić bardzo wcześnie w trakcie pierwszego

wlewu, ale mogą również wystąpić podczas kolejnych wlewów. Należy obserwować pacjentów od rozpoczęcia wlewu oraz zapewnić dostęp do odpowiedniej aparatury ratującej życie. Wlew produktu Torisel należy przerwać i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne, u wszystkich pacjentów, u których wystąpią ciężkie reakcje w trakcie wlewu. Przed podjęciem decyzji o kontynuacji podawania temsyrolimusu pacjentom, u których wystąpiły ciężkie lub zagrażające życiu reakcje, należy dokonać oceny ryzyka do korzyści.

Jeśli pomimo zastosowania premedykacji w trakcie wlewu produktu Torisel u pacjenta rozwinie się reakcja nadwrażliwości, wlew powinien zostać przerwany, a pacjent poddany obserwacji przez okres co najmniej od 30 do 60 minut (w zależności od stopnia ciężkości reakcji). Na podstawie decyzji lekarza, podawanie produktu może zostać wznowione, po podaniu antagonisty receptora H₁ (difenhydramina lub podobny produkt antyhistaminowy), i antagonisty receptora H₂ (famotydyna 20 mg dożylnie lub ranitydyna 50 mg dożylnie) około 30 minut przed wznowieniem wlewu produktu Torisel. Można rozważyć podanie kortykosteroidów; jednakże skuteczność leczenia kortykosteroidami nie została w tym przypadku ustalona. Wlew może być wznowiony ze zmniejszoną prędkością podawania (do 60 minut) i powinien zostać zakończony w ciągu 6 godzin od momentu, w którym produkt Torisel dodano po raz pierwszy do 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań.

Przed rozpoczęciem dożylnego wlewu temsyrolimusu zalecane jest podanie pacjentom produktu antyhistaminowego H₁, należy więc zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu Torisel u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na produkty antyhistaminowe lub u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować produktów antyhistaminowych z innych powodów natury medycznej.

Z doustnym podawaniem syrolimusu wiązało się występowanie reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznych i (lub) rzekomoanafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, złuszczonego zapalenia skóry oraz alergicznego zapalenia naczyń.

Hiperglikemia i (lub) nietolerancja glukozy, i (lub) cukrzyca

Należy informować pacjentów, że leczenie produktem Torisel może wiązać się ze zwiększeniem stężenia glukozy we krwi u pacjentów chorych na cukrzycę, jak i u pacjentów bez tej choroby. W ramach badania klinicznego RCC fazy 3, dotyczącego raka nerkowokomórkowego, u 26% pacjentów zgłoszono hiperglikemię jako działanie niepożądane. W ramach badania klinicznego MCL fazy 3, dotyczącego raka chłoniaka z komórek płaszczą, u 11% pacjentów jako działanie niepożądane zgłaszano hiperglikemię. Fakt ten może stwarzać potrzebę zwiększenia dawki lub włączenia leczenia insuliną i (lub) substancjami hipoglikemizującymi. Należy zalecić pacjentom zgłaszanie przypadków wzmożonego pragnienia lub zwiększenia objętości i częstotliwości oddawanego moczu.

Śródmiąższowe choroby płuc

Wśród pacjentów przyjmujących dożylnie raz w tygodniu produkt Torisel zgłaszano przypadki niespecyficznego śródmiąższowego zapalenia płuc, prowadzące również do zgonu. U niektórych z tych pacjentów choroba miała przebieg bezobjawowy lub z minimalnymi objawami i została wykryta przy użyciu tomografii komputerowej lub prześwietlenia klatki piersiowej. Inni pacjenci zgłaszali się z objawami, takimi jak duszność, kaszel czy gorączka. W przypadku niektórych pacjentów wymagane było odstawienie produktu Torisel lub zastosowanie leczenia kortykosteroidami i (lub) antybiotykami, natomiast część pacjentów kontynuowała leczenie bez konieczności dodatkowych interwencji. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Torisel zaleca się, aby pacjenci byli poddani ocenie radiograficznej tj. tomografia komputerowa płuc lub prześwietlenie klatki piersiowej. Można rozważyć okresowe badania kontrolne. Zaleca się, aby pacjenci byli ściśle obserwowani w zakresie wystąpienia klinicznych objawów z układu oddechowego oraz należy poinformować pacjentów, żeby zgłaszali niezwłocznie wystąpienie lub nasilenie objawów z układu oddechowego. Jeżeli rozwiną się klinicznie znaczące objawy z układu oddechowego, należy rozważyć wstrzymanie podawania produktu Torisel do czasu ustąpienia tych objawów oraz poprawy objawów radiologicznych związanych z zapaleniem płuc. W diagnostyce różnicowej należy rozważyć zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* (PCP). Można rozważyć zastosowanie leczenia empirycznego

kortykosteroidami i (lub) antybiotykami. W przypadku pacjentów, u których konieczne jest przyjmowanie kortykosteroidów można rozważyć zastosowanie profilaktyki PCP.

Hiperlipidemia

Stosowanie produktu Torisel wiązało się ze zwiększeniem stężenia triglicerydów i cholesterolu w surowicy krwi. W badaniu klinicznym fazy 1 u pacjentów z RCC hiperlipidemię zgłoszono jako zdarzenie niepożądane u 27% pacjentów. W badaniu klinicznym fazy 1 u pacjentów z MCL hiperlipidemię zgłoszono jako zdarzenie niepożądane u 9,3% pacjentów. W takich przypadkach wymagane jest włączenie leczenia lub zwiększenie dawki substancji obniżających stężenie lipidów. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem Torisel należy badać stężenie cholesterolu i triglicerydów w surowicy krwi. Znana zależność między stosowaniem temsyrolimusu, a hiperlipidemią może predysponować do zawału mięśnia sercowego.

Powikłania w gojeniu ran

Stosowanie produktu Torisel wiązało się z nieprawidłowym procesem gojenia ran, w związku z czym należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Torisel w okresie okołoperacyjnym.

Nowotwory złośliwe

Immunosupresja może prowadzić do wystąpienia chłoniaka i innych nowotworów złośliwych, w szczególności skóry. Jak zwykle w przypadku pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nowotworu skóry, należy ograniczyć narażenie na światło słoneczne i promieniowanie ultrafioletowe (UV) przez noszenie ubrań ochronnych i stosowanie kremów z filtrem z wysoką ochroną przeciwsłoneczną.

Równoczesne stosowanie temsyrolimusu i sunitynibu

Równoczesne stosowanie temsyrolimusu i sunitynibu powodowało toksyczność wymagającą ograniczenia dawki. Toksyczność wymagająca ograniczenia dawki (wysypka rumieniowa plamisto-grudkowa stopnia 3. i (lub) 4., dna i (lub) zapalenie tkanki łącznej wymagające hospitalizacji) została stwierdzona u 2 z 3 leczonych pacjentów z pierwszej kohorty w badaniu fazy 1, po dawkach 15 mg temsyrolimusu dożylnie na tydzień oraz 25 mg sunitynibu doustnie na dobę (w dniach 1-28, następnie dwutygodniowa przerwa) (patrz punkt 4.5).

Równoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) i (lub) blokerów kanału wapniowego

Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego podawania temsyrolimusu z inhibitorami ACE (np. ramiprylem) i (lub) blokerami kanału wapniowego (np. amlodypiną). Pacjenci, którzy otrzymują temsyrolimus jednocześnie z inhibitorem ACE i (lub) blokerem kanału wapniowego są narażeni na większe ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (w tym reakcji opóźnionych, występujących dwa miesiące po rozpoczęciu leczenia) (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Substancje indukujące metabolizm CYP3A

Substancje, takie jak karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfampicyna oraz ziele dziurawca są silnymi induktorami cytochromu CYP3A4/5 i mogą zmniejszać sumaryczną ekspozycję na aktywne cząsteczki – temsyrolimus i jego metabolit syrolimus. Dlatego też w przypadku pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym należy unikać ciągłego podawania ponad 5-7 dni z substancjami indukującymi cytochrom CYP3A4/5. W przypadku pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, należy unikać jednoczesnego podawania substancji indukujących CYP3A4/5, ze względu na większą dawkę temsyrolimusu (patrz punkt 4.5).

Substancje hamujące metabolizm CYP3A

Substancje, takie jak inhibitory proteazy (nelfinawir, rytonawir), substancje przeciwgrzybicze (np. itraconazol, ketokonazol, worykonazol) i nefazodon są silnymi inhibitorami CYP3A4 i mogą zwiększać stężenie aktywnych cząsteczek we krwi – temsyrolimusu i jego metabolitu syrolimusu. W związku z powyższym należy unikać równoczesnego stosowania z substancjami mogącymi silnie hamować cytochrom CYP3A4. Równoczesne leczenie substancjami o umiarkowanym hamowaniu cytochromu CYP3A4 (np. aprepitant, erytromycyna, flukonazol, werapamil, sok grejpfrutowy) powinno być przeprowadzone z zachowaniem należynej ostrożności wyłącznie u pacjentów otrzymujących dawkę 25 mg, a w przypadku pacjentów otrzymujących dawki wyższe niż 25 mg należy go unikać (patrz punkt 4.5). Należy rozważyć możliwość zastosowania alternatywnych metod leczenia z wykorzystaniem substancji bez potencjału hamowania cytochromu CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Szczepienia

Substancje immunosupresyjne mogą wpływać na odpowiedź na szczepienie. Szczepienie w trakcie leczenia produktem Torisel może być mniej skuteczne. W trakcie leczenia produktem Torisel należy unikać stosowania żywych szczepionek. Przykładowe żywe szczepionki to: szczepionki przeciwko odrze, śwince, różyczce, doustna szczepionka przeciwko polio, szczepionka Bacillus Calmette-Guérin (BCG), szczepionka przeciwko żółtej febrze, ospie wietrznej oraz durowi brzuszemu TY21a.

Substancje pomocnicze

Po pierwszym rozcieńczeniu koncentratu produktu Torisel 30 mg rozcieńczalnikiem w objętości 1,8 ml, mieszanina koncentrat-rozcieńczalnik zawiera 35% obj. etanolu (alkohol), tj. do 0,693 g na dawkę 25 mg produktu Torisel, co odpowiada 17,6 ml piwa lub 7,3 ml wina na dawkę. Pacjenci przyjmujący większe dawki produktu Torisel 175 mg w początkowej terapii chłoniaka z komórek płaszczka mogą otrzymać do 4,85 g etanolu (co odpowiada 123 ml piwa lub 51 ml wina na dawkę).

Podanie produktu jest szkodliwe dla osób z chorobą alkoholową.

Zawartość etanolu należy uwzględnić podczas stosowania produktu u kobiet w ciąży bądź też karmiących piersią, dzieci i osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub padaczką. Ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym może zmieniać efekt działania innych produktów. Ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.7).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Jednoczesne stosowanie temsyrolimusu i sunitynibu

Równoczesne stosowanie temsyrolimusu i sunitynibu powodowało toksyczność wymagającą ograniczenia dawki. Toksyczność wymagająca ograniczenia dawki (wysypka rumieniowa plamistogrudkowa stopnia 3. i (lub) 4., dna i (lub) zapalenie tkanki łącznej wymagające hospitalizacji) została stwierdzona u 2 z 3 leczonych pacjentów z pierwszej kohorty w badaniu fazy 1, po dawkach 15 mg temsyrolimusu dożylnie na tydzień oraz 25 mg sunitynibu doustnie na dobę (w dniach 1-28, następnie dwutygodniowa przerwa) (patrz punkt 4.4).

Równoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) i (lub) blokerów kanału wapniowego

U pacjentów, którzy równocześnie otrzymywali temsyrolimus lub inne inhibitory mTOR w skojarzeniu z inhibitorem ACE (np. ramiprylem) i (lub) blokerem kanału wapniowego

(np. amlodypina), częściej obserwowano obrzęk naczynioruchowy (w tym reakcje opóźnione, występujące dwa miesiące po rozpoczęciu leczenia) (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Substancje indukujące metabolizm CYP3A

Jednoczesne podanie temsyrolimusu i ryfampicyny – silnego induktora cytochromu CYP3A4/5 nie miało istotnego wpływu na stężenie maksymalne (C_{max}) i pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) temsyrolimusu po podaniu dożylnym, jednak zmniejszyła C_{max} syrolimusu o 65%, a AUC o 56% w porównaniu z podawaniem samego temsyrolimusu. W związku z powyższym, należy unikać równoczesnego stosowania substancji mogących indukować cytochrom CYP3A4/5 (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfampicyna, ziele dziurawca) (patrz punkt 4.4).

Substancje hamujące metabolizm CYP3A

Jednoczesne podanie temsyrolimusu w dawce 5 mg i ketokonazolu – silnego inhibitora cytochromu CYP3A4 nie miało istotnego wpływu na C_{max} i AUC temsyrolimusu, jednak AUC syrolimusu wzrosło 3,1-krotnie, zaś sumaryczne AUC_{sum} (dla temsyrolimusu + syrolimusu) wzrosło 2,3-krotnie w porównaniu z podawaniem samego temsyrolimusu. Nie ustalono wpływu na stężenie syrolimusu w postaci niezwiązanej, jednak oczekuje się, że będzie on większy niż wpływ na stężenia we krwi pełnej z uwagi na nasycalny charakter wiązania z krwinkami czerwonymi. Wpływ ten może być wyraźniejszy w przypadku dawki 25 mg. Dlatego substancje będące silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. nelfinawir, rytonawir, itrakonazol, ketokonazol, worykonazol, nefazodon) zwiększają stężenie syrolimusu we krwi. Należy unikać równoczesnego stosowania produktu Torisel z tymi substancjami (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne leczenie z umiarkowanymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 (np. diltiazem, werapamil, klarytromycyna, erytromycyna, aprepitant, amiodaron) powinno być podejmowane jedynie z zachowaniem należytej ostrożności w przypadku pacjentów otrzymujących dawkę 25 mg, natomiast należy unikać go w przypadku pacjentów otrzymujących dawki większe niż 25 mg.

Interakcje z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez cytochrom CYP2D6 lub CYP3A4/5

U 23 zdrowych pacjentów stężenie dezypraminy, substratu CYP2D6, nie uległo zmianie po podaniu 25 mg temsyrolimusu. U 36 pacjentów z MCL, w tym u 4 pacjentów o słabym metabolizmie, oceniono wpływ temsyrolimusu podawanego w pojedynczych dawkach 175 mg i 75 mg na hamowanie cytochromu CYP2D6. Analiza populacyjna danych PK przeprowadzona na podstawie nielicznych próbek, nie wykazała istotnego klinicznie wpływu na AUC i C_{max} substratu cytochromu CYP2D6 dezypraminy. Nie oczekuje się, że jednoczesne stosowanie temsyrolimusu z substancjami metabolizowanymi przez cytochrom CYP2D6 będzie miało klinicznie znaczący wpływ.

Wpływ temsyrolimusu w dawkach 175 mg i 75 mg na stężenie substancji metabolizowanych przez cytochrom CYP3A4/5 nie został zbadany. Jednakże, badania *in vitro* mikrosomów ludzkiej wątroby, a następnie modelowanie farmakokinetyczne uwarunkowane fizjologicznie wskazują, że stężenie we krwi osiągnięte po podaniu dawki 175 mg temsyrolimusu może prowadzić do znaczącego zahamowania CYP3A4/5 (patrz punkt 5.2). Dlatego należy zachować ostrożność, stosując równocześnie temsyrolimus w dawce 175 mg z produktami metabolizowanymi głównie przez CYP3A4/5 oraz produktami o wąskim przedziale terapeutycznym.

Interakcje z produktami leczniczymi będącymi substratami glikoproteiny-P

W badaniu *in vitro* temsyrolimus hamował transport substratów glikoproteiny-P (P-gp) z IC_{50} wartości 2 μ M. Nie badano skutku zahamowania glikoproteiny-P *in vivo* w badaniu interakcji między produktami leczniczymi, jednak uzyskane ostatnio wstępne wyniki badania fazy I dotyczącego jednoczesnego podawania lenalidomidu (w dawce 25 mg) i temsyrolimusu (w dawce 20 mg) wydają się potwierdzać wyniki uzyskane w badaniu *in vitro* i sugerować zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Dlatego, kiedy temsyrolimus jest podawany z produktami leczniczymi będącymi substratami glikoproteiny-P (np. digoksyna, winkrystyna, kolchicyna, dabigatran,

lenalidomid i paklitaksel) należy prowadzić ścisłą obserwację w celu wykrycia działań niepożądanych związanych z podawaniem tych produktów leczniczych.

Substancje amfifilowe

Temsirolimus był powiązany z wystąpieniem fosfolipidozy u szczurów. Fosfolipidozy nie obserwowano u myszy i małp leczonych temsirolimusem, ani też u pacjentów leczonych temsirolimusem. Mimo, iż pacjenci przyjmujący temsirolimus nie są zagrożeni wystąpieniem fosfolipidozy, istnieje możliwość, że równoczesne podawanie temsirolimusu z innymi substancjami o właściwościach amfifilowych, np. amiodaron lub statyny, może spowodować wzrost ryzyka wystąpienia amfifilnej toksyczności płucnej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym i (lub) antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować, że nie jest wskazane zachodzenie w ciążę w trakcie przyjmowania produktu Torisel, gdyż nie jest znane ryzyko związane z możliwym narażeniem na działanie produktu we wczesnym okresie ciąży.

Mężczyźni z partnerkami w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas leczenia produktem Torisel (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania temsirolimusu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. W badaniach rozrodczości zwierząt temsirolimus powodował embrio-/fetotoksyczność przejawiającą się zwiększoną śmiertelnością i zmniejszoną masą ciała płodów (powiązane z opóźnionym procesem kostnienia szkieletu) u szczurów i królików. Obserwowano działanie teratogenne (przepuklina pierścienia pępkowego) u królików (patrz punkt 5.3).

Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Torisel nie wolno stosować w okresie ciąży, chyba że korzyść z zastosowania produktu u matki przewyższa ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy temsirolimus przenika do mleka ludzkiego. Nie badano przenikania temsirolimusu do mleka u zwierząt, jednak syrolimus – główny metabolit temsirolimusu – przenika do mleka karmiących samic szczurów. W trakcie leczenia należy zaprzestać karmienia piersią, ze względu na możliwość wystąpienia u niemowląt karmionych piersią działań niepożądanych związanych z temsirolimusem.

Płodność

U samców szczurów zgłaszano przypadki zmniejszonej płodności i częściowo odwracalnego zmniejszenia ilości plemników w spermie (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W oparciu o dostępne dane nie jest znany wpływ produktu Torisel na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

W przypadku pacjentów przyjmujących dożylnie większe dawki produktu Torisel 175 mg w leczeniu MCL, ilość etanolu w tym produkcie może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższe działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych produktu Torisel to reakcje nadwrażliwości i (lub) reakcje w trakcie wlewu (w tym reakcje zagrażające życiu i rzadkie reakcje prowadzące do zgonu), hiperglikemia i (lub) nietolerancja glukozy, zakażenia, śródmiąższowe choroby płuc (zapalenie płuc), hiperlipidemia, krwotok wewnątrzczaszkowy, niewydolność nerek, perforacja jelit, powikłania w gojeniu ran, małopłytkowość, neutropenia (w tym gorączka neutropeniczna), zatorowość płucna.

Działania niepożądane (wszystkich stopni) występujące u co najmniej 20% pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym i chłoniakiem z komórek płaszczka w badaniach rejestracyjnych obejmowały: niedokrwistość, nudności, wysypkę (w tym wysypkę, wysypkę świądową, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę krostkową), zmniejszenie apetytu, obrzęk, astenię, zmęczenie, małopłytkowość, biegunkę, gorączkę, krwawienie z nosa, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej, wymioty, hiperglikemię, hipercholesterolemię, zaburzenia smaku, świąd, kaszel, zakażenie, zapalenie płuc, duszność.

Zaobserwowano przypadki zaćmy u niektórych pacjentów otrzymujących równocześnie temsyrolimus i IFN- α .

W oparciu o wyniki badań 3 fazy, u pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia niektórych działań niepożądanych, w tym obrzęku twarzy, zapalenia płuc, wysięku opłucnowego, niepokoju, depresji, bezsenności, duszności, leukopenii, limfopenii, bólu mięśni, bólu stawów, braku smaku, zawrotów głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia śluzówki i nieżyty nosa.

Ciężkie działania niepożądane, które obserwowano w badaniach klinicznych temsyrolimusu u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, ale które nie wystąpiły w badaniach klinicznych temsyrolimusu u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka obejmują anafilaksję, zaburzenia gojenia ran, niewydolność nerek ze skutkiem śmiertelnym i zatorowość płucną.

Ciężkie działania niepożądane, które obserwowano w badaniach klinicznych temsyrolimusu u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, ale które nie wystąpiły w badaniach klinicznych temsyrolimusu u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym obejmują małopłytkowość i neutropenię (w tym gorączkę neutropeniczną).

Dodatkowe informacje dotyczące ciężkich działań niepożądanych oraz sposobu postępowania w przypadku ich wystąpienia, patrz punkt 4.4.

Działania niepożądane po podaniu dawki produktu Torisel 175 mg na tydzień u pacjentów z MCL, np. zakażenia stopnia 3. lub 4. albo małopłytkowość występują częściej niż po podaniu dawki produktu Torisel 75 mg na tydzień lub standardowej chemioterapii.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z RCC i MCL w 3 fazie badań są wymienione poniżej (Tabela 1), według klasyfikacji układów i narządów, częstości i stopnia ciężkości (NCI-CTCAE). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Reakcje niepożądane zostały wymienione zgodnie z następującymi kategoriami:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Tabela 1: Działania niepożądane w badaniach klinicznych RCC (badanie 3066K1-304) oraz MCL (badanie 3066K1-305)				
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane	Wszystkich stopni n (%)	Stopnia 3. i 4. n (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia bakteryjne i wirusowe (w tym zakażenie, zakażenie wirusowe, zapalenie tkanki łącznej, półpasiec, opryszczka ust, grypa, zakażenie <i>Herpes simplex</i> , półpasiec oczny, zakażenie wirusem Herpes, zakażenie bakteryjne, zapalenie oskrzeli*, ropień, zakażenie ran, zakażenia ran pooperacyjnych)	91 (28,3)	18 (5,6)
		Zapalenie płuc ^a (w tym śródmiąższowe zapalenie płuc)	35 (10,9)	16 (5,0)
	Często	Posocznica* (w tym wstrząs septyczny)	5 (1,5)	5 (1,5)
		Kandydoza (w tym jamy ustnej i odbytu) oraz zakażenia grzybicze i (lub) grzybicze zakażenia skóry	16 (5,0)	0 (0,0)
		Zakażenie dróg moczowych (w tym torbiele)	29 (9,0)	6 (1,9)
		Zakażenia górnych dróg oddechowych	26 (8,1)	0 (0,0)
		Zapalenie gardła	6 (1,9)	0 (0,0)
		Zapalenie zatok	10 (3,1)	0 (0,0)
		Nieżyt nosa	7 (2,2)	0 (0,0)
	Zapalenie mieszków włosowych	4 (1,2)	0 (0,0)	
Niezbyt często	Zapalenie krtani	1 (0,3)	0 (0,0)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia	46 (14,3)	30 (9,3)
		Małopłytkowość**	97 (30,2)	56 (17,4)
		Niedokrwistość	132 (41,1)	48 (15)
	Często	Leukopenia**	29 (9,0)	10 (3,1)
		Limfopenia	25 (7,8)	16 (5,0)
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Reakcje nadwrażliwości i (lub) nadwrażliwość na lek	24 (7,5)	1 (0,3)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hiperglikemia	63 (19,6)	31 (9,7)
		Hipercholesterolemia	60 (18,79)	1 (0,3)
		Hipertriglicerydemia	56 (17,4)	8 (2,5)
		Zmniejszony apetyt	107 (33,3)	9 (2,8)
		Hipokaliemia	44 (13,7)	13 (4,0)

Tabela 1: Działania niepożądane w badaniach klinicznych RCC (badanie 3066K1-304) oraz MCL (badanie 3066K1-305)				
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane	Wszystkich stopni n (%)	Stopnia 3. i 4. n (%)
	Często	Cukrzyca	10 (3,1)	2 (0,6)
		Odwodnienie	17 (5,3)	8 (2,5)
		Hipokalcemia	21 (6,5)	5 (1,6)
		Hipofosfatemia	26 (8,1)	14 (4,4)
		Hiperlipidemia	4 (1,2)	0 (0,0)
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Bezsenna	45 (14,0)	1 (0,3)
	Często	Depresja	16 (5,0)	0 (0,0)
		Niepokój	28 (8,7)	0 (0,0)
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zaburzenia smaku	55 (17,1)	0 (0,0)
		Ból głowy	55 (17,1)	2 (0,6)
	Często	Zawroty głowy	30 (9,3)	1 (0,3)
		Parestezja	21 (6,5)	1 (0,3)
		Senność	8 (2,5)	1 (0,3)
		Brak smaku	6 (1,9)	0 (0,0)
	Niezbyt często	Krwotok wewnątrzczaszkowy	1 (0,3)	1 (0,3)
Zaburzenia oka	Często	Zapalenie spojówki (w tym zapalenie spojówki, zaburzenia łzawienia)	16 (6,0)	1 (0,3)
	Niezbyt często	Krwotok oczny***	3 (0,9)	0 (0,0)
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Wysięk osierdziowy	3 (0,9)	1 (0,3)
Zaburzenia naczyniowe	Często	Żyłna choroba zatorowo-zakrzepowa (w tym zakrzepica żył głębokich, zakrzepica żył)	7 (2,2)	4 (1,2)
		Zakrzepowe zapalenie żył	4 (1,2)	0 (0,0)
		Nadciśnienie tętnicze	20 (6,2)	3 (0,9)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Duszność ^a	79 (24,6)	27 (8,4)
		Krwawienia z nosa**	69 (21,5)	1 (0,3)
		Kaszel	93 (29)	3 (0,9)
	Często	Śródmiąższowe zapalenie płuc ^{a,****}	16 (5,0)	6 (1,9)
		Wysięk opłucnowy ^{a,b}	19 (5,9)	9 (2,8)
Niezbyt często	Zator płucny ^a	2 (0,6)	1 (0,3)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności	109 (34,0)	5 (1,6)
		Biegunka	109 (34,0)	16 (5,0)
		Zapalenie jamy ustnej	67 (20,9)	3 (0,9)
		Wymioty	57 (17,8)	4 (1,2)
		Zaparcie	56 (17,4)	0 (0,0)
		Ból brzucha	56 (17,4)	10 (3,1)
	Często	Krwotok z układu pokarmowego (w tym z odbytu, z odbytnicy, z hemoroidów, z warg i z jamy ustnej, krwawienie z dziąseł)	16 (5,0)	4 (1,2)
		Zapalenie żołądka**	7 (2,1)	2 (0,6)
		Dysfagia	13 (4,0)	0 (0,0)
		Wzdęcie brzucha	14 (4,4)	1 (0,3)
		Aftowe zapalenie jamy ustnej	15 (4,7)	1 (0,3)
		Ból w jamie ustnej	9 (2,8)	1 (0,3)
		Zapalenie dziąseł	6 (1,9)	0 (0,0)
		Niezbyt często	Perforacja jelit ^a i (lub) dwunastnicy	2 (0,6)

Tabela 1: Działania niepożądane w badaniach klinicznych RCC (badanie 3066K1-304) oraz MCL (badanie 3066K1-305)				
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane	Wszystkich stopni n (%)	Stopnia 3. i 4. n (%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka (w tym wysypka, wysypka ze świądem, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka uogólniona, wysypka krostkowa, wysypka grudkowa)	138 (43,0)	16 (5,0)
		Świąd (w tym świąd uogólniony)	69 (21,5)	4 (1,2)
		Suchość skóry	32 (10,0)	1 (0,3)
	Często	Zapalenie skóry	6 (1,9)	0 (0,0)
		Złuszczająca się wysypka	5 (1,6)	0 (0,0)
		Trądzik	15 (4,7)	0 (0,0)
		Zaburzenia paznokci	26 (8,1)	0 (0,0)
		Siniaki***	5 (1,6)	0 (0,0)
Wybroczyny***	4 (1,2)	0 (0,0)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów	50 (15,6)	2 (0,6)
		Ból pleców	53 (16,5)	8 (2,5)
	Często	Ból mięśni	19 (5,9)	0 (0,0)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Niewydolność nerek ^a	5 (1,6)	0 (0,0)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie	133 (41,4)	31 (9,7)
		Obrzęk (w tym obrzęk uogólniony, obrzęk twarzy, obrzęk obwodowy, obrzęk moszny, obrzęk narządów płciowych)	122 (38,0)	11 (3,4)
		Astenia ^a	67 (20,9)	16 (5,0)
		Zapalenie śluzówki	66 (20,6)	7 (2,2)
		Gorączka	91 (28,3)	5 (1,6)
		Ból	36 (11,2)	7 (2,2)
		Dreszcze	32 (10,0)	1 (0,3)
	Ból w klatce piersiowej	32 (10,0)	1 (0,3)	
Niezbyt często	Zaburzenia gojenia ran	2 (0,6)	0 (0,0)	
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	35 (10,9)	4 (1,2)
	Często	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej	27 (8,4)	5 (1,6)
		Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	17 (5,3)	2 (0,6)

a: jeden przypadek zakończony zgonem

b: jeden zakończony zgonem przypadek wysięku opłucnowego wystąpił w ramieniu badania MCL, w którym zastosowano małą dawkę (175/25 mg)

* większość działań niepożądanych stopnia 3. lub wyżej wg NCI-CTC obserwowane w badaniach klinicznych temsyrolimusu u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą

** większość działań niepożądanych wszystkich stopni wg NCI-CTC obserwowane w badaniach klinicznych temsyrolimusu u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą

*** wszystkie działania niepożądane stopnia 1. lub 2. wg NCI-CTC obserwowane w badaniach klinicznych temsyrolimusu u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą

**** śródmiąższowe zapalenie płuc zostało zdefiniowane jako grupa następujących chorób:

śródmiąższowe zapalenie płuc (n = 6), zapalenie płuc^a (n = 7), zapalenie pęcherzyków płucnych (n = 1), alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (n = 1), zwłóknienie płuc (n = 1) i kwasochłonne zapalenie płuc (n = 0).

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu są wymienione poniżej (Tabela 2), według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, zgodnie z następującymi kategoriami:

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Tabela 2: Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu		
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Rzadko	Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Reakcje typu obrzęk naczyńworuchowy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Częstość nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Częstość nieznana	Rabdomioliza

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu

U niektórych pacjentów przyjmujących jednocześnie temsyrolimus i inhibitory ACE obserwowano występowanie reakcji typu obrzęk naczyńworuchowy.

Zgłaszano przypadki PCP, niektóre ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

W badaniu 1/2 fazy, 71 pacjentom (59 pacjentom w wieku od 1 do 17 lat oraz 12 pacjentom w wieku od 18 do 21 lat) podawano temsyrolimus w dawkach od 10 mg/m² pc. do 150 mg/m² pc. (patrz punkt 5.1).

Działania niepożądane zgłaszane przez największy odsetek pacjentów obejmowały zdarzenia hematologiczne (niedokrwistość, leukopenię, neutropenię i małopłytkowość), metaboliczne (hipercholesterolemię, hiperlipidemię, hiperglikemię, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy) oraz ze strony przewodu pokarmowego (zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej, nudności i wymioty).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje specyficzny sposób leczenia przedawkowania produktu Torisel. Podczas gdy produkt Torisel był w bezpieczny sposób podawany pacjentom z rakiem nerki w powtarzających się dawkach dożylnych temsyrolimusu sięgających 220 mg/m² pc., to u jednego pacjenta z chłoniakiem z komórek płaszczka dwukrotne podanie produktu Torisel w dawce 330 mg/tydzień spowodowało krwawienie z odbytnicy stopnia 3. oraz biegunkę stopnia 2.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01X E09.

Mechanizm działania

Temsirolimus jest selektywnym inhibitorem kinazy ssaków mTOR (ang. mammalian target of rapamycin). Temsirolimus wiąże wewnątrzkomórkowe białko (FKBP-12), zaś powstały w ten sposób kompleks wiąże i hamuje aktywność kinazy mTOR, kontrolującej podział komórek. *In vitro*, przy wysokim stężeniu (10-20 μM) i nieobecności FKBP-12 temsirolimus może wiązać i hamować mTOR. Zaobserwowano dwufazową odpowiedź na dawkę hamowania wzrostu komórek. Wysokie stężenie powoduje całkowite zahamowanie wzrostu komórek *in vitro*, podczas gdy hamowanie za pośrednictwem kompleksu FKBP-12/temsirolimus powoduje ograniczenie rozrostu komórek o ok. 50%. Hamowanie aktywności mTOR powoduje zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych w fazie G1 przy stężeniu nanomolarnym oraz zatrzymanie wzrostu przy stężeniu mikromolarnym, wynikające z selektywnego przerwania procesu translacji białek regulujących cykl komórkowy, takich jak cykliny typu D, c-myc i dekarboksylaza ornitynowa. Zahamowanie aktywności mTOR blokuje jej zdolność fosforylowania, a przez to kontrolowania aktywności czynników translacji białek (4E-BP1 i S6K, oba poniżej mTOR w kaskadzie P13 kinazy/AKT), które kontrolują podział komórek.

Oprócz regulowania cyklu komórkowego białek, kinaza mTOR może regulować translację czynników indukowanych hipoksją HIF-1 i HIF-2 alfa. Są to czynniki transkrypcyjne regulujące zdolność nowotworów do adaptacji do mikrośrodowisk hipoksyjnych oraz produkcji czynnika odpowiedzialnego za angiogenezę – naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF). Przeciwnowotworowe działanie temsirolimusu może w części wynikać również z jego zdolności obniżania poziomów HIF i VEGF w nowotworze lub jego mikrośrodowisku, co hamuje rozwój naczyń krwionośnych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak nerkowokomórkowy

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Torisel w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego badano w dwóch następujących randomizowanych badaniach klinicznych:

Badanie kliniczne RCC 1

Badanie kliniczne RCC 1 było wieloośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby o 3 ramionach leczenia, randomizowanym badaniem 3 fazy z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z trzema lub więcej spośród sześciu wybranych z góry prognostycznych czynników ryzyka (upłynięcie mniej niż 1 roku od wstępnej diagnozy raka nerkowokomórkowego do randomizacji, wynik sprawności w skali Karnofsky'ego 60 lub 70, hemoglobina poniżej dolnej granicy normy, skorygowane stężenie wapnia powyżej 10 mg/dl, dehydrogenaza mleczanowa >1,5 raza górnej granicy normy, więcej niż 1 organ objęty przerzutami). Głównym punktem końcowym badania był całkowity czas przeżycia (OS). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas przeżycia wolny od progresji (PFS), odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), odsetek korzyści klinicznych, czas do niepowodzenia leczenia (TTF) oraz skorygowany pomiar czasu przeżycia uwzględniający jakość życia. Pacjenci zostali poddani stratyfikacji w oparciu o status uprzedniej nefrektomii w 3 regionach geograficznych i w losowy sposób przypisani (w stosunku 1:1:1) do grup otrzymujących interferon alfa (IFN- α) w monoterapii (n = 207), temsirolimus w monoterapii (25 mg tygodniowo; n = 209), lub skojarzenie IFN- α i temsirolimusu (n = 210).

W badaniu klinicznym RCC 1 stosowanie temsyrolimusu 25 mg wiązało się z istotną statystycznie przewagą nad IFN- α w zakresie głównego punktu końcowego – całkowitego czasu przeżycia przy drugiej analizie okresowej (n = 446 zdarzeń, p = 0,0078). Ramię przyjmujące temsyrolimus wykazywało 49-procentowy wzrost mediany czasu przeżycia w porównaniu z ramieniem przyjmującym IFN- α . Stosowanie temsyrolimusu wiązało się również ze statystycznie istotną przewagą nad IFN- α pod względem drugorzędowych punktów końcowych – czasu przeżycia wolnego od progresji, czasu do niepowodzenia leczenia i odsetka korzyści klinicznych.

Jednoczesne stosowanie temsyrolimusu w dawce 15 mg i IFN- α nie spowodowało istotnego wzrostu całkowitego czasu przeżycia w porównaniu z monoterapią IFN- α , zarówno we wcześniej zdefiniowanej analizie okresowej (mediana 8,4 miesiąca w porównaniu z 7,3 miesiąca, współczynnik ryzyka = 0,96, p = 0,6965), jak i analizie końcowej (mediana 8,4 miesiąca w porównaniu z 7,3 miesiąca, współczynnik ryzyka = 0,93, p = 0,4902). Leczenie skojarzeniem temsyrolimusu i IFN- α prowadziło do statystycznie istotnego wzrostu częstości przypadków występowania niektórych zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i 4. (zmniejszenie masy ciała, niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość i zapalenie błon śluzowych) w porównaniu ze zdarzeniami obserwowanymi w ramionach stosujących monoterapię IFN- α lub temsyrolimus.

Podsumowanie wyników badań skuteczności temsyrolimusu w badaniu klinicznym RCC 1

Parametr	temsyrolimus n = 209	IFN- α n = 207	Wartość p ^a	Współczynnik ryzyka (95% CI) ^b
Wcześniej zdefiniowana analiza okresowa				
Mediana całkowitego czasu przeżycia, miesiące (95% CI)	10,9 (8,6; 12,7)	7,3 (6,1; 8,8)	0,0078	0,73 (0,58; 0,92)
Analiza końcowa				
Mediana całkowitego czasu przeżycia, miesiące (95% CI)	10,9 (8,6; 12,7)	7,3 (6,1; 8,8)	0,0252	0,78 (0,63; 0,97)
Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w niezależnej ocenie, miesiące (95% CI)	5,6 (3,9; 7,2)	3,2 (2,2; 4,0)	0,0042	0,74 (0,60; 0,91)
Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w ocenie badacza, miesiące (95% CI)	3,8 (3,6; 5,2)	1,9 (1,9; 2,2)	0,0028	0,74 (0,60; 0,90)
Całkowity odsetek odpowiedzi w niezależnej ocenie % (95% CI)	9,1 (5,2; 13,0)	5,3 (2,3; 8,4)	0,1361 ^c	NA

CI = przedział ufności; NA = nie dotyczy.

^a W oparciu o test log-rang stratyfikowany na podstawie wcześniejszych nefrektomii i regionu.

^b W oparciu o proporcjonalny model ryzyka Coxa, stratyfikowany na podstawie wcześniejszych nefrektomii i regionu.

^c W oparciu o test Cochran-Mantel-Hansela stratyfikowany na podstawie wcześniejszych nefrektomii i regionu.

W badaniu klinicznym RCC 1, 31% pacjentów leczonych temsyrolimusem miało 65 lub więcej lat. Wśród pacjentów w wieku poniżej 65 lat mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 12 miesięcy (95% CI 9,9, 14,2) przy współczynniku ryzyka 0,67 (95% CI 0,52, 0,87) w porównaniu z grupą leczoną IFN- α . Wśród pacjentów w wieku 65 i więcej lat mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 8,6 miesięcy (95% CI 6,4, 11,5) przy współczynniku ryzyka 1,15 (95% CI 0,78, 1,68) w porównaniu z grupą leczoną IFN- α .

Badanie kliniczne RCC 2

Badanie kliniczne RCC 2 było wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem ambulatoryjnym, oceniającym skuteczność, bezpieczeństwo i farmakokinetykę trzech poziomów dawek temsyrolimusu podawanego uprzednio leczonym pacjentom z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Zasadniczym punktem końcowym w ocenie skuteczności był odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR); ocenie poddano również całkowity czas przeżycia (OS). Stu jedenastu (111) pacjentów przypisano losowo w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących dożylnie temsyrolimus w dawce 25 mg, 75 mg lub 250 mg raz w tygodniu. W ramieniu przyjmującym dawkę 25 mg (n = 36) wszyscy pacjenci mieli przerzuty; 4 (11%) nie było poddanych wcześniejszej chemio- lub radioterapii; 17 (47%) było uprzednio leczonych z zastosowaniem jednej metody, a 15 (42%) było uprzednio leczonych w związku z rakiem nerkowokomórkowym dwiema lub większą liczbą metod. Dwudziestu siedmiu (27) pacjentów (75%) było po nefrektomii. Dwudziestu czterech (24) pacjentów (67%) charakteryzowało się wynikiem sprawnościowym (PS) w skali Eastern Cooperative Oncology Group - ECOG = 1, a 12 pacjentów (33%) wynikiem = 0.

W grupie pacjentów leczonych dawką 25 mg temsyrolimusu raz w tygodniu całkowity czas przeżycia wyniósł 13,8 miesiąca (95% CI: 9,0, 18,7); odsetek odpowiedzi obiektywnych wyniósł 5,6% (95% CI: 0,7, 18,7%).

Chłoniak z komórek płaszczka

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność temsyrolimusu podawanego dożylnie w leczeniu nawracającego i (lub) opornego chłoniaka z komórek płaszczka zostały zbadane w opisanym poniżej badaniu klinicznym fazy 3.

Badanie kliniczne MCL

Badanie kliniczne MCL było kontrolowanym, randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem ambulatoryjnym, mającym na celu porównanie 2 różnych schematów dawkowania temsyrolimusu z wyborem terapii dokonany przez badacza (INV CHOICE), u pacjentów z nawracającym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka. W badaniu uczestniczyli pacjenci z nawracającym i (lub) opornym chłoniakiem z komórek płaszczka (który został potwierdzony histologicznie, immunofenotypowo i analizą cykliny D1), którzy przeszli uprzednio od 2 do 7 terapii, w tym antracykliną i substancjami alkilującymi i rytuksymabem (i może obejmować przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych). Pacjenci zostali przypisani losowo w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących: temsyrolimus dożylnie w dawce 175 mg (3 kolejne dawki tygodniowe), następnie 75 mg tygodniowo (n = 54); temsyrolimus dożylnie 175 mg (3 kolejne dawki tygodniowe), następnie 25 mg tygodniowo (n = 54); lub leczenie pojedynczą substancją wybraną przez badacza (jak określono w protokole; n = 54). Terapie, które mogły być wybrane przez badacza obejmowały: gemcytabinę (dożylnie: 22 [41,5%]), fludarabinę (dożylnie: 12 [22,6%] lub doustnie: 2 [3,8%]), chlorambucyl (doustnie: 3 [5,7%]), kladrybinę (dożylnie: 3 [5,7%]), etopozyd (dożylnie: 3 [5,7%]), cyklofosfamid (doustnie: 2 [3,8%]), talidomid (doustnie: 2 [3,8%]), winblastynę (dożylnie: 2 [3,8%]), alemtuzumab (dożylnie: 1 [1,9%]) oraz lenalidomid (doustnie: 1 [1,9%]). Głównym punktem końcowym w ocenie skuteczności był PFS, oceniany przez niezależne badania radiologiczne oraz onkologiczne. Dodatkowe punkty końcowe to OS oraz ORR.

Wyniki badania klinicznego MCL zostały podsumowane w poniższej tabeli. U pacjentów z nawracającym i (lub) opornym chłoniakiem z komórek płaszczka temsyrolimus 175/75 (dawka tygodniowa temsyrolimusu 175 mg przez 3 tygodnie, a następnie 75 mg tygodniowo) doprowadził do poprawy PFS w porównaniu z terapią wybraną przez badacza, co było statystycznie istotne (współczynnik ryzyka = 0,44; wartość p = 0,0009). Mediana PFS w grupie pacjentów, którym podawano temsyrolimus w dawce 175/75 mg (4,8 miesiący) była wydłużona o 2,9 miesiący w stosunku do grupy, u której zastosowano terapię wybraną przez badacza (1,9 miesiący). OS był podobny.

Temsyrolimus również wykazał istotną statystycznie przewagę nad terapią wybraną przez badacza w ocenie drugorzędowego punktu końcowego ORR. Ocena PFS i ORR została opracowana na podstawie

zaślepionej, niezależnej oceny radiologicznej odpowiedzi na leczenie, przy użyciu Międzynarodowych Kryteriów oceniających odpowiedź na leczenie.

Podsumowanie wyników badań skuteczności temsyrolimusu w badaniu klinicznym MCL

Parametr	Temsyrolimus koncentrat do wstrzykiwań 175/75 mg n = 54	Terapia wybrana przez badacza (INV CHOICE) n=54	Wartość p	Współczynnik ryzyka (97,5% CI) ^a
Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby ^b Miesiące (97,5% CI)	4,8 (3,1, 8,1)	1,9 (1,6, 2,5)	0,0009 ^c	0,44 (0,25, 0,78)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi ^b % (95% CI)	22,2 (11,1, 33,3)	1,9 (0,0, 5,4)	0,0019 ^d	NA
Całkowity czas przeżycia Miesiące (95% CI)	12,8 (8,6, 22,3)	10,3 (5,8, 15,8)	0,2970 ^c	0,78 (0,49, 1,24)
Odsetek rocznego czasu przeżycia % (97,5% CI)	0,47 (0,31, 0,61)	0,46 (0,30, 0,60)		

^a W porównaniu z INV CHOICE, w oparciu o proporcjonalny model ryzyka Coxa.

^b Ocena choroby jest oparta na radiografii przeprowadzonej przez niezależnych radiologów oraz analizę danych klinicznych przez niezależnych onkologów.

^c W porównaniu z INV CHOICE, w oparciu o test log-rank.

^d W porównaniu z INV CHOICE, w oparciu jedynie o dokładny test Fishera.

Skróty: CI = przedział ufności; NA = nie dotyczy.

W przypadku stosowania temsyrolimusu w dawce 175 mg (3 kolejne dawki tygodniowe), a następnie 25 mg tygodniowo nie stwierdzono znaczącego wzrostu PFS w porównaniu z terapią wybraną przez badacza (mediana 3,4 w porównaniu z 1,9 miesiąca, współczynnik ryzyka = 0,65, CI = 0,39, 1,10, p = 0,0618).

W badaniu klinicznym MCL nie stwierdzono różnicy w skuteczności między pacjentami ze względu na ich wiek, płeć, kolor skóry, obszar geograficzny lub podstawowe parametry chorobowe.

Dzieci i młodzież

W badaniu 1/2 fazy oceniającym bezpieczeństwo oraz metodą eksploracyjną skuteczność, 71 pacjentom (59 pacjentom w wieku od 1 do 17 lat oraz 12 pacjentom w wieku od 18 do 21 lat) podawano temsyrolimus w 60-minutowym wlewie dożylnym, raz w tygodniu, w cyklach trwających trzy tygodnie. W części 1 badania, 14 pacjentów w wieku od 1 do 17 lat z nawrotowymi/opornymi na leczenie zaawansowanymi nowotworami litymi otrzymywało temsyrolimus w dawkach od 10 mg/m² pc. do 150 mg/m² pc. W części 2. badania, 45 pacjentów w wieku od 1 do 17 lat z nawrotowym mięsakiem prątkowanokomórkowym, nerwiakiem zarodkowym (neuroblastoma) lub glejakiem o wysokim stopniu złośliwości otrzymywało temsyrolimus w tygodniowej dawce 75 mg/m² pc. Zdarzenia niepożądane były zasadniczo podobne do tych obserwowanych u osób dorosłych (patrz punkt 4.8).

Stwierdzono, że temsyrolimus był nieskuteczny u dzieci z nerwiakiem zarodkowym (neuroblastoma), mięsakiem prątkowanokomórkowym i glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (n = 52). U pacjentów z nerwiakiem zarodkowym (neuroblastoma) wskaźnik obiektywnych odpowiedzi wynosił 5,3% (95% CI: 0,1%, 26,0%). Po 12 tygodniach leczenia nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie u pacjentów z mięsakiem prątkowanokomórkowym ani glejakiem o wysokim stopniu złośliwości.

Żadna z tych 3 kohort nie spełniła kryterium przejścia do drugiego etapu badań według 2-etapowego projektu Simona.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badania produktu leczniczego Torisel we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z MCL (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wehłanianie

Po podaniu pojedynczej dożyłnej dawki 25 mg temsyrolimusu pacjentom z nowotworem średnie C_{max} we krwi pełnej wynosiło 585 ng/ml (współczynnik wariancji, [CV] = 14%), zaś średnie AUC we krwi wynosiło 1627 ng×h/ml (CV = 26%). W przypadku pacjentów otrzymujących dawkę 175 mg tygodniowo przez 3 tygodnie, a następnie 75 mg tygodniowo, szacowana wartość C_{max} we krwi pełnej na zakończenie infuzji wyniosła 2457 ng/ml podczas tygodnia 1., a następnie 2574 ng/ml w tygodniu 3.

Dystrybucja

Temsyrolimus charakteryzował się wielowykładniczym spadkiem stężenia we krwi pełnej, zaś dystrybucja związana jest z preferencyjnym wiązaniem białka FKBP-12 w komórkach krwi. Średnia stała dysocjacji wiązania (K_d) ± odchylenie standardowe (SD) wynosiła $5,1 \pm 3,0$ ng/ml i opisuje stężenie, w którym zajęte było 50% miejsc wiążących w komórkach krwi. Dystrybucja temsyrolimusu jest zależna od dawki ze średnim maksymalnym specyficznym wiązaniem w komórkach krwi na poziomie 1,4 mg (10. i 90. percentyl odpowiednio 0,47 i 2,5 mg). Po podaniu pojedynczej dawki dożyłnej 25 mg temsyrolimusu średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym we krwi pełnej pacjentów z nowotworem wynosiła 172 litry.

Metabolizm

Głównym metabolitem po podaniu dożylnym u ludzi jest syrolimus, mający równie silne działanie co temsyrolimus. W badaniach metabolizmu temsyrolimusu *in vitro* obserwowano powstawanie syrolimusu, seco-temsyrolimusu i seco-syrolimusu; dodatkowymi drogami metabolizmu były hydroksylowanie, redukcja i demetylowanie. Po podaniu pojedynczej dożyłnej dawki 25 mg pacjentom z nowotworem, AUC syrolimusu było 2,7 razy większe od AUC temsyrolimusu, głównie z powodu dłuższego okresu półtrwania syrolimusu.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki dożyłnej 25 mg temsyrolimusu, średni klirens temsyrolimusu (\pm SD) we krwi pełnej wynosił $11,4 \pm 2,4$ l/h. Średnie okresy półtrwania dla temsyrolimusu i syrolimusu wynosiły odpowiednio 17,7 godziny i 73,3 godziny. Po podaniu temsyrolimusu [14 C], wydalanie obserwowano głównie z kałem (78%), zaś wydalanie nerkowe substancji czynnej i metabolitów stanowiło 4,6% podanej dawki. W próbkach kału nie wykryto koniugatów siarczanów i glukuronianów co sugeruje, że sulfuryzacja i glukuronidacja nie są głównymi szlakami metabolicznymi uczestniczącymi w wydalaniu temsyrolimusu. Dlatego nie należy oczekiwać wpływu inhibitorów tych szlaków metabolicznych na wydalanie temsyrolimusu.

W modelu porównawczym oceniającym wielkość klirensu po podaniu temsyrolimusu w dawce 175 mg przez 3 tygodnie, a następnie dawki 75 mg przez 3 tygodnie wykazano, że minimalne stężenia (ang. trough concentrations) metabolitów temsyrolimusu i syrolimusu wynoszą odpowiednio 1,2 ng/ml i 10,7 ng/ml dla pacjentów z MCL i dla pacjentów zdrowych.

Wykazano, że temsyrolimus i syrolimus *in vitro* są substratami P-gp.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Hamowanie izoform CYP

W badaniach *in vitro* na mikrosomach wątroby ludzkiej, temsyrolimus hamował aktywność katalityczną CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C9 i CYP2C8, odpowiednio, o wartości K_i : 3,1, 1,5, 14 i 27 μM .

Wartości IC_{50} hamowania CYP2B6 i CYP2E1 przez temsyrolimus wynosiły odpowiednio 48 i 100 μM . W oparciu o wartości średniego stężenia C_{max} temsyrolimusu 2,6 μM we krwi pełnej u pacjentów z MCL otrzymujących dawkę 175 mg, możliwe jest wystąpienie interakcji z podawanymi równocześnie produktami leczniczymi będącymi substratami CYP3A4/5 u pacjentów leczonych temsyrolimusem w dawce 175 mg (patrz punkt 4.5). Modelowanie farmakokinetyczne uwarunkowane fizjologicznie wskazuje, że po 4 tygodniach leczenia temsyrolimusem, AUC midazolamu może wzrosnąć 3 lub 4 krotnie, a C_{max} około 1,5 krotnie, jeżeli midazolam jest przyjmowany w ciągu kilku godzin po rozpoczęciu infuzji temsyrolimusu. Jednakże jest mało prawdopodobne, aby po podaniu dożylnym temsyrolimusu osiągnięte stężenia we krwi pełnej powodowały hamowanie klirensu metabolicznego podawanych równocześnie produktów leczniczych będących substratami CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 lub CYP2E1.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas stosowania temsyrolimusu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Metabolizm temsyrolimusu zachodzi głównie w wątrobie.

Farmakokinetykę temsyrolimusu i syrolimusu badano w otwartym badaniu klinicznym z eskalacją dawek, w którym wzięło udział 110 pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym i prawidłową lub zaburzoną czynnością wątroby. U 7 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (ODWG, grupa D), otrzymujących 10 mg temsyrolimusu, średnia wartość AUC dla temsyrolimusu była około 1,7 razy wyższa niż u 7 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (ODWG, grupa B). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się redukcję dawki do 10 mg temsyrolimusu, w celu uzyskania takiego stopnia narażenia na działanie temsyrolimusu i syrolimusu (średnia wartość AUC_{sum} około 6510 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$; $n=7$), jak w przypadku dawki 25 mg (średnia wartość AUC_{sum} około 6580 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$; $n=6$) u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

AUC_{sum} temsyrolimusu i syrolimusu na dzień 8 u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby otrzymujących 25 mg temsyrolimusu był podobny do obserwowanego u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby otrzymujących 75 mg temsyrolimusu (średnia wartość AUC_{sum} : około 9770 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$; $n=13$ w przypadku łagodnych zaburzeń wątroby; około 12380 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$; $n=6$ w przypadku umiarkowanych zaburzeń wątroby; około 10580 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$; $n=4$ w przypadku prawidłowej czynności wątroby).

Płeć, masa ciała, rasa, wiek

Farmakokinetyka temsyrolimusu i syrolimusu nie ulega istotnym zmianom w zależności od płci. Nie zaobserwowano widocznych różnic w narażeniu na działanie produktu przy porównaniu danych dla rasy białej z danymi dla rasy żółtej lub czarnej.

W odniesieniu do analizy danych farmakokinetycznych w populacji, zwiększenie masy ciała (pomiędzy 38,6 a 158,9 kg) było związane z dwukrotnym zwiększeniem minimalnego stężenia syrolimusu we krwi pełnej.

Dane farmakokinetyczne dla temsyrolimusu i syrolimusu są dostępne dla pacjentów w wieku do 79 lat. Wiek nie wydaje się w istotny sposób zmieniać farmakokinetyki temsyrolimusu i syrolimusu.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży klirens temsyrolimusu był niższy, a ekspozycja (AUC) była wyższa niż u dorosłych. Natomiast ekspozycja na syrolimus u dzieci i młodzieży była proporcjonalnie zmniejszona tak, że ekspozycja netto, mierzona za pomocą sumy AUC temsyrolimusu i syrolimusu (AUC_{sum}) była porównywalna z AUC_{sum} u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które stwierdzono u zwierząt przy narażeniu podobnym lub nawet niższym niż narażenia w badaniach klinicznych, i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej były następujące: wakuolizacja komórek wysp trzustkowych Langerhansa (szczur), degeneracja kanalików w jądrach (mysz, szczur oraz małpa), atrofia komórek limfoidalnych (mysz, szczur oraz małpa), mieszanokomórkowe zapalenia okrężnicy i (lub) kątnicy (małpa) oraz fosfolipidoza płucna (szczur).

U małp obserwowano biegunkę z mieszanokomórkowym zapaleniem okrężnicy i (lub) kątnicy, która związana była z odpowiedzią zapalną i mogła wynikać z zaburzeń normalnej flory jelitowej.

U myszy, szczurów i małp obserwowano ogólne odpowiedzi zapalne, których oznaką były podwyższone poziomy fibrynogenu i neutrofilów i (lub) zmiany w białkach surowicy, chociaż w niektórych przypadkach omawiane kliniczne zmiany patologiczne przypisywano stanom zapalnym skóry lub jelit, zgodnie z wyjaśnieniem powyżej. W przypadku niektórych zwierząt brak było specyficznych obserwacji klinicznych lub zmian histologicznych sugerujących stan zapalny.

Temsyrolimus nie był genotoksyczny w zestawie testów *in vitro* (test mutacji powrotnych u bakterii *Salmonella typhimurium* i *Escherichia coli*, test prostych mutacji w mysich komórkach chłoniakowych, oraz aberracje chromosomowe w komórkach CHO) i testach *in vivo* (test mikrojąderkowy u myszy).

Nie prowadzono badań rakotwórczości temsyrolimusu, jednakże syrolimus – główny metabolit temsyrolimusu u ludzi – był rakotwórczy u myszy i szczurów. W przeprowadzonych badaniach rakotwórczości zgłaszano wystąpienie następujących zdarzeń u myszy i (lub) szczurów: białaczka granulocytowa, chłoniak, gruczolak i rak wątrobowokomórkowy oraz gruczolak jądra.

U myszy, szczurów i małp obserwowano zmniejszenie masy jąder i (lub) zmiany histologiczne (np. atrofia kanalików i zmiany olbrzymiokomórkowe kanalików). U szczurów zmianom tym towarzyszyło zmniejszenie masy pomocniczych narządów płciowych (najądrzy, stercza, pęcherzyków nasiennych). Badania na zwierzętach dotyczące toksyczności reprodukcyjnej wykazały obniżenie płodności i częściowo odwracalne zmiany w liczbie plemników samców szczurów. Ekspozycja u zwierząt była niższa niż u ludzi przyjmujących klinicznie odpowiednie dawki temsyrolimusu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Koncentrat

Etanol bezwodny

all-*rac*- α -Tokoferol (E 307)

Glikol propylenowy

Kwas cytrynowy bezwodny (E 330)

Rozcieńczalnik

Polisorbat 80 (E 433)

Makrogol 400

Etanol bezwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Produktu Torisel 30 mg koncentrat nie wolno dodawać bezpośrednio do wodnych roztworów do infuzji. Bezpośrednie dodanie produktu Torisel 30 mg koncentrat do roztworu wodnego spowoduje wytrącenie produktu leczniczego.

Torisel 30 mg koncentrat należy zawsze przed dodaniem do roztworów do infuzji rozcieńczyć przy użyciu 1,8 ml dostarczonego rozcieńczalnika. Mieszaninę koncentrat-rozcieńczalnik można podawać jedynie w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań.

Rozcieńczony roztwór produktu Torisel zawiera polisorbat 80, który posiada stwierdzone właściwości zwiększające stopień ekstrakcji ftalanu di-(2-etyloheksyloвого) (DEHP) z polichlorku winylu (PCW). Należy mieć na uwadze tę niezgodność podczas przygotowywania i podawania produktu Torisel. Ważne jest ściśle stosowanie się do zaleceń przedstawionych w punktach 4.2 i 6.6.

Do podawania produktów zawierających polisorbat 80 nie wolno stosować worków i wyrobów medycznych wykonanych z PCW, ponieważ polisorbat 80 wymywa DEHP z PCW.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiołka

3 lata

Po pierwszym rozcieńczeniu produktu Torisel 30 mg koncentratu w 1,8 ml pobranego rozcieńczalnika 24 godziny w temperaturze poniżej 25°C i chroniony przed światłem.

Po dalszym rozcieńczeniu mieszaniny koncentrat-rozcieńczalnik 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań

6 godzin w temperaturze poniżej 25°C i chroniony przed światłem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C) (koncentrat i rozcieńczalnik).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Torisel 30 mg koncentrat

Fiolka z przezroczystego szkła (szkło typu 1) z korkiem z gumy butylowej i plastikowym zabezpieczeniem typu flip-top zabezpieczonym aluminiową otoczką zawierająca 1,2 ml koncentratu.

Rozcieńczalnik

Fiolka z przezroczystego szkła (szkło typu 1) z korkiem z gumy butylowej i plastikowym zabezpieczeniem typu flip-top zabezpieczonym aluminiową otoczką zawierająca 2,2 ml rozcieńczalnika.

Wielkość opakowania: 1 fiołka koncentratu i 1 fiołka rozcieńczalnika.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Podczas przygotowywania produktu do zastosowania i podawania przygotowanych mieszanin należy chronić produkt Torisel przed nadmiernym światłem pokojowym i słonecznym.

Po rozcieńczeniu produkt Torisel zawiera polisorbat 80, który zwiększa stopień ekstrakcji ftalanu di-(2-etyloheksylowego) (DEHP) z polichlorku winylu (PCW).

Dlatego do przygotowywania, przechowywania i podawania roztworów do wlewów produktu Torisel nie wolno stosować worków i przyrządów medycznych wykonanych z PCW.

Worki i (lub) pojemniki mogące mieć kontakt z produktem Torisel muszą być wykonane ze szkła, poliolefiny lub polietylenu.

Koncentrat Torisel oraz rozcieńczalnik należy przed podaniem ocenić wzrokowo, czy nie zawiera ewentualnych cząstek stałych i odbarwień.

Nie stosować w przypadku obecności cząstek stałych lub odbarwień. Należy użyć nową fiolkę.

Rozcieńczanie

Torisel 30 mg koncentrat należy rozcieńczyć w dołączonym rozcieńczalniku przed podaniem we wlewie chlorku sodu.

Uwaga: w przypadku chłoniaka z komórek płaszcza, dla każdej dawki powyżej 25 mg będzie potrzebne kilka fiolek. Zawartość każdej fiołki produktu Torisel musi być rozcieńczona zgodnie z poniższymi zaleceniami. Wymagana ilość mieszaniny koncentrat-rozcieńczalnik z każdej fiołki musi zostać połączona w jednej strzykawce w celu szybkiego wstrzyknięcia do 250 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (patrz punkt 4.2).

Mieszaninę koncentrat-rozcieńczalnik należy ocenić wzrokowo, czy nie zawiera ewentualnych cząstek stałych i odbarwień.

Nie stosować w przypadku obecności cząstek stałych lub odbarwień.

Przygotowanie roztworu należy przeprowadzić w warunkach aseptycznych, wg poniższego dwuetapowego procesu, zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z produktami cytotoksycznymi/cytostatycznymi:

ETAP 1: ROZCIEŃCZANIE PRODUKTU TORISEL 30 mg KONCENTRAT W DOŁĄCZONYM ROZCIEŃCZALNIKU

- Pobrać 1,8 ml dołączonego rozcieńczalnika.
- Wstrzyknąć 1,8 ml rozcieńczalnika do fiołki z produktem Torisel 30 mg koncentrat.
- Wymieszać dobrze rozcieńczalnik i koncentrat poprzez obrócenie fiołki do góry dnem. Należy pozwolić na upłynięcie czasu koniecznego do zaniku pęcherzyków powietrza. Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko mętny, bezbarwny lub jasnożółty, lub żółty, zasadniczo wolny od widocznych cząstek stałych.

Jedna fiołka koncentratu Torisel zawiera 30 mg temsyrolimusu: po zmieszaniu 1,2 ml koncentratu z 1,8 ml pobranego rozcieńczalnika otrzymuje się całkowitą objętość 3,0 ml o stężeniu temsyrolimusu 10 mg/ml. Mieszanina koncentrat – rozcieńczalnik zachowuje trwałość przez okres do 24 godzin w temperaturze poniżej 25°C.

ETAP 2: PODAWANIE MIESZANINY KONCENTRAT–ROZCIEŃCZALNIK WE WLEWIE CHLORKU SODU

- Pobrać wymaganą ilość mieszaniny koncentrat-rozcieńczalnik (zawierającą temsyrolimus o stężeniu 10 mg/ml) z fiolki: np. 2,5 ml, aby uzyskać dawkę temsyrolimusu 25 mg.
- Szybko wstrzyknąć pobraną ilość do 250 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań w celu zapewnienia dobrego wymieszania.

Przygotowaną mieszaninę należy wymieszać poprzez odwrócenie worka lub butelki, unikając nadmiernego wstrząsania, które mogłoby spowodować spienienie mieszaniny.

Rozcieńczony roztwór końcowy znajdujący się w worku lub butelce należy przed podaniem ocenić wzrokowo, czy nie zawiera ewentualnych cząstek stałych i odbarwień. Przygotowaną mieszaninę produktu Torisel w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań należy chronić przed nadmiernym światłem pokojowym i słonecznym.

Podawanie

- Podawanie ostatecznie rozcieńczonego roztworu należy ukończyć w ciągu sześciu godzin od momentu, w którym produkt Torisel dodano po raz pierwszy do 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań.
- Torisel podaje się we wlewie trwającym od 30 do 60 minut raz w tygodniu. Preferowanym sposobem podawania jest zastosowanie pompy infuzyjnej w celu dokładnego dostarczenia produktu leczniczego.
- W celu uniknięcia nadmiernej utraty produktu leczniczego i zmniejszenia stopnia ekstrakcji ftalanu di-(2-etyloheksylowego) należy zastosować odpowiednie materiały do podawania produktu, które muszą być wykonane ze szkła, poliolefiny lub polietylenu. Materiały do podawania produktu powinny składać się z przewodów niezawierających DEHP ani PCW, wyposażonych w odpowiedni filtr. Aby uniknąć możliwości podania we wlewie cząstek większych niż 5 mikronów, do podawania produktu zaleca się stosowanie w linii filtra z polieterosulfonu, o wielkości porów nie większej niż 5 mikronów. Jeżeli dostępny zestaw do podawania wlewu nie zawiera filtra w linii, filtr powinien być dodany na końcu zestawu (np. filtr końcowy) zanim domieszka dostanie się do żyły pacjenta. Można używać różnych filtrów końcowych o wielkości porów od 0,2 do 5 mikronów. Nie zaleca się równoczesnego stosowania filtra w linii i filtra końcowego.
- Rozcieńczony roztwór produktu Torisel zawiera polisorbát 80, który posiada stwierdzone właściwości zwiększające stopień ekstrakcji DEHP z PCW. Fakt ten należy mieć na uwadze podczas przygotowywania i podawania produktu Torisel. Ważne jest ściśle stosowanie się do zaleceń przedstawionych w punkcie 4.2.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/424/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 listopada 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 listopada 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.02.2017

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2. dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Torisel 30 mg koncentrat i rozcieńczalnik do sporządzania roztworu do infuzji
Temsyrolimus

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka 1,2 ml koncentratu Torisel zawiera 30 mg temsyrolimusu.

Po pierwszym rozcieńczeniu 30 mg koncentratu Torisel w 1,8 ml pobranego rozcieńczalnika, stężenie temsyrolimusu wynosi 10 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Inne składniki koncentratu to: etanol bezwodny, all-*rac*- α -tokoferol (E 307), glikol propylenowy i kwas cytrynowy bezwodny (E 330).

Rozcieńczalnik zawiera: polisorbat 80 (E 433), makrogol 400 i etanol bezwodny.

Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat i rozcieńczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

Jedna fiolka zawierająca 1,2 ml koncentratu leku Torisel.

Jedna fiolka zawierająca 2,2 ml rozcieńczalnika.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do stosowania dożylnego po rozcieńczeniu.
Podanie we wlewie.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku oraz w celu zapoznania się z instrukcją dotyczącą rozcieńczania.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

Należy przeczytać ulotkę w celu zapoznania się z okresem ważności rozcieńczonego leku.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/424/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA Z KONCENTRATEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Torisel 30 mg koncentrat jałowy

Temsirolimus
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

PRZED PODANIEM ROZCIEŃCZYĆ

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1,2 ml

6. INNE

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA Z ROZCIEŃCZALNIKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozcieńczalnik leku Torisel
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Patrz: Ulotka dla Pacjenta.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2,2 ml

6. INNE

Zawiera: polisorbát 80 (E 433), makrogól 400, etanol bezwodny.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Torisel 30 mg koncentrat i rozcieńczalnik do sporządzania roztworu do infuzji Temsyrolimus

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Torisel i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Torisel
3. Jak stosować lek Torisel
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Torisel
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Torisel i w jakim celu się go stosuje

Torisel zawiera substancję czynną temsyrolimus.

Temsyrolimus jest selektywnym inhibitorem kinazy mTOR ssaków blokującej wzrost i podział komórek nowotworowych.

Torisel jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z następującymi nowotworami:

- zaawansowany rak nerek (rak nerki)
- leczony wcześniej chłoniak z komórek płaszczka, odmiana raka wywodzącego się z węzłów chłonnych.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Torisel

Kiedy nie stosować leku Torisel

- Jeśli pacjent ma uczulenie na temsyrolimus, polisorbata 80 lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli pacjent ma uczulenie na syrolimus (stosowany w celu zapobiegania odrzucenia przeszczepionych nerek), ponieważ syrolimus jest uwalniany z temsyrolimusu w organizmie.
- Jeśli u pacjenta występuje chłoniak z komórek płaszczka i problemy z wątrobą.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Torisel należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- **Jeśli pacjent ma uczulenie na leki przeciwhistaminowe lub jeśli nie może przyjmować leków przeciwhistaminowych z innych przyczyn natury medycznej.** Leki przeciwhistaminowe

są podawane, aby zapobiec wystąpieniu reakcji alergicznej na Torisel, w tym reakcji alergicznych zagrażających życiu lub rzadkich reakcji alergicznych prowadzących do zgonu. Należy porozmawiać z lekarzem o alternatywach.

- **Jeżeli u pacjenta występują lub występowały w przeszłości guzy mózgu lub rdzenia kręgowego, problemy z krwawieniami lub siniakami, lub jeżeli pacjent stosuje leki zapobiegające krzepnięciu krwi (takie jak warfaryna lub acenokumarol).** Torisel może powodować zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia w mózgu. Jeżeli pacjent przyjmuje leki rozrzedzające krew lub ma jakiegokolwiek krwawienia lub siniaki podczas stosowania leku Torisel, należy powiedzieć o tym lekarzowi.
- **Jeśli u pacjenta wystąpi zadyszka, kaszel i (lub) gorączka.** Torisel może osłabić system immunologiczny pacjenta. W trakcie stosowania leku Torisel u pacjenta może wystąpić zwiększone ryzyko zakażenia krwi, skóry, górnych dróg oddechowych (w tym zapalenie płuc) i (lub) dróg moczowych. Jeżeli wystąpią nowe objawy lub ich nasilenie albo jeżeli pacjent przyjmuje obecnie lub przyjmował ostatnio leki osłabiające system immunologiczny, należy powiedzieć o tym lekarzowi.
- **Jeżeli u pacjenta występuje lub występowało w przeszłości zapalenie płuc.** Torisel może powodować niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc. U niektórych pacjentów mogą nie wystąpić objawy lub mogą być one nieznaczne. Z tego względu lekarz może zalecić badanie płuc metodą tomografii komputerowej lub prześwietlenia klatki piersiowej, przed i w trakcie leczenia lekiem Torisel. Jeżeli wystąpią jakiegokolwiek nowe objawy lub nasilenie objawów z układu oddechowego, takie jak zadyszka lub trudności z oddychaniem, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.
- **Jeśli pacjent spożywa alkohol lub jest alkoholikiem.** Torisel zawiera alkohol i może być szkodliwy dla osób spożywających alkohol lub cierpiących na alkoholizm. Jeżeli pacjent ma problemy z piciem lub spożywaniem alkoholu (patrz punkt „Torisel zawiera etanol (alkohol)”), należy powiedzieć o tym lekarzowi.
- **Jeżeli u pacjenta występują lub występowały w przeszłości problemy z nerkami.** Lekarz będzie monitorował czynność nerek u pacjenta.
- **Jeśli u pacjenta występują lub występowały w przeszłości problemy z wątrobą.** Jeżeli podczas leczenia lekiem Torisel u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów: świąd, zażółcenie białkówki oczu lub skóry, ciemny kolor moczu oraz ból lub dyskomfort w prawej części brzucha, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Lekarz zleci wykonanie badania krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby i może zdecydować o zmniejszeniu dawki leku Torisel.
- **Jeśli u pacjenta występuje lub występowało w przeszłości wysokie stężenie cholesterolu,** Torisel może zwiększać stężenie triglicerydów i (lub) cholesterolu. Może to wymagać leczenia substancjami obniżającymi stężenie lipidów (lekami stosowanymi do zmniejszania cholesterolu we krwi).
- **Jeśli planowany jest zabieg chirurgiczny, lub jeżeli ostatnio pacjent był poddany zabiegowi chirurgicznemu,** Torisel może zwiększać ryzyko wystąpienia problemów związanych z gojeniem ran. Zazwyczaj przed operacją Torisel zostanie odstawiony. Lekarz zdecyduje, kiedy będzie można ponownie rozpocząć leczenie lekiem Torisel.
- **Jeśli w trakcie leczenia lekiem Torisel planowane jest szczepienie pacjenta.** Skuteczność szczepionki może ulec zmniejszeniu; należy unikać stosowania niektórych szczepionek w trakcie leczenia lekiem Torisel.
- **Jeśli pacjent ma powyżej 65 lat.** Pacjent może być bardziej podatny na wystąpienie niektórych działań niepożądanych obejmujących obrzęk twarzy, biegunkę, zapalenie płuc, stany lękowe,

depresję, zadyszkę, zmniejszenie liczby białych krwinek, ból mięśniowy, zaburzenia smaku, zakażenie górnych dróg oddechowych, płyn wokół płuc, owrzodzenie i zapalenie jamy ustnej i (lub) przewodu pokarmowego, katar, zawroty głowy i zakażenia.

- **Torisel może zwiększać stężenie glukozy we krwi i nasilać objawy cukrzycy.** Może to prowadzić do konieczności podania insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych. Jeśli pacjent będzie odczuwał nadmierne pragnienie lub obserwował zwiększoną częstość i ilość oddawanego moczu, należy powiedzieć o tym lekarzowi.
- **Torisel może zmniejszać liczbę komórek krwi, które wspomagają krzepnięcie krwi i ochronę przed zakażeniami,** co może zwiększać ryzyko krwawienia i (lub) siniaków oraz zakażeń (patrz punkt „Możliwe działania niepożądane”).
- **Jeśli u pacjenta występują lub występowały w przeszłości problemy z oczami jak zaćma.** Lekarz może zlecić badanie wzroku przed i w trakcie leczenia lekiem Torisel.
- **U pacjentów przyjmujących lek Torisel,** może wystąpić zwiększone ryzyko nowotworów, takich jak nowotwory skóry i nowotwory węzłów chłonnych (chłoniak).
- **U pacjentów przyjmujących lek Torisel,** może wystąpić zwiększone ryzyko zawału serca. Jeśli wystąpią takie objawy, jak ból lub uczucie ucisku w klatce piersiowej, ból ręki, ramion lub szczęki, duszność, mdłości (nudności), lęk, poty lub zawroty głowy, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ zaawansowany rak nerki i chłoniak z komórek płaszczka nie występują w tej populacji pacjentów, a lek nie działa na inne nowotwory.

Torisel a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio.

Niektóre leki mogą wpływać na rozpad lub przemiany leku Torisel i dlatego może być konieczne dostosowanie dawki leku Torisel. W szczególności, należy poinformować lekarza lub farmaceutę o przyjmowaniu następujących leków:

- inhibitorów proteazy stosowanych w leczeniu HIV,
- antybiotyków (w tym ryfampicyny) lub leków przeciwgrzybiczych (w tym itraconazolu, ketokonazolu i worykonazolu) stosowanych w leczeniu zakażeń,
- nefazodonu lub selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny stosowanych w leczeniu depresji,
- leków przeciwpadaczkowych, w tym karbamazepiny, fenytoiny i fenobarbitalu,
- ryfabutyny stosowanej w leczeniu zakażeń u osób zakażonych HIV i innych chorób,
- leków roślinnych lub leków naturalnych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) stosowanych w leczeniu łagodnej depresji,
- inhibitorów enzymu konwertazy angiotensyny (takich jak enalapryl, ramipryl, lizynopryl) lub blokerów kanału wapniowego (takich jak amlodypina) używanych w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi lub innych problemów sercowo-naczyniowych,
- leków amfifilowych stosowanych w leczeniu arytmii serca (takich jak amiodaron) lub statyn stosowanych w leczeniu podwyższonego stężenia cholesterolu,
- sunitynibu stosowanego w leczeniu raka nerek,

- leków będących substratami P-glikoproteiny (takich jak digoksyna, winkrystyna, kolchicyna, dabigatran, lenalidomid, paklitaksel).

Stosowanie leku Torisel z jedzeniem i pićm

Grejpfruty i sok grejpfrutowy mogą zwiększać stężenie leku Torisel we krwi, dlatego należy unikać ich spożywania.

Ciąża i karmienie piersią

Jeżeli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Torisel nie był badany u kobiet w ciąży i nie wolno go stosować w okresie ciąży.

W trakcie leczenia lekiem Torisel kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę poprzez stosowanie skutecznej metody zapobiegania ciąży. Mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas leczenia lekiem Torisel.

W trakcie leczenia lekiem Torisel nie należy karmić piersią, ponieważ lek ten może wpływać na wzrost i rozwój dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Nie jest znany wpływ leku Torisel na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże do bardzo częstych działań niepożądanych leku należą mdłości (nudności i wymioty) oraz problemy z zasypianiem i snem. Jeżeli pacjent ma mdłości (nudności i wymioty) oraz problemy z zasypianiem i snem, powinien zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

W przypadku pacjentów otrzymujących większe dawki leku Torisel w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka, ilość alkoholu w tym leku może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn [patrz punkt „Torisel zawiera etanol (alkohol)”].

Torisel zawiera etanol (alkohol)

Lek ten zawiera etanol (alkohol) odpowiadający 17,6 ml piwa, 7,3 ml wina na dawkę 25 mg. Pacjenci przyjmujący większe dawki 175 mg leku Torisel w początkowej terapii chłoniaka z komórek płaszczka mogą otrzymać dawkę etanolu odpowiadającą do 123 ml piwa lub 51 ml wina na dawkę. Jest to szkodliwe dla osób z chorobą alkoholową. Zawartość etanolu należy uwzględnić w przypadku stosowania leku u kobiet w ciąży bądź też karmiących piersią, dzieci i osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub padaczką. Ilość alkoholu w tym leku może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów lub zmieniać efekt działania innych leków (patrz punkty „Ostrzeżenia i środki ostrożności” i „Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn”).

3. Jak stosować lek Torisel

Torisel będzie zawsze przygotowywany i podawany w postaci wlewu dożylnego (do żyły pacjenta) przez lekarza lub innego pracownika służby zdrowia.

Pacjent powinien otrzymać dożylnie lek przeciwhistaminowy (aby zapobiec wystąpieniu reakcji alergicznej na lek Torisel) na około 30 minut przed podaniem leku Torisel.

Aby uzyskać stężenie 10 mg/ml, należy najpierw rozcieńczyć 30 mg koncentratu Torisel w 1,8 ml pobranego rozcieńczalnika przed podaniem w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) (instrukcja dotycząca rozcieńczania znajduje się na końcu tej ulotki).

W leczeniu raka nerki zalecana dawka wynosi 25 mg we wlewie (w kroplówce) trwającym od 30 do 60 minut raz w tygodniu.

W przypadku chłoniaka z komórek płaszczą, zalecana dawka wynosi 175 mg we wlewie (w kroplówce) trwającym od 30 do 60 minut raz w tygodniu przez 3 tygodnie, a następnie 75 mg raz w tygodniu we wlewie (w kroplówce) trwającym od 30 do 60 minut.

Leczenie lekiem Torisel powinno być kontynuowane do czasu, kiedy pacjent nie odnosi już korzyści z terapii lub do czasu wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.

W związku z tym, że lek ten jest przygotowywany i podawany przez pracownika opieki zdrowotnej, otrzymanie zbyt dużej ilości leku lub pominięcie dawki jest mało prawdopodobne.

W przypadku wątpliwości, należy niezwłocznie poinformować lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane mogą być bardziej nasilone u pacjentów otrzymujących wyższą dawkę leku tj. 175 mg/tydzień podczas początkowej fazy leczenia chłoniaka z komórek płaszczą.

Najbardziej istotne działania niepożądane, które mogą wystąpić w trakcie leczenia lekiem Torisel, zostały wymienione poniżej. Jeżeli u pacjenta wystąpi którykolwiek z nich, należy natychmiast szukać pomocy medycznej.

Reakcje alergiczne

Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy obrzęku naczynioruchowego, takie jak obrzęk twarzy, języka lub gardła oraz trudności w oddychaniu, należy **natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce**.

Jeżeli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów podczas podania leku Torisel, lekarz lub pielęgniarka zatrzymają wlew leku.

Krwawienie do mózgu

Należy **natychmiast szukać pomocy medycznej**, jeżeli pacjent jest zdezorientowany, niezwykle zmęczony, ma trudności z mówieniem lub przełykaniem, a jego źrenice są różnej wielkości. Objawy te mogą być spowodowane krwawieniem do mózgu.

Nakłucie, rozdarcie lub dziura w jelicie

Należy **natychmiast szukać pomocy medycznej**, jeżeli u pacjenta występuje ból brzucha, wysoka gorączka, nudności i wymioty, krew w stolcu. Objawy te mogą być spowodowane perforacją jelita.

Niewydolność nerek

Należy **natychmiast szukać pomocy medycznej**, jeżeli u pacjenta występuje ogólny obrzęk, zadyszka, zmęczenie. Objawy te mogą być spowodowane nagłym zmniejszeniem czynności nerek.

Zator w płucach

Należy **natychmiast szukać pomocy medycznej**, jeżeli u pacjenta występuje zadyszka, ból w klatce piersiowej, wykrztuszanie krwi, przyspieszona praca serca, nudności, omdlenia, pocenie się, świszczący oddech i wilgotna lub blada skóra. Objawy te mogą być spowodowane przez zakrzep krwi w płucach.

Pacjent powinien również natychmiast powiedzieć lekarzowi:

- Jeżeli występuje u niego kaszel, ból w klatce piersiowej, trudności w oddychaniu. Lekarz może zlecić prześwietlenie klatki piersiowej.
- Jeśli zmniejszyła się liczba białych krwinek. Może to zwiększyć ryzyko gorączki i zakażenia.
- Jeśli zmniejszyła się liczba płytek krwi (rodzaj komórek krwi wspomagających krzepnięcie krwi). Może to zwiększyć ryzyko krwawienia w organizmie.
- Jeśli zwiększyło się stężenie cholesterolu i triglicerydów we krwi.
- Jeśli u pacjenta występuje nadmierne pragnienie lub zwiększona częstość i ilość oddawanego moczu. Lekarz może zalecić leczenie insuliną i (lub) doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.
- Jeśli pacjent ostatnio był poddany zabiegowi chirurgicznemu. Lekarz może opóźnić podanie leku Torisel, do czasu pełnego wygojenia się rany, ponieważ lek ten może zaburzać proces gojenia istniejącej rany.

Inne działania niepożądane leku Torisel mogą obejmować:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować u ponad 1 osoby na 10):

Ogólne odczucie osłabienia, dreszcze, obrzęk wywołany zatrzymaniem płynów, ból (w tym ból brzucha, pleców, klatki piersiowej i stawów), mdłości (nudności i wymioty), biegunka, zaparcie, ból głowy, gorączka, opryszczka i stany zapalne w jamie ustnej i (lub) przewodzie pokarmowym, kaszel, zapalenie płuc, krwotok z nosa, wysypka, swędzenie, suchość skóry, zmniejszony apetyt, zadyszka, niskie stężenie potasu we krwi (co może powodować osłabienie mięśni), mała liczba krwinek czerwonych, zmniejszona liczba jednego z typów krwinek białych co jest związane ze zwiększonym ryzykiem zakażenia, wysokie stężenie cukru we krwi, wysokie stężenie cholesterolu, wysokie stężenie triglicerydów, ropień, zakażenia (w tym zakażenie oka, grypa, zakażenia wirusowe, zapalenie oskrzeli), nieprawidłowa czynność nerek (w tym niewydolność nerek), badania krwi wykazujące zmiany czynności nerek, zmiana odczuwania smaku, trudności z zasypianiem, mała liczba płytek krwi, która może powodować wystąpienie krwawienia i siniaków.

Częste działania niepożądane (mogą występować u 1 osoby na 10):

Katar, zaczerwienienie i obrzęk dziąseł, ból w jamie ustnej (w tym owrzodzenie jamy ustnej), wzdęcie, ból gardła, wysokie ciśnienie tętnicze krwi, zaczerwienione oczy włączając nadmierne łzawienie, utrata odczuwania smaku, zaczerwienienie i obrzęk mieszków włosowych w skórze, reakcje alergiczne, ciężkie złuszczenie skóry, zwiększona krzepliwość krwi (w tym zakrzepica żył), niskie stężenie wapnia we krwi, niskie stężenie fosforanów we krwi, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, płyn w jamie opłucnej, zakażenie krwi, odwodnienie, pobudzenie, depresja, drętwienie i mrowienie skóry, zawroty głowy, senność, krwawienie (z warg, jamy ustnej, żołądka lub jelit), zapalenie wyściółki żołądkowej, trudności z połykaniem, wylewy do skóry (siniaki), małe krwawienia, zaburzenia paznokci, trądzik, drożdżycza, zakażenie grzybicze, zakażenia dróg moczowych, torbiele, badanie krwi wykazujące zmiany czynności wątroby, wysokie stężenie związków tłuszczowych innych niż triglicerydy we krwi, cukrzyca, ból mięśni.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą występować u 1 osoby na 100):

Wysięk osierdziowy (gromadzenie się płynu wokół serca, które może wymagać drenażu i wpływać na przepływ krwi).

Krwawienie do mózgu u pacjentów z guzami mózgu lub otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe, krwawienie do oczu.

Zator w płucach, perforacja jelita, problemy z gojeniem ran po operacji, zapalenie i obrzęk krtani.

Rzadkie działania niepożądane (mogą występować u 1 osoby na 1 000):

Zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*.

Działania niepożądane, których częstość jest nieznana:

Obrzęk twarzy, warg, języka i gardła mogący powodować trudności w oddychaniu.

Ciężkie reakcje na skórze i (lub) błonie śluzowej, które mogą obejmować bolesne pęcherze i gorączkę (*zespół Stevensa-Johnsona*).

Ból mięśni o nieustalonej przyczynie, wrażliwość lub osłabienie, które mogą wskazywać na uszkodzenie mięśni (*rabdomioliza*).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Torisel

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i pudełku po: Termin ważności (EXP). Pierwsze dwie cyfry oznaczają miesiąc; następne cztery cyfry oznaczają rok. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C) (koncentrat i rozcieńczalnik).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po pierwszym rozcieńczeniu 30 mg koncentrat Torisel z 1,8 ml pobranego rozcieńczalnika, mieszanina przed dalszym rozcieńczeniem może być przechowywana do 24 godzin w temperaturze poniżej 25°C i chroniona przed światłem.

Po dalszym rozcieńczeniu mieszaniny koncentrat-rozcieńczalnik roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%), roztwór może być przechowywany do 6 godzin w temperaturze poniżej 25°C i chroniony przed światłem.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Torisel

- Substancją czynną leku jest temsyrolimus.

Każda fiolka koncentratu Torisel zawiera 30 mg temsyrolimusu.

Po pierwszym rozcieńczeniu 30 mg koncentratu Torisel z 1,8 ml pobranego rozcieńczalnika stężenie temsyrolimusu wynosi 10 mg/ml.

- Pozostałe składniki koncentratu to: etanol bezwodny, all-*rac*- α -tokoferol (E 307), glikol propylenowy i kwas cytrynowy bezwodny (E 330). Rozcieńczalnik zawiera polisorbat 80 (E 433), makrogol 400 i etanol bezwodny.

Jak wygląda lek Torisel i co zawiera opakowanie

Torisel to koncentrat do infuzji dostarczany z rozcieńczalnikiem.

Koncentrat jest przezroczystym, bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem. Rozcieńczalnik jest przezroczystym lub lekko mętnym, jasnożółtym lub żółtym roztworem. Roztwory są zasadniczo wolne od widocznych cząstek stałych.

Każde opakowanie leku Torisel zawiera jedną fiolkę 1,2 ml koncentratu oraz jedną fiolkę 2,2 ml rozcieńczalnika.

Podmiot odpowiedzialny

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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 PFE, 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

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 Norge AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel: +48 22 335 61 00

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda

Tel: +351 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 02/2017

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Podczas przygotowywania leku do zastosowania i podawania przygotowanych mieszanin, należy chronić lek Torisel przed nadmiernym światłem pokojowym i słonecznym.

Worki i (lub) pojemniki mogące mieć kontakt z lekiem Torisel muszą być wykonane ze szkła, poliolefiny lub polietylenu.

Do podawania leków zawierających polisorbát 80 nie wolno stosować worków i wyrobów medycznych wykonanych z polichloroku winylu (PCW), ponieważ polisorbát 80 wymywa ftalan di-(2-etyloheksyloxy) (DEHP) z PCW.

Koncentrat Torisel oraz rozcieńczalnik należy przed podaniem ocenić wzrokowo, czy nie zawiera ewentualnych cząstek stałych i odbarwień.

Nie stosować w przypadku obecności cząstek stałych lub odbarwień. Należy użyć nowej fiolki.

Rozcieńczanie

Torisel 30 mg koncentrat należy rozcieńczyć w 1,8 ml pobranego rozcieńczalnika przed podaniem w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%).

Uwaga: w przypadku chłoniaka z komórek płaszczą, dla każdej dawki powyżej 25 mg będzie potrzebne kilka fiolek. Zawartość każdej fiolki leku Torisel musi być rozcieńczona zgodnie z poniższymi zaleceniami. Wymagana ilość mieszaniny koncentrat-rozcieńczalnik z każdej fiolki musi zostać połączona w jednej strzykawce w celu szybkiego wstrzyknięcia do 250 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%).

Mieszaninę koncentrat-rozcieńczalnik należy ocenić wzrokowo, czy nie zawiera ewentualnych cząstek stałych i odbarwień.

Nie stosować w przypadku obecności cząstek stałych lub odbarwień.

Przygotowanie roztworu należy przeprowadzić w warunkach aseptycznych, wg poniższego dwuetapowego procesu, zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z produktami cytotoksycznymi/cytostatycznymi:

ETAP 1: ROZCIEŃCZANIE KONCENTRATU W DOŁĄCZONYM ROZCIEŃCZALNIKU

- Pobrać 1,8 ml dołączonego rozcieńczalnika.
- Wstrzyknąć 1,8 ml dostarczonego rozcieńczalnika do fiolki z lekiem Torisel 30 mg koncentrat.
- Dobrze wymieszać rozcieńczalnik i koncentrat poprzez obrócenie fiolki do góry dnem. Należy pozwolić na upłynięcie czasu koniecznego do zaniku pęcherzyków powietrza. Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko mętny, bezbarwny lub jasnożółty, lub żółty, zasadniczo wolny od widocznych cząstek stałych.

Jedna fiolka koncentratu Torisel zawiera 30 mg temsyrolimusu: po zmieszaniu 1,2 ml koncentratu z 1,8 ml pobranego rozcieńczalnika otrzymuje się całkowitą objętość 3,0 ml, o stężeniu temsyrolimusu 10 mg/ml. Mieszanina koncentrat-rozcieńczalnik zachowuje trwałość przez okres do 24 godzin w temperaturze poniżej 25°C.

ETAP 2: PODAWANIE MIESZANINY KONCENTRAT-ROZCIEŃCZALNIK WE WLEWIE CHLORKU SODU

- Pobrać wymaganą ilość mieszaniny koncentrat-rozcieńczalnik (zawierającą temsyrolimus o stężeniu 10 mg/ml) z fiolki: np. 2,5 ml, aby uzyskać dawkę temsyrolimusu 25 mg.
- Szybko wstrzyknąć pobraną ilość do 250 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) w celu zapewnienia dobrego wymieszania.

Przygotowaną mieszaninę wymieszać poprzez odwrócenie worka lub butelki, unikając nadmiernego wstrząsania, które mogłoby spowodować spienienie mieszaniny.

Rozcieńczony roztwór końcowy znajdujący się w worku lub butelce należy przed podaniem ocenić wzrokowo, czy nie zawiera ewentualnych cząstek stałych i odbarwień. Przygotowaną mieszaninę leku Torisel w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) należy chronić przed nadmiernym światłem pokojowym i słonecznym.

W przypadku chłoniaka z komórek płaszczka, potrzebne będzie kilka fiolek leku, dla każdej dawki powyżej 25 mg.

Podawanie

- Podawanie ostatecznie rozcieńczonego roztworu należy ukończyć w ciągu sześciu godzin od momentu, w którym lek Torisel dodano po raz pierwszy do roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%).
- Torisel podaje się we wlewie trwającym od 30 do 60 minut raz w tygodniu. Preferowanym sposobem podawania jest zastosowanie pompy infuzyjnej w celu dokładnego dostarczenia produktu leczniczego.
- W celu uniknięcia nadmiernej utraty produktu leczniczego i zmniejszenia stopnia ekstrakcji DEHP, należy zastosować odpowiednie materiały do podawania leku, które muszą być wykonane ze szkła, poliolefiny lub polietylenu. Materiały do podawania leku, powinny składać się z przewodów niezawierających DEHP ani PCW, wyposażonych w odpowiedni filtr. Aby uniknąć możliwości podania we wlewie cząstek większych niż 5 mikronów, do podawania leku zaleca się stosowanie w linii filtra z polieterosulfonu, o wielkości porów nie większej niż 5 mikronów. Jeżeli dostępny zestaw do podawania wlewu nie zawiera filtra w linii, filtr powinien być dodany na końcu zestawu (np. filtr końcowy) zanim domieszka dostanie się do żyły pacjenta. Można używać różnych filtrów końcowych o wielkości porów od 0,2 do 5 mikronów. Nie zaleca się równoczesnego stosowania filtra w linii i filtra końcowego.
- Rozcieńczony roztwór leku Torisel zawiera polisorbat 80, który posiada stwierdzone właściwości zwiększające stopień ekstrakcji DEHP z PCW. Fakt ten należy mieć na uwadze podczas przygotowywania i podawania leku Torisel. Ważne jest ściśle stosowanie się do zaleceń przedstawionych w ChPL w punktach 4.2 i 6.6.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.