

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Torisel 30 mg концентрат и разтворител за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон концентрат за инфузионен разтвор съдържа 30 mg темсиролимус (temsirolimus).

След първото разреждане на концентрата с 1,8 ml разтворител, концентрацията на темсиролимус е 10 mg/ml (вж. точка 4.2).

Помощни вещества с известно действие:

Етанол

- 1 флакон концентрат съдържа 474 mg безводен етанол, еквивалентно на 394,6 mg/ml (39,46% т./об.).
- 1,8 ml от осигурения разтворител съдържа 358 mg безводен етанол, еквивалентно на 199,1 mg/ml (19,91 % т./об.).

Пропиленгликол

- 1 флакон концентрат съдържа 604 mg пропиленгликол, еквивалентно на 503,3 mg/ml (50,33 т./об.).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат и разтворител за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Концентратът е бистър, безцветен до светложълт разтвор, без видими частици.

Разтворителят е бистър до леко опалесцентен, светложълт до жълт разтвор, без видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Бъбречноклетъчен карцином

Torisel е показан за лечение от първа линия на възрастни пациенти с напреднал бъбречноклетъчен карцином (БКК), които имат поне три от шест прогностични рискови фактори (вж. точка 5.1).

Мантелноклетъчен лимфом

Torisel е показан за лечението на възрастни пациенти с рецидивирал и/или рефракторен мантелноклетъчен лимфом (МКЛ) (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Този лекарствен продукт трябва да се прилага под наблюдението на лекар с опит в употребата на антинеопластични лекарствени продукти.

Дозировка

На пациентите трябва да бъде приложен интравенозно дифенхидрамин 25 mg до 50 mg (или подобно антихистаминово средство) приблизително 30 минути преди инфузията на всяка доза темсиrolимус (вж. точка 4.4).

Лечението с Torisel трябва да продължи, докато пациентът престане да получава клинична полза от терапията или докато настъпи неприемлива токсичност.

Бъбречноклетъчен карцином

Препоръчителната доза темсиrolимус при напреднал БКК е 25 mg, прилагана чрез интравенозна инфузия за период от 30 до 60 минути веднъж седмично.

Лечението на подозираните нежелани реакции може да наложи временно прекъсване и/или намаляване на дозата при лечение с темсиrolимус. Ако подозираната реакция не може да се овладее с удължаване на интервала между дозите, тогава дозата на темсиrolимус може да се намалява постепенно с по 5 mg/седмица.

Мантелноклетъчен лимфом

Препоръчваната схема на прилагане на темсиrolимус за МКЛ е 175 mg, като инфузия за период от 30 до 60 минути веднъж седмично в продължение на 3 седмици, последвана от седмични дози по 75 mg, като инфузия за период от 30 до 60 минути. Началната доза от 175 mg се свързва със значителна честота на нежелани събития и при повечето пациенти се налага намаляване/отлагане на дозата. Засега не е известно какъв е приносът на началните дози от по 175 mg за ефикасността.

Лечението на подозираните нежелани реакции може да наложи временно прекъсване и/или намаляване на дозата при лечението с темсиrolимус в съответствие с указанията в следващите таблици. Ако дадена подозирана реакция не може да се овладее с отлагане на дозата и/или оптимална лекарствена терапия, дозата темсиrolимус трябва да се намали в съответствие с дадената по-долу таблица за намаляване на дозата.

Нива на намаляване на дозата

Ниво на намаляване на дозата	Начална доза	
	175 mg	75 mg
-1	75 mg	50 mg
-2	50 mg	25 mg

^aВ клиничното проучване при МКЛ се допускат до две нива на намаляване на дозата за пациент.

Коригиране на дозата темсиrolимус на базата на седмичния абсолютен брой неутрофили (АБН) и тромбоцити

АБН	Тромбоцити	Доза темсиrolимус
$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$	100% от планираната доза
$< 1,0 \times 10^9/l$	$< 50 \times 10^9/l$	Задържане ^a

^a При възстановяване до АБН $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ($1\ 000$ клетки/ mm^3) и тромбоцити до $\geq 50 \times 10^9/l$ ($50\ 000$ клетки/ mm^3), дозите трябва да бъдат коригирани до следващото по-ниско дозово ниво в съответствие с горната таблица. Ако пациентът не може да поддържа АБН $> 1,0 \times 10^9/l$ и тромбоцити $> 50 \times 10^9/l$ при новото намалено дозово ниво, то тогава следващата по-ниска доза трябва да се даде щом се възстанови броят на клетките. Съкращение: АБН = абсолютен брой неутрофили.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо специално адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Темсиrolимус трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Темсиrolимус трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.4).

Не се препоръчва адаптиране на дозата за пациенти с напреднал БКК и леко до умерено чернодробно увреждане. При пациенти с БКК и тежко чернодробно увреждане, препоръчителната доза за пациенти, които имат изходно ниво на тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$, е $10\ mg$ интравенозно веднъж седмично чрез инфузия за период от 30 до 60 минути (вж. точка 5.2).

Не се препоръчва адаптиране на дозата за пациенти с МКЛ и леко чернодробно увреждане. Темсиrolимус не бива да се използва при пациенти с МКЛ и умерено или тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Темсиrolимус няма съответно приложение при педиатричната популация за показанията БКК и МКЛ.

Поради съображения относно ефикасността, основаващи се на наличните данни, темсиrolимус не бива да се използва при педиатричната популация за лечение на невробластом, рабдомиосарком или глиом с висока степен на малигненост (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

Torisel е само за интравенозно приложение. Разределеният разтвор трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия.

Флаконът с концентрат трябва първо да се разреди с $1,8\ ml$ от осигурения разтворител за получаване на концентрация на темсиrolимус $10\ mg/ml$. Необходимото количество от сместа темсиrolимус-разтворител ($10\ mg/ml$) трябва да се изтегли и след това бързо да се инжектира в натриев хлорид $9\ mg/ml$ ($0,9\%$) инжекционен разтвор.

За указания за разреждането и приготвянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към темсиролимуc, метаболитите му (включително сиролимуc), полисорбат 80, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Употребата на темсиролимуc при пациенти с МКЛ с умерено или тежко чернодробно увреждане.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Честотата и тежестта на нежеланите събития са доза-зависими. Пациенти, получаващи началната доза от 175 mg седмично за лечение на МКЛ, трябва да бъдат внимателно проследявани, за да се реши дали да се намали/отложи дозата.

Педиатрична популация

Темсиролимуc не се препоръчва за употреба при педиатрични пациенти (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.1).

Старческа възраст

Въз основа на резултатите от проучване фаза 3 при БКК, при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) може да има по-голяма вероятност за развитие на някои нежелани реакции, включително отоци, диария и пневмония. Въз основа на резултатите от проучване фаза 3 при МКЛ, при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) може да има по-голяма вероятност за възникване на някои нежелани реакции, включително плеврален излив, тревожност, депресия, безсъние, диспнея, левкопения, лимфопения, миалгия, артралгия, загуба на вкуса, замайване, инфекция на горните дихателни пътища, мукозит и ринит.

Бъбречно увреждане/бъбречна недостатъчност

Елиминирането на темсиролимуc чрез бъбреците е незначително; не са провеждани проучвания при пациенти с различни форми на бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2). Темсиролимуc не е проучван при пациенти на хемодиализа.

Наблюдавана е бъбречна недостатъчност (включително с летален изход) при пациенти, получаващи темсиролимуc за напреднал БКК и/или със съществуваща бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8).

Чернодробно увреждане

Необходимо е да се подхожда с внимание при пациенти с чернодробно увреждане.

Темсиролимуc се отстранява главно чрез черния дроб. При открито проучване фаза 1 с повишаване на дозата при 110 пациенти със злокачествени образувания в напреднал стадий и нормална или увредена чернодробна функция, концентрациите на темсиролимуc и неговият метаболит сиролимуc са били повишени при пациенти с повишени стойности на аспаратаминотрансфераза (AST) или билирубин. Препоръчва се оценка на стойностите на AST и билирубин преди започване на лечението с темсиролимуc и периодично след това. При пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане е наблюдавана повишена честота на събития с летален изход. Събитията с летален изход са включвали и тези, настъпили в резултат от прогресия на заболяването, но причинно-следствена връзка не може да бъде изключена.

Въз основа на проучването фаза I, не се препоръчва адаптиране на дозата темсиrolимус за пациенти с БКК, с изходно ниво на тромбоцитите $\geq 100 \times 10^9/l$ и леко до умерено чернодробно увреждане (общ билирубин до 3 пъти над горната граница на нормата [ГГН] с всякакво отклонение в AST, или по класификацията на Child-Pugh Клас А или В). При пациенти с БКК и тежко чернодробно увреждане (общ билирубин >3 пъти ГГН с всякакво отклонение в AST, или по класификацията на Child-Pugh Клас С), препоръчителната доза за пациенти, които имат изходно ниво на тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$, е 10 mg интравенозно веднъж седмично чрез инфузия за период от 30 до 60 минути (вж. точка 4.2).

Вътремозъчен кръвоизлив

Пациентите с тумори на централната нервна система (ЦНС) (първични ЦНС тумори или метастази) и/или на антикоагулационна терапия може да са изложени на повишен риск от развитие на вътремозъчен кръвоизлив (включително летален изход), по време на терапия с темсиrolимус.

Тромбоцитопения, неутропения и анемия

Степени 3 и 4 тромбоцитопения и/или неутропения са наблюдавани при клиничното проучване при МКЛ (вж. точка 4.8). Пациенти на темсиrolимус, които развият тромбоцитопения, може да са изложени на повишен риск от кървене, включително епистаксис (вж. точка 4.8). Пациенти на темсиrolимус с неутропения на изходното ниво може да са изложени на риск от развитие на фебрилна неутропения. Съобщават се случаи на анемия при БКК и МКЛ (вж. точка 4.8). Препоръчва се наблюдение на пълната кръвна картина преди започване на лечението с темсиrolимус и периодично след това.

Инфекции

Пациентите могат да бъдат имunosупресирани и трябва да се наблюдават внимателно за поява на инфекции, включително опортюнистични инфекции. Сред пациентите, получаващи 175 mg/седмично за лечение на МКЛ, инфекциите (включително инфекции степен 3 и 4) са значително увеличени в сравнение с по-ниските дози и с конвенционалната химиотерапия. Съобщени са случаи на пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci* (PCP), някои от тях с летален изход, при пациенти, получавали темсиrolимус, много от които са получавали също така кортикостероиди или други имunosупресивни средства. При пациенти, при които се налага едновременно прилагане на кортикостероиди или други имunosупресивни средства, може да се обмисли профилактика на PCP.

Катаракти

Катаракти се наблюдават при някои пациенти, които са получавали комбинация от темсиrolимус и интерферон- α (IFN- α).

Реакции на свръхчувствителност/реакции, свързани с инфузията

С приложението на темсиrolимус се свързват реакции на свръхчувствителност/реакции, свързани с инфузията (включително някои животозастрашаващи и редки реакции с летален изход). Те включват, но не се ограничават до зачервяване, гръдна болка, диспнея, хипотония, апнея, загуба на съзнание, свръхчувствителност и анафилаксия (вж. точка 4.8). Тези реакции могат да се появят много рано при първата инфузия, но могат също да се появят и при последващите инфузии. Пациентите трябва да се наблюдават от самото начало на инфузията и да са на разположение подходящи поддържащи мерки. Инфузията на темсиrolимус трябва да се прекрати при всички пациенти с тежки реакции, свързани с инфузията, и да се назначи подходяща терапия от лекар. Преди продължаване на лечението с темсиrolимус трябва да се извърши преценка на ползата и риска при пациенти с тежки или животозастрашаващи реакции.

Ако пациент развие реакция на свръхчувствителност по време на инфузията на темсиrolимус, независимо от премедикацията, инфузията трябва да се спре и пациентът трябва да се наблюдава за поне 30 до 60 минути (в зависимост от тежестта на реакцията). По преценка на лекаря лечението може да се продължи след прилагане на H₁-рецепторен антагонист (дифенилхидрамин или подобен антихистамин) и H₂-рецепторен антагонист (фамотидин 20 mg интравенозно или ранитидин 50 mg интравенозно) приблизително 30 минути преди възобновяване на инфузията на темсиrolимус. Може да се обсъди прилагане на кортикостероиди; ефективността на лечението с кортикостероиди обаче при тези условия не е установена. След това инфузията може да се продължи с по-ниска скорост (до 60 минути) и трябва да се завърши в рамките на шест часа от момента, когато темсиrolимус за пръв път се добави към натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

Тъй като се препоръчва H₁ антихистаминово средство да се прилага преди започване на интравенозната инфузия на темсиrolимус, темсиrolимус трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с известна свръхчувствителност към антихистаминовото средство или при пациенти, които не могат да получават антихистаминово средство по други медицински причини.

С пероралното приложение на сиrolимус се свързват реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични/анафилactoидни реакции, ангиоедем, ексфолиативен дерматит и хиперсензитивен васкулит.

Хипергликемия/глюкозна непоносимост/захарен диабет

Пациентите трябва да бъдат уведомени, че лечението с темсиrolимус може да бъде свързано с повишаване на нивата на глюкозата в кръвта при пациенти със и без диабет. При клиничното проучване на БКК, клинично проучване фаза 3 за БКК, при 26% от пациентите хипергликемия се съобщава като нежелана реакция. При клиничното проучване при МКЛ, клинично проучване фаза 3 при МКЛ, при 11% от пациентите се съобщава хипергликемия като нежелана реакция. Това може да доведе до необходимост за повишаване на дозата или започване на терапия с инсулин и/или хипогликемично средство. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават за прекомерна жажда или увеличаване на обема или честотата на уриниране.

Интерстициална белодробна болест

Има случаи на неспецифичен интерстициален пневмонит, включително фатални случаи, настъпващи при пациенти, които получават интравенозен темсиrolимус веднъж седмично. Някои пациенти са били асимптомни или са имали минимални симптоми, като пневмонит е открит чрез компютърна томография или рентгенография на гръдния кош. Други са проявили симптоми като диспнея, кашлица и повишена температура. При някои пациенти се налага спиране на темсиrolимус или лечение с кортикостероиди и/или антибиотици, докато други продължават лечението без допълнителна интервенция. Препоръчва се на пациентите да бъде направена рентгенографска оценка на изходно ниво посредством компютърна томография на белите дробове или рентгенография на гръдния кош преди започване на терапията с темсиrolимус. Може да се обмислят периодични оценки за проследяване. Препоръчва се пациентите да бъдат наблюдавани внимателно за възникване на клинични респираторни симптоми и пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават незабавно за всякакви нови или влошаващи се респираторни симптоми. Ако се развият клинично значими респираторни симптоми, приложението на темсиrolимус може да бъде прекратено до възстановяване от симптомите и подобряване на рентгеновите находки, свързани с пневмонит. При диференциалната диагноза трябва да се вземат предвид опортюнистични инфекции, като например пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci* (PCP). Може да се обмисли емпирично лечение с кортикостероиди и/или антибиотици. При пациенти, при които е необходимо прилагане на кортикостероиди, може да се обмисли профилактика на PCP.

Хиперлипемия

Употребата на темсиролимуc се свързва с повишаване на серумните триглицериди и холестерола. При клиничното проучване на БКК 1 хиперлипемия се съобщава като нежелано събитие при 27% от пациентите. При клиничното проучване при МКЛ хиперлипемия се съобщава като нежелано събитие при 9,3% от пациентите. Това може да налага започване или повишаване на дозата на антилипемичните средства. Преди и по време на лечението с темсиролимуc трябва да се изследват холестерола и триглицеридите в серума. Известната връзка на темсиролимуc с хиперлипемия може да предразполага към инфаркт на миокарда.

Усложнения на зарастването на рани

Употребата на темсиролимуc се свързва с нарушено заздравяване на раните и затова трябва да се подхожда с повишено внимание при употреба на темсиролимуc в периперативния период.

Злокачествени образувания

В резултат на имуносупресията е възможно развитие на лимфом и други злокачествени образувания, особено на кожата. При пациенти с повишен риск от рак на кожата, обикновено излагането на слънчева и ултравиолетова (УВ) светлина, трябва да се ограничава с носене на предпазващи дрехи и използване на слънцезащитни средства с висок фактор на защита.

Едновременна употреба на темсиролимуc и сунитиниб

Комбинацията на темсиролимуc и сунитиниб води до ограничаваща дозата токсичност. Ограничаващи дозата токсичности (степен 3/4 еритематозен макулопапулозен обрив, подагра/целулит, налагащи хоспитализация) се наблюдават при 2 от 3 пациенти, лекувани в първата кохорта на проучване фаза 1 при дози темсиролимуc от 15 mg интравенозно на седмица и сунитиниб 25 mg перорално на ден (дни 1-28, последвани от 2-седмична почивка) (вж. точка 4.5).

Едновременна употреба на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори) и/или блокери на калциевите канали

Необходимо е да се подхожда с внимание при съпътстващо приложение на темсиролимуc с АСЕ инхибитори (напр. рамиприл) и/или блокери на калциевите канали (напр. амлодипин). Възможно е повишаване на риска от ангионевротичен оток (включително реакции от забавен тип, проявяващи се два месеца след започване на лечението), при пациенти, получаващи темсиролимуc съпътстващо с АСЕ инхибитор и/или блокери на калциевите канали (вж. точки 4.5 и 4.8).

Средства, индуциращи СYP3A метаболизма

Средства като карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин и жълт кантарион са силни индуктори на СYP3A4/5 и могат да понижат комбинираната експозиция на активните лекарствени вещества, темсиролимуc и неговия метаболит сиролимус. Затова при пациенти с бъбречноклетъчен карцином продължително приложение повече от 5-7 дни на средства, които имат потенциал да индуцират СYP3A4/5, трябва да се избягва. При пациенти с МКЛ се препоръчва едновременното приложение на индуктори на СYP3A4/5 да се избягва поради високата доза темсиролимуc (вж. точка 4.5).

Средства, инхибиращи СYP3A метаболизма

Средства като протеазни инхибитори (нелфинавир, ритонавир), противогъбични (напр. итраконазол, кетоконазол, вориконазол) и нефазодон са силни инхибитори на СYP3A4 и могат да повишат концентрацията на двете активни лекарствени вещества темсиролимуc и неговия

метаболит сирололимус в кръвта. Затова едновременното лечение със средства, които имат силен потенциал да инхибират СУР3А4, трябва да се избягва. Едновременното лечение с умерени инхибитори на СУР3А4 (напр. апрепитант, еритромицин, флуконазол, верапамил, сок от грейпфрут) трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, получаващи 25 mg, и трябва да се избягва при пациенти, получаващи дози темсирололимус по-високи от 25 mg (вж. точка 4.5). Трябва да се обмисли алтернативно лечение със средства, които нямат потенциал за инхибиране на СУР3А4 (вж. точка 4.5).

Средства, които повлияват Р-гликопротеина

Съпътстващата употреба на инхибитори на mTOR и инхибитори на Р-гликопротеин (P-gp) може да увеличи нивата на инхибитора на mTOR в кръвта. Необходимо е да се подхожда с внимание, когато темсирололимус се прилага едновременно с лекарства, които инхибират Р-гликопротеин. Клиничното състояние на пациента трябва да се наблюдава внимателно. Може да се наложи коригиране на дозата темсирололимус (вж. точка 4.5)

Ваксинации

Имуносупресорите могат да повлияят на отговора към ваксината. По време на лечението с темсирололимус ваксинацията може да бъде по-малко ефективна. По време на лечението с темсирололимус употребата на живи ваксини трябва да се избягва. Примери за живи ваксини са ваксини срещу: морбили, заушка, рубеола, перорална полиомиелитна ваксина, бацил на Calmette-Guérin (БЦЖ), ваксина срещу жълта треска, варицела и ТУ21а ваксина срещу тифоидна треска.

Информация за помощните вещества

Етанол

След първото разреждане на концентрата с 1,8 ml от осигурения разтворител сместа концентрат-разтворител съдържа 35 об. % етанол (алкохол), т.е. до 0,693 g на 25 mg доза от темсирололимус, което е еквивалентно на 18 ml бира или 7 ml вино на доза. Пациенти, на които е приложена по-високата доза от 175 mg темсирололимус за първоначално лечение на МКЛ, може да получат до 4,85 g етанол (еквивалентен на 122 ml бира или 49 ml вино на доза).

Пример за експозицията на етанол, на базата на максималната единична дневна доза (вж. точка 4.2) е както следва:

- Приложението на по-високата доза от 175 mg темсирололимус за първоначално лечение на МКЛ при възрастен с тегло 70 kg ще доведе до експозиция 69,32 mg/kg етанол, което може да предизвика покачване на концентрацията на алкохол в кръвта (Blood alcohol concentration, BAC) с около 11,5 mg/100 ml.

За сравнение, при употребата от възрастен човек на чаша вино или 500 ml бира, BAC е вероятно да бъде около 50 mg/100 ml.

Малко вероятно е количеството етанол в това лекарство да има ефект при възрастни и юноши, а ефектите му при деца е малко вероятно да бъдат забележими. Възможно е да има ефекти при новородени и малки деца, например сънливост.

Съдържанието на етанол в този лекарствен продукт трябва да бъде взето предвид при следните групи пациенти, при които рискът от развитие на нежелани ефекти, свързани с етанол, може да е по-висок:

- бременни или кърмачки (вж. точка 4.6)
- пациенти, страдащи от алкохолизъм.

Трябва да се има предвид при бременни или кърмачки, деца и високорискови групи като пациенти с чернодробно заболяване или епилепсия. Количеството алкохол в този лекарствен продукт може да промени ефектите на други лекарства.

Едновременното приложение на лекарства, съдържащи напр. пропиленгликол или етанол може да доведе до кумулиране на етанол и може да предизвика нежелани ефекти, особено при малки деца с нисък или неразвит метаболитен капацитет.

Количеството алкохол в този лекарствен продукт може да влоши способността за шофиране или използване на машини (вж. точка 4.7).

Пропиленгликол

Torisel съдържа пропиленгликол (вж. точка 2). Пример за експозицията на пропиленгликол, на базата на максималната единична дневна доза (вж. точка 4.2), е както следва: приложението на по-високата доза от 175 mg темсиrolимус за първоначално лечение на МКЛ при възрастен с тегло 70 kg ще доведе до експозиция на пропиленгликол 50,33 mg/kg/ден.

Необходимо е лекарствено мониториране, включително измерване на осмоларна и/или анионна дупка, при пациенти с влошена бъбречна и/или чернодробна функция, които получават ≥ 50 mg/kg/ден пропиленгликол. Съобщавани са различни нежелани ефекти, предизвикани от пропиленгликол, като бъбречна дисфункция (остра тубулна некроза), остра бъбречна недостатъчност и чернодробна дисфункция.

Продължителното приложение на продукти, съдържащи пропиленгликол, както и едновременното приложение на други субстрати на алкохолдеhidрогеназата (напр. етанол), повишават риска от кумулиране на пропиленгликол и токсичност, особено при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане.

Дози пропиленгликол ≥ 1 mg/kg/ден може да предизвикат сериозни нежелани ефекти при новородени, а дози ≥ 50 mg/kg/ден могат да предизвикат нежелани ефекти при деца на възраст под 5 години и трябва да се прилагат само в зависимост от отделния случай.

Приложението на ≥ 50 mg/kg/ден пропиленгликол при бременни или кърмачки трябва да се обмисли при всеки отделен случай (вж. точка 4.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Едновременна употреба на темсиrolимус и сунитиниб

Комбинацията от темсиrolимус и сунитиниб води до дозолимитираща токсичност. Дозолимитираща токсичност (степен 3/4 еритематозен макулопапулозен обрив, подагра/целулит, налагащи хоспитализация) е наблюдавана при 2 от 3 пациенти, лекувани в първата кохорта от проучване фаза 1 при дозировки на темсиrolимус 15 mg интравенозно седмично и на сунитиниб 25 mg перорално дневно (от 1-28 ден, последвани от 2-седмична пауза) (вж. точка 4.4).

Едновременна употреба на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори) и/или блокери на калциевите канали

Повишена честота на ангионевротичен едем (включително реакции от забавен тип, проявяващи се два месеца след започване на лечението) се наблюдава при пациенти, получавали едновременно темсиrolимус или други инхибитори на mTOR в комбинация с АСЕ инхибитор (напр. рамиприл) и/или блокери на калциевите канали (напр. амлодипин) (вж. точки 4.4 и 4.8).

Средства, индуциращи CYP3A метаболизма

Едновременното приложение на темсирилимус с рифампицин, който е мощен индуктор на CYP3A4/5, няма значим ефект върху максималната концентрация (C_{max}) на темсирилимус и площта под кривата концентрация-време (AUC) след интравенозно приложение, но понижава C_{max} на сирилимус с 65% и AUC с 56%, в сравнение с монотерапия с темсирилимус. Затова едновременното лечение със средства, които имат потенциал да индуцират CYP3A4/5 (напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин и жълт кантарион) трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Средства, инхибиращи CYP3A метаболизма

Едновременното приложение на темсирилимус 5 mg с кетоконазол, който е мощен CYP3A4 инхибитор, няма значим ефект върху C_{max} или AUC на темсирилимус; обаче AUC на сирилимус се повишава 3,1-пъти, а AUCsum (темсирилимус + сирилимус) се повишава 2,3-пъти в сравнение само с темсирилимус. Ефектът върху концентрацията на свободния сирилимус не е определен, но се очаква да е по-голям от ефекта върху концентрацията в цяла кръв поради насищането свързване с еритроцитите. Ефектът също може да бъде по-изразен при доза 25 mg. Следователно веществата, които са мощни инхибитори на активността на CYP3A4 (напр. нелфинавир, ритонавир, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, нефазодон), повишават кръвните концентрации на сирилимус. Едновременното лечение с темсирилимус и тези средства трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Едновременното лечение с умерени инхибитори на CYP3A4 (напр. дилтиазем, верапамил, кларитромицин, еритромицин, апрепитант, амиодарон) трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, получаващи 25 mg, и трябва да се избягва при пациенти, получаващи дози темсирилимус по-високи от 25 mg.

Канабидиол (инхибитор на P-gp)

Има съобщения за повишаване на нивата на инхибитори на mTOR в кръвта при съпътстваща употреба с канабидиол. Едновременното приложение на канабидиол с перорално прилаган инхибитор на mTOR при проучване при здрави доброволци води до повишаване на експозицията на инхибитора на mTOR с приблизително 2,5 пъти както за C_{max} , така и за AUC, поради инхибиране на P-gp ефлукса в червата от канабидиол. Установено е, че темсирилимус е субстрат на P-gp *in vitro*. Необходимо е повишено внимание при едновременното прилагане на канабидиол и темсирилимус, като се следи внимателно за нежелани реакции и дозата темсирилимус се коригира, ако е необходимо (вж. точки 4.2 и 4.4).

Взаимодействие с лекарствени продукти, метаболизиращи чрез CYP2D6 или CYP3A4/5

При 23 здрави индивиди, концентрацията на дезипрамин, който е субстрат на CYP2D6, не се променя при едновременно прилагане на 25 mg темсирилимус. Ефектът на CYP2D6 инхибиране след прилагане на еднократна доза от 175 mg и 75 mg темсирилимус е изследван при 36 пациенти с МКЛ, включително 4 слаби метаболитори. Популационният фармакокинетичен анализ, базиран на отделни проби, не показва клинично значим ефект на взаимодействие върху AUC и C_{max} при CYP2D6 субстрата дезипрамин. Не се очаква клинично значим ефект при едновременно прилагане на темсирилимус с вещества, които се метаболизират от CYP2D6.

Ефектът на доза от 175 или 75 mg темсирилимус върху CYP3A4/5 субстрати не е проучен. *In vitro* проучвания в човешки чернодробни микрозомни, последвани от физиологично базирано фармакокинетично моделиране, обаче показват, че плазмените концентрации, получени след доза от 175 mg темсирилимус, най-вероятно водят до съответно инхибиране на CYP3A4/5 (вж. точка 5.2). Ето защо се препоръчва повишено внимание при едновременното прилагане на

темсиролимус в доза от 175 mg с лекарствени продукти, които се метаболизират основно чрез CYP3A4/5 и които имат тесен терапевтичен индекс.

Взаимодействия с лекарствени продукти, които са субстрати на P-гликопротеин

В едно проучване *in vitro* темсиролимус инхибира транспортирането на субстрати на P-гликопротеин (P-gp) с IC₅₀ стойност 2 μM. Ефектът на инхибирането на P-gp не е изследван *in vivo* в клинично проучване за лекарствени взаимодействия, но последните предварителни данни от фаза 1 на проучване, комбиниращо леналидомид (доза от 25 mg) и темсиролимус (доза от 20 mg), изглежда подкрепят *in vitro* находките и предполагат повишен риск от нежелани събития. Следователно, когато темсиролимус се прилага едновременно с лекарствени продукти, които са P-gp субстрати (напр. дигоксин, винкристин, колхицин, дабигатран, леналидомид и паклитаксел), трябва да има внимателно проследяване за нежелани събития, свързани с едновременно прилаганите лекарствени продукти.

Амфибилни средства

Темсиролимус се свързва с фосфолипидоза при плъхове. Фосфолипидоза не е наблюдавана при мишки или маймуни, лекувани с темсиролимус, нито пък е документирана при пациенти, лекувани с темсиролимус. Въпреки че не е доказано, че при пациенти, на които е приложен темсиролимус, съществува риск от фосфолипидоза, е възможно комбинираното приложение на темсиролимус заедно с други амфибилни средства като амиодарон или статини да доведе до увеличен риск от предизвикана от амфибилни лекарства белодробна токсичност.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Поради неизвестния риск, свързан с потенциалната експозиция по време на ранна бременност, жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да не забременяват, докато приемат Torisel.

Мъжете с партньорки с детероден потенциал трябва да използват медицински приемлив метод за контрацепция, докато получават Torisel (вж. точка 5.3).

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на темсиролимус при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност. В проучвания върху репродукцията при животни темсиролимус причинява ембрио/фетотоксичност, проявяваща се в смъртност и намалено тегло на фетуса (със свързано забавяне на осификацията на скелета) при плъхове и зайци. Тератогенни ефекти (омфалоцеле) се наблюдават при зайци (вж. точка 5.3).

Потенциалният риск при хора не е известен. Torisel не трябва да се използва по време на бременност, освен ако рискът за плода е оправдан от очакваната полза за майката. Съдържанието на етанол в този продукт трябва да се вземе предвид при бременни жени (вж. точка 4.4).

Torisel съдържа пропиленгликол (вж. точка 4.4). Пропиленгликол не показва репродуктивна токсичност или токсичност за развитието при животни или хора. Той обаче може да достигне фетуса. Приложението на ≥ 50 mg/kg/ден пропиленгликол при бременни жени трябва да се обмисли при всеки отделен случай.

Кърмене

Не е известно дали темсиролимуc се екскретира в кърмата. Екскрецията на темсиролимуc в млякото при животни не е проучвана. Сиролимуc обаче, който е главният метаболит на темсиролимуc, се екскретира в млякото на плъхове в период на лактация. Поради възможността за нежелани реакции към темсиролимуc при кърмачета, кърменето трябва да се спре по време на терапията.

Съдържанието на етанол в този продукт трябва да се вземе предвид при кърмачки (вж. точка 4.4).

Torisel съдържа пропиленгликол (вж. точка 4.4). Пропиленгликол не показва репродуктивна токсичност или токсичност за развитието при животни и хора. Той обаче се открива в кърмата и може да настъпи перорална абсорбция при кърмачето. Приложението на ≥ 50 mg/kg/ден пропиленгликол от кърмачки трябва да се обмисли при всеки отделен случай.

Фертилитет

При мъжки плъхове се съобщава за намален фертилитет и частично обратимо намаляване на броя на сперматозоидите (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Темсиролимуc не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини, въз основа на наличните доказателства.

При пациенти, получаващи по-високата доза от 175 mg темсиролимуc интравенозно за лечение на МКЛ, количеството етанол в този лекарствен продукт може да влоши способността за шофиране или за използване на машини (вж. точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Най-сериозните реакции, наблюдавани при темсиролимуc при клиничните проучвания, са реакции на свръхчувствителност/реакции, свързани с инфузията (включително някои животозастрашаващи и редки реакции с летален изход), хипергликемия/глюкозна непоносимост, инфекции, интерстициална белодробна болест (пневмонит), хиперлипемия, вътречерепен кръвоизлив, бъбречна недостатъчност, чревна перфорация, усложнения при заздравяването на раните, тромбоцитопения, неутропения (включително фебрилна неутропения), белодробна емболия.

Нежеланите реакции (от всички степени), проявени при поне 20% от пациентите при проучвания по регистър при БКК и МКЛ, включват анемия, гадене, обрив (включително обрив, сърбящ обрив, макулопапулозен обрив, пустулозен обрив), понижен апетит, едема, астения, умора, тромбоцитопения, диария, треска, епистаксис, възпаление на лигавиците, стоматит, повръщане, хипергликемия, хиперхолестеролемия, дисгеузия, пруритус, кашлица, инфекция, пневмония, диспнея.

Наблюдават се катаракти при някои пациенти, които са получавали комбинация от темсиролимуc и IFN- α .

Въз основа на резултатите от проучвания фаза 3, пациентите в старческа възраст е по-вероятно да изпитат определени нежелани реакции, включително подуване на лицето, пневмония, плеврален излив, тревожност, депресия, безсъние, диспнея, левкопения, лимфопения, миалгия, артралгия, агеузия, замаяност, инфекция на горните дихателни пътища, мукозит и ринит.

Сериозни нежелани реакции, наблюдавани при клиничните проучвания с темсиролимуc за авансирал БКК, но не и при клиничните проучвания с темсиролимуc при МКЛ, включват:

анафилаксия, нарушено заздравяване на рани, бъбречна недостатъчност с летален изход и белодробна емболия.

Сериозните нежелани реакции, наблюдавани при клиничните проучвания с темсиролимуc при МКЛ, но не и при клиничните проучвания с темсиролимуc за авансирал БКК, включват: тромбоцитопения и неутропения (включително фебрилна неутропения).

Вижте точка 4.4 за допълнителна информация по отношение на сериозните нежелани реакции, включително подходящи мерки, които трябва да се предприемат при настъпване на определени реакции.

Възникването на нежелани реакции в следствие на дозировка от 175 mg темсиролимуc/седмица при МКЛ, напр. степен 3 или 4, за инфекции или тромбоцитопения, е свързано с по-голяма честота от тази, наблюдавана при 75 mg темсиролимуc/седмица или при конвенционална химиотерапия.

Табличен списък на нежеланите реакции

По-долу са описани нежеланите реакции, съобщени при пациенти с БКК и МКЛ при проучванията фаза 3 (табл. 1), по системно-органен клас, честота и степен на тежест (NCI-CTCAE). Честотите са дефинирани, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Табл. 1: Нежелани реакции от клинични изпитвания при БКК (проучване 3066K1-304) и при МКЛ (проучване 3066K1-305)

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция	Всички степени n (%)	Степен 3 и 4 n (%)
Инфекции и инфестации	Много чести	Бактериални и вирусни инфекции (включително инфекция, вирусна инфекция, целулит, херпес зостер, орален херпес, грип, херпес симплекс, очен херпес зостер, херпесна вирусна инфекция, бактериална инфекция, бронхит*, абсцес, ранева инфекция, пост-оперативна ранева инфекция)	91 (28,3)	18 (5,6)
		Пневмония ^a (включително интерстициална пневмония)	35 (10,9)	16 (5,0)
	Чести	Сепсис* (включително септичен шок)	5 (1,6)	5 (1,6)
		Кандидоза (включително орална и анална кандидоза) и гъбична инфекция/гъбична инфекция на кожата	16 (5,0)	0 (0,0)
		Инфекция на пикочните пътища (включително цистит)	29 (9,0)	6 (1,9)
		Инфекция на горните дихателни пътища	26 (8,1)	0 (0,0)
		Фарингит	6 (1,9)	0 (0,0)

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция	Всички степени n (%)	Степен 3 и 4 n (%)
		Синузит	10 (3,1)	0 (0,0)
		Ринит	7 (2,2)	0 (0,0)
		Фоликулит	4 (1,2)	0 (0,0)
	Нечести	Ларингит	1 (0,3)	0 (0,0)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Неутропения	46 (14,3)	30 (9,3)
		Тромбоцитопения**	97 (30,2)	56 (17,4)
		Анемия	132(41,1)	48 (15)
	Чести	Левкопения **	29 (9,0)	10 (3,1)
		Лимфопения	25 (7,8)	16 (5,0)
Нарушения на имунната система	Чести	Реакция на свръхчувствителност/ лекарствена свръхчувствителност	24 (7,5)	1 (0,3)
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Хипергликемия	63 (19,6)	31 (9,7)
		Хиперхолестеролемия	60 (18,7)	1 (0,3)
		Хипертриглицеридемия	56 (17,4)	8 (2,5)
		Понижен апетит	107 (33,3)	9 (2,8)
		Хипокалиемия	44 (13,7)	13 (4,0)
	Чести	Захарен диабет	10 (3,1)	2 (0,6)
		Дехидратация	17 (5,3)	8 (2,5)
		Хипокалциемия	21 (6,5)	5 (1,6)
		Хипофосфатемия	26 (8,1)	14 (4,4)
		Хиперлипидемия	4 (1,2)	0 (0,0)
Психични нарушения	Много чести	Безсъние	45 (14,0)	1 (0,3)
	Чести	Депресия	16 (5,0)	0 (0,0)
		Тревожност	28 (8,7)	0 (0,0)
Нарушения на нервната система	Много чести	Дисгеузия	55 (17,1)	0 (0,0)
		Главоболие	55 (17,1)	2 (0,6)
	Чести	Замаяност	30 (9,3)	1 (0,3)
		Парестезия	21 (6,5)	1 (0,3)
		Сънливост	8 (2,5)	1 (0,3)
		Агеузия	6 (1,9)	0 (0,0)
	Нечести	Вътречерепен кръвоизлив	1 (0,3)	1 (0,3)
Нарушения на очите	Чести	Конюнктивит (включително конюнктивит, слъзни нарушения)	16 (5,0)	1 (0,3)
	Нечести	Очен кръвоизлив***	3 (0,9)	0 (0,0)
Сърдечни нарушения	Нечести	Перикарден излив	3 (0,9)	1 (0,3)
Съдови нарушения	Чести	Венозен тромбоемболизъм (включително дълбока венозна тромбоза, венозна тромбоза)	7 (2,2)	4 (1,2)
		Тромбофлебит	4 (1,2)	0 (0,0)
		Хипертония	20 (6,2)	3 (0,9)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Диспнея ^а	79 (24,6)	27 (8,4)
		Епистаксис **	69 (21,5)	1 (0,3)
		Кашлица	93 (29,0)	3 (0,9)
	Чести	Интерстициална белодробна болест ^{а,****}	16 (5,0)	6 (1,9)
		Плеврален излив ^{а,б}	19 (5,9)	9 (2,8)
Нечести	Белодробна емболия ^а	2 (0,6)	1 (0,3)	

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция	Всички степени n (%)	Степен 3 и 4 n (%)
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене	109 (34,0)	5 (1,6)
		Диария	109(34,0)	16 (5,0)
		Стоматит	67 (20,9)	3 (0,9)
		Повръщане	57 (17,8)	4 (1,2)
		Запек	56 (17,4)	0 (0,0)
		Коремна болка	56 (17,4)	10 (3,1)
	Чести	Стомашно-чревен кръвоизлив (включително анален, ректален, хемороидален кръвоизлив, кръвоизлив на устните и устата, кръвене на венците)	16 (5,0)	4 (1,2)
		Гастрит **	7 (2,1)	2 (0,6)
		Дисфагия	13 (4,0)	0 (0,0)
		Подуване на корема	14 (4,4)	1 (0,3)
		Афтозен стоматит	15 (4,7)	1 (0,3)
		Болка в устата	9 (2,8)	1 (0,3)
		Гингивит	6 (1,9)	0 (0,0)
Нечести	Перфорация на червата ^a / дуоденума	2 (0,6)	1 (0,3)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив (включително обрив, пруритозен обрив, макуло-папулозен обрив, генерализиран обрив, макулозен обрив, папулозен обрив)	138 (43,0)	16 (5,0)
		Пруритус (включително генерализиран пруритус)	69 (21,5)	4 (1,2)
		Суха кожа	32 (10,0)	1 (0,3)
	Чести	Дерматит	6 (1,9)	0 (0,0)
		Ексфолиативен обрив	5 (1,6)	0 (0,0)
		Акне	15 (4,7)	0(0,0)
		Нарушения на ноктите	26 (8,1)	0 (0,0)
		Екхимоза***	5 (1,6)	0 (0,0)
		Петехии***	4 (1,2)	0 (0,0)
	Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия	50 (15,6)
Болка в гърба			53 (16,5)	8 (2,5)
Чести		Миалгия	19 (5,9)	0 (0,0)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Бъбречна недостатъчност ^a	5 (1,6)	0 (0,0)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора	133 (41,4)	31 (9,7)
		Оток (включително генерализиран оток, оток на лицето, периферен оток, оток на скротума, генитален оток)	122 (38,0)	11 (3,4)
		Астения ^a	67 (20,9)	16 (5,0)
		Възпаление на лигавиците	66 (20,6)	7 (2,2)
		Треска	91 (28,3)	5 (1,6)
		Болка	36 (11,2)	7 (2,2)

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция	Всички степени n (%)	Степен 3 и 4 n (%)
		Втрисане	32 (10,0)	1 (0,3)
		Болка в гърдите	32 (10,0)	1 (0,3)
	Нечести	Нарушено заздравяване на рани	2 (0,6)	0 (0,0)
Изследвания	Много чести	Повишени стойности на креатинин в кръвта	35 (10,9)	4 (1,2)
	Чести	Повишени стойности на аспаргат аминотрансфераза	27 (8,4)	5 (1,6)
	Чести	Повишени стойности на аланин аминотрансфераза	17 (5,3)	2 (0,6)

а: Един летален случай

б: Едно фатално събитие с плеврален излив, настъпило в рамото с ниска доза (175/25 mg) на проучването при МКЛ

*Повечето NCI-CTC реакции от трета и по-висока степен, наблюдавани при клиничните изпитвания на темсиролимуc при МКЛ

** Повечето NCI-CTC реакции от всички степени, наблюдавани при клиничните изпитвания на темсиролимуc при МКЛ

*** Всички NCI-CTC реакции степен 1 и 2, наблюдавани при клиничните изпитвания на темсиролимуc при МКЛ

****Интерстициалната белодробна болест се определя чрез набор от свързани предпочитани термини: интерстициална белодробна болест (n = 6), пневмонит^a (n = 7), алвеолит (n = 1), алергичен алвеолит (n = 1), белодробна фиброза (n = 1) и еозинофилна пневмония (n = 0).

Нежеланите лекарствени реакции, за които е съобщено при постмаркетинговия опит, са описани по-долу (табл. 2)

Табл. 2: Нежелани лекарствени реакции, съобщени при постмаркетинговия опит

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Редки	Пневмония, причинена от <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	Реакции от типа на ангионевротичен оток
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	С неизвестна честота	Синдром на Stevens-Johnson
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	С неизвестна честота	Рабдомиолиза

Описание на избрани нежелани реакции

Постмаркетингов опит

Съобщава се за реакции от типа на ангионевротичен оток при някои пациенти, които са получавали едновременно темсиролимуc и АСЕ-инхибитори.

Съобщени са случаи на РСР, някои от тях с летален изход (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

По време на проучване фаза 1/2, на 71 пациенти (59 пациенти на възраст от 1 до 17 години и 12 пациенти на възраст от 18 до 21 години) е прилаган темсиролимуc при дози 10 mg/m² до 150 mg/m² (вж. точка 5.1).

Нежеланите реакции, съобщени при най-висок процент от пациентите, са били хематологични (анемия, левкопения, неутропения и тромбоцитопения), метаболитни (хиперхолестеролемия, хиперлипемия, хипергликемия, повишени стойности на серумната аспартат-аминотрансфераза (АСАТ) и серумната аланин аминотрансфераза (АЛАТ) и храносмилателни (мукозит, стоматит, гадене и повръщане).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма конкретно лечение за предозиране на темсиролимуc. Темсиролимуc е прилаган безопасно, многократно интравенозно в дози до 220 mg/m² на пациенти с бъбречен рак, но при МКЛ две приложения на 300 mg темсиролимуc/седмица на един пациент довеждат до степен 3 ректален кръвоизлив и степен 2 диария.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори; АТС код: L01E G01

Механизъм на действие

Темсиролимуc е селективен инхибитор на mTOR (таргетен за рапамицин при бозайници). Темсиролимуc се свързва с втреклетъчен протеин (FKBP-12) и комплексът протеин-темсиролимуc се свързва и инхибира действието на mTOR, който контролира клетъчното делене. *In vitro*, при високи концентрации (10-20 µM) темсиролимуc може да се свърже и да инхибира mTOR в отсъствие на FKBP-12. Наблюдава се двуфазен дозов отговор на инхибиране на клетъчния растеж. Високите концентрации водят до пълно инхибиране на клетъчния растеж *in vitro*, докато инхибирането, медирано само от комплекса FKBP-12/темсиролимуc, води до намаляване на клетъчната пролиферация с приблизително 50%. Инхибирането на действието на mTOR води до забавяне на растежа във фаза G1 при наномоларни концентрации и до блокиране на растежа при микромолярни концентрации в третираните туморни клетки, което е резултат от избирателно прекъсване на трансляцията на протеини-регулатори на клетъчния цикъл като тип D циклини, с-тус и орнитиндекарбоксилаза. Когато се инхибира действието на mTOR, се блокира способността му да фосфорилира и така да контролира действието на протеиновите фактори на трансляцията (4E-BP1 и S6K - и двата след mTOR в P13 киназа/АКТ пътя), които контролират клетъчното делене.

Освен регулацията на протеините на клетъчния цикъл, mTOR може да регулира трансляцията на индуцируемите от хипоксия фактори HIF-1 и HIF-2 алфа. Тези транскрипционни фактори регулират способността на туморите да се приспособяват към хипоксична среда и да

образуват ангиогенния фактор съдово-ендотелен растежен фактор (VEGF). Противотуморният ефект на темсиrolимус следователно може също отчасти да се дължи на способността му да потиска нивата на HIF и VEGF в тумора или туморната микросреда, като така нарушава развитието на кръвоносните съдове.

Клинична ефикасност и безопасност

Бъбречноклетъчен карцином

Безопасността и ефикасността на темсиrolимус при лечението на напреднал БКК са проучени при следните две рандомизирани клинични проучвания:

Клинично проучване на БКК 1

Клинично проучване на БКК 1 е фаза 3, многоцентрово, 3-раменно, рандомизирано, открито проучване при нелекувани преди това пациенти с напреднал БКК и с 3 или повече, от 6 предварително избрани прогностични рискови фактора (по-малко от 1 година от момента на първоначалната диагноза на БКК до рандомизирането, статус по скалата на Karnofsky 60 или 70, хемоглобин под долната граница на нормата, коригиран калций над 10 mg/dl, лактатдеhidрогеназа > 1,5 пъти над горната граница на нормата, повече от 1 орган на метастазиране). Първичната крайна точка на проучването е общата преживяемост (ОП). Вторичните крайни точки включват преживяемост без прогресия (ПБП), степен на обективно повлияване (СОП), степен на клинична полза, време до неуспех от лечението (ВНЛ) и измерване на преживяемостта, преизчислена към качеството. Пациентите са стратифицирани по предхождаща нефректомия в 3 географски региона и са случайно разпределени (1:1:1) да получават само IFN- α (n = 207), само темсиrolимус (25 mg веднъж седмично; n = 209) или комбинацията от IFN- α и темсиrolимус (n = 210).

При клинично проучване на БКК 1, темсиrolимус 25 mg е свързан със статистически значимо предимство пред IFN- α при първичната крайна точка ОП при втория предварително определен междинен анализ (n = 446 събития, p = 0,0078). Рамото на темсиrolимус показва 49% увеличаване при медианата на ОП в сравнение с рамото на IFN- α . Темсиrolимус е свързан също със статистически значими предимства пред IFN- α по отношение на вторичните крайни точки ПБП, ВНЛ и степента на клиничната полза.

Комбинацията от темсиrolимус 15 mg и IFN- α не води до значимо увеличаване на общата преживяемост в сравнение с IFN- α самостоятелно, както при междинния анализ (медиана 8,4 спрямо 7,3 месеца, коефициент на риска = 0,96, p = 0,6965), така и при окончателния анализ (медиана 8,4 спрямо 7,3 месеца, коефициент на риска = 0,93, p = 0,4902). Лечението с комбинацията темсиrolимус и IFN- α води до статистически значимо повишаване на честотата на определени нежелани реакции от степен 3-4 (загуба на тегло, анемия, неутропения, тромбоцитопения и възпаление на лигавиците) в сравнение с нежеланите реакции, наблюдавани в рамената на IFN- α или темсиrolимус самостоятелно.

Обобщение на резултатите за ефикасност при клинично проучване на БКК 1 с темсиrolимус

Параметър	темсиrolим n = 209	IFN- α n = 207	P-стойност ^a	Коефициент на риска (95% ДИ) ^b
Предварително определен междинен анализ				
Медиана на общата преживяемост Месеци (95% ДИ)	10,9 (8,6, 12,7)	7,3 (6,1, 8,8)	0,0078	0,73 (0,58, 0,92)
Окончателен анализ				

Параметър	темсиролим усп = 209	IFN- α n = 207	P-стойност ^a	Коефициент на риска (95% ДИ) ^b
Медиана на общата преживяемост Месеци (95% ДИ)	10,9 (8,6, 12,7)	7,3 (6,1, 8,8)	0,0252	0,78 (0,63, 0,97)
Медиана на преживяемостта без прогресия по независима оценка Месеци (95% ДИ)	5,6 (3,9, 7,2)	3,2 (2,2, 4,0)	0,0042	0,74 (0,60, 0,91)
Медиана на преживяемостта без прогресия по оценка на изследователя Месеци (95% ДИ)	3,8 (3,6, 5,2)	1,9 (1,9, 2,2)	0,0028	0,74 (0,60, 0,90)
Степен на общо повлияване по независима оценка % (95% ДИ)	9,1 (5,2, 13,0)	5,3 (2,3, 8,4)	0,1361 ^c	NA

ДИ = доверителен интервал; NA = неприложимо.

- ^a. Въз основа на логаритмично трансформиран ренков тест, стратифициран по предхождаща нефректомия и регион.
- ^b. Въз основа на модел на Cox за пропорционалност на риска, стратифициран по предхождаща нефректомия и регион.
- ^c. Въз основа на тест на Cochran-Mantel-Haenszel, стратифициран по предхождаща нефректомия и регион.

При клинично проучване на БКК 1, 31% от пациентите, лекувани с темсиролимус, са на 65 години или по-възрастни. При пациентите на възраст под 65 години медианата на общата преживяемост е 12 месеца (95% ДИ 9,9, 14,2) с коефициент на риска 0,67 (95% ДИ 0,52-0,87) в сравнение с тези, лекувани с IFN- α . При пациентите на 65 години или по-възрастни, медианата на общата преживяемост е 8,6 месеца (95% ДИ 6,4-11,5) с коефициент на риска 1,15 (95% ДИ 0,78, 1,68) в сравнение с тези, лекувани с IFN- α .

Клинично проучване на БКК 2

Клинично проучване на БКК 2 е рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово проучване с амбулаторни пациенти за оценка на ефикасността, безопасността и фармакокинетиката на три дози темсиролимус, прилагани на лекувани преди това пациенти с напреднал БКК. Първичната крайна точка за ефикасност е СОО, но ОП също е оценена. Сто и единадесет (111) пациенти са случайно разпределени в съотношение 1:1:1 да получават 25 mg, 75 mg или 250 mg темсиролимус интравенозно веднъж седмично. При рамото на 25 mg (n = 36) всички пациенти са имали метастатична болест; 4 (11%) не са имали предхождаща химио- или имунотерапия; 17 (47%) са имали един вид предхождащо лечение и 15 (42%) са имали 2 или повече вида предхождащо лечение за БКК. Двадесет и седем (27, 75%) са претърпели нефректомия. Двадесет и четири (24, 67%) са имали статус (PS) по скалата на Източна кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) = 1, а 12 (33%) са имали ECOG PS = 0.

За пациентите, лекувани веднъж седмично с 25 mg темсиролимус, ОП е 13,8 месеца (95% ДИ: 9,0, 18,7 месеца); СОО е 5,6% (95% ДИ: 0,7, 18,7%).

Мантелноклетъчен лимфом

Безопасността и ефикасността на интравенозен темсиrolимус за лечението на рецидивирал и/или рефрактерен МКЛ са проучени в следното клинично проучване фаза 3.

Клинично проучване при МКЛ

Клиничното проучване при МКЛ е контролирано, рандомизирано, открито, многоцентрово проучване при амбулаторни пациенти, сравняващо 2 различни схеми на прилагане на темсиrolимус, с избрано от изследователя лечение на пациенти с рецидивирал и/или рефрактерен МКЛ. До проучването са допуснати пациенти с МКЛ (който е потвърден от анализ на хистологията, имунофенотипа и циклин D1), които са получили преди това от 2 до 7 курса на терапия, включващи антрациклини и алкилиращи средства, и ритуксимаб (и биха могли да включват трансплантация на хематопоетични стволови клетки), и чието заболяване е рецидивирало и/или рефрактерно. Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1:1 да получават темсиrolимус интравенозно 175 mg (3 последователни седмични дози), последвани от 75 mg седмично (n = 54), темсиrolимус интравенозно 175 mg (3 последователни седмични дози), последвани от 25 mg седмично (n = 54), или по избор на изследователя лечение само с едно средство (както е уточнено в протокола; n = 54). Терапиите по избор на изследователя включват: гемцитабин (интравенозно: 22 [41,5%]), флударабин (интравенозно: 12 [22,6%] или перорално: 2 [3,8%]), хлорамбуцил (перорално: 3 [5,7%]), кладрибин (интравенозно: 3 [5,7%]), етопозид (интравенозно: 3 [5,7%]), циклофосфамид (перорално: 2 [3,8%]), талидомид (перорално: 2 [3,8%]), винбластин (интравенозно: 2 [3,8%]), алемтузумаб (интравенозно: 1 [1,9%]) и леналидомид (перорално: 1 [1,9%]). Първичната крайна точка на проучването е ПБП, преценена от независим рентгенолог и от онкологичен преглед. Вторичните крайни точки за ефикасност включват ОП и СОП.

Резултатите от клиничното проучване при МКЛ са обобщени в следващата таблица. Темсиrolимус 175/75 (темсиrolимус 175 mg седмично в продължение на 3 седмици, последвани от 75 mg седмично) води до подобрене на ПБП в сравнение с избора на изследователя при пациенти с рецидивирал и/или рефрактерен МКЛ, което е статистически значимо (коефициент на риска = 0,44; p-стойност = 0,0009). Медианата на ПБП в групата на темсиrolимус 175/75 mg (4,8 месеца) е удължена с 2,9 месеца в сравнение с групата с избрано от изследователя лечение (1,9 месеца). ОП е подобна.

Темсиrolимус се свързва също със статистически значими предимства пред избора на изследователя по отношение на вторичната крайна точка СОП. Оценка на ПБП и СОП се основават на заслепен независим рентгенологичен анализ на повлияването на тумора с използване на критериите International Workshop Criteria.

Обобщение на резултатите за ефикасност от клиничното проучване на темсиrolимус при МКЛ

Параметър	Темсиrolимус 175/75 mg n = 54	Избор на изследователя (inv choice) n = 54	P-стойност	Коефициент на риска (97,5% ДИ) ^a
Медиана на преживяемост без прогресия ^b Месеци (97,5% ДИ)	4,8 (3,1, 8,1)	1,9 (1,6, 2,5)	0,0009 ^b	0,44 (0,25, 0,78)
Степен на обективно повлияване ^b % (95% ДИ)	22,2 (11,1, 33,3)	1,9 (0,0, 5,4)	0,0019 ^г	NA

Обща преживяемост Месеци (95% ДИ)	12,8 (8,6, 22,3)	10,3 (5,8, 15,8)	0,2970 ^b	0,78 (0,49, 1,24)
Преживяемост от една година % (97.5% ДИ)	0,47 (0,31, 0,61)	0,46 (0,30, 0,60)		

^a В сравнение с *inv choice* въз основа на модел на Cox за пропорционалност на риска

^b Оценката на болестта се основава на рентгенографски преглед от независими рентгенолози и преглед на клиничните данни от независими онколози.

^c В сравнение с *inv choice* въз основа на логаритмично трансформиран ренков тест.

^d В сравнение само с *inv choice* въз основа на точния тест на Fisher.

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; NA = неприложимо.

В групата на лечение с темсирилимус 175 mg (3 последователни седмични дози), последван от 25 mg седмично, не се установява значимо увеличение на ПБП в сравнение с избраното от изследователя лечение (медиана 3,4 спрямо 1,9 месеца, коефициент на риска = 0,65, ДИ = 0,39, 1,10, p = 0,0618).

В клиничното проучване при МКЛ няма разлика в ефикасността при пациентите по отношение на възраст, пол, раса, географски регион или характеристики на заболяването на изходното ниво.

Педиатрична популация

По време на експлораторно проучване за безопасност и ефикасност, фаза 1/2, на 71 пациенти (59 пациенти на възраст от 1 до 17 години и 12 пациенти на възраст от 18 до 21 години) е прилаган темсирилимус като интравенозна инфузия за 60 минути, веднъж седмично на триседмични цикли. В първата част, на 14 пациенти на възраст от 1 до 17 години, с авансирани рекурентни/рефрактерни солидни тумори, е приложен темсирилимус с дози от 10 mg/m² до 150 mg/m². Във втората част, на 45 пациенти на възраст от 1 до 17 години с рекурентен/рецидивирал рабдомиосарком, невробластом или глиом с висока степен на малигненост е приложен темсирилимус със седмична доза от 75 mg/m². Нежеланите реакции в повечето случаи са били подобни на наблюдаваните при възрастни (вж точка 4.8).

Установено е, че темсирилимус е неефективен при педиатрични пациенти с невробластом, рабдомиосарком и глиом с висока степен на малигненост (n = 52). При пациенти с невробластом степента на обективен отговор е била 5,3% (95% CI: 0,1%, 26,0%). След 12-седмично лечение не е наблюдаван терапевтичен отговор при пациенти с рабдомиосарком или глиом с висока степен на малигненост. Нито една от трите кохорти не е отговаряла на критериите за преминаване във втория етап на двуетапния дизайн по Simon.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Torisel във всички подгрупи на педиатричната популация при МКЛ (за педиатричната употреба вж. точка 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След прилагане на еднократна интравенозна доза от 25 mg темсирилимус при пациенти с рак, средната C_{max} в цяла кръв е 585 ng/ml (коефициент на вариация, CV = 14%), и средната AUC в кръвта е 1627 ng•h/ml (CV = 26%). При пациенти, получаващи 175 mg седмично в продължение на 3 седмици, последвано от 75 mg седмично, изчислената C_{max} в цяла кръв в края на инфузията е 2 457 ng/ml през седмица 1 и 2 574 ng/ml през седмица 3.

Разпределение

Темсиролимус показва полиекспоненциално спадане на концентрацията в цяла кръв, а разпределението може да се обясни с преференциалното свързване с FKBP-12 в кръвните клетки. Средната \pm стандартно отклонение (СО) дисоциационна константа (K_d) на свързване е $5,1 \pm 3,0$ ng/ml, отразяваща концентрацията, при която 50% от свързващите места в кръвните клетки са заети. Разпределението на темсиролимус е дозозависимо със средно (10-ти, 90-ти перцентил) максимално специфично свързване в кръвните клетки 1,4 mg (0,47 до 2,5 mg). След еднократна интравенозна доза от 25 mg темсиролимус средният стационарен обем на разпределение в цяла кръв при пациенти с рак е 172 литра.

Биотрансформация

Сиролимус, който е еквипотентен с темсиролимус, се наблюдава като основен метаболит при хора след интравенозно лечение. По време на *in vitro* проучвания на метаболизма на темсиролимус са наблюдавани сиролимус, секо-темсиролимус и секо-сиролимус. Допълнителни метаболитни пътища са хидроксилиране, редукция и деметилиране. След еднократна интравенозна доза от 25 mg при пациенти с рак AUC на сиролимус е 2,7 пъти по-голяма от AUC на темсиролимус главно поради по-дългия полуживот на сиролимус.

Елиминиране

След еднократна интравенозна доза от 25 mg темсиролимус средният \pm СО системен клирънс на темсиролимус от цяла кръв е $11,4 \pm 2,4$ l/час. Средният полуживот на темсиролимус и сиролимус са съответно 17,7 часа и 73,3 часа. След прилагане на [14 C] темсиролимус екскрецията е била основно с фецеса (78%), като на бъбречното елиминиране на активното вещество и метаболитите се падат 4,6% от приложената доза. В пробите от човешки фецес не се откриват сулфатни или глюкуронидни конюгати, което предполага, че сулфатирането и глюкуронирането по всяка вероятност не са основни пътища, участващи в екскретирането на темсиролимус. Следователно не се очаква инхибиторите на тези метаболитни пътища да засегнат елиминирането на темсиролимус.

Прогнозираните по модел стойности за клирънса от плазма след прилагане на доза от 175 mg за 3 седмици и впоследствие на 75 mg за 3 седмици показват най-ниски концентрации на темсиролимус и метаболита сиролимус съответно приблизително 1,2 ng/ml и 10,7 ng/ml.

Установено е, че темсиролимус и сиролимус са субстрати на P-gp *in vitro*.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Инхибиране на CYP изоформи

При *in vitro* проучвания в човешки чернодробни микрозомни темсирилимус инхибира каталитичното действие на CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C9 и CYP2C8 с K_i стойности съответно 3,1, 1,5, 14 и 27 μM .

IC_{50} стойностите за инхибирането на CYP2B6 и CYP2E1 от темсирилимус са съответно 48 и 100 μM . На базата на средната C_{max} в цяла кръв 2,6 μM за темсирилимус при пациенти с МКЛ, получаващи дозата от 175 mg, съществува възможност за взаимодействия с едновременно приложените лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4/5, при пациенти, лекувани с дозата от 175 mg темсирилимус (вж. точка 4.5). Физиологично базирано фармакокинетично моделиране е показало, че след четири седмици на лечение с темсирилимус, когато мидазолам се приема няколко часа след началото на инфузията на темсирилимус, AUC на мидазолам може да бъде увеличена 3-4 пъти и C_{max} около 1,5 пъти. Не е вероятно обаче концентрациите на темсирилимус в цяла кръв след интравенозно приложение на темсирилимус да инхибират метаболитното очистване на едновременно прилагани лекарствени продукти, които са субстрати на CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 или CYP2E1.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Темсирилимус трябва да се прилага с внимание при пациенти с чернодробно увреждане.

Темсирилимус се отстранява главно чрез черния дроб.

Фармакокинетиката на темсирилимус и сиролимус е изследвана при едно открито проучване с повишаване на дозата при 110 пациенти със злокачествени образувания в напреднал стадий и нормална или увредена чернодробна функция. При 7 пациенти с тежко чернодробно увреждане (ODWG, група D), получаващи дозата от 10 mg темсирилимус, средната AUC на темсирилимус е $\sim 1,7$ -пъти по-висока в сравнение със 7 пациенти с леко чернодробно увреждане (ODWG, група B). За пациенти с тежко чернодробно увреждане се препоръчва намаляване на дозата темсирилимус до 10 mg, за да се осигури експозиция на темсирилимус плюс сиролимус в кръвта (средна AUC_{sum} приблизително 6 510 ng·h/ml; n=7), които се доближават до нивата след дозата от 25 mg (средна AUC_{sum} приблизително 6580 ng·h/ml; n=6) при пациенти с нормална чернодробна функция (вж. точки 4.2 и 4.4).

AUC_{sum} на темсирилимус и сиролимус на ден 8 при пациенти с лека и умерена степен на чернодробно увреждане, приемащи 25 mg темсирилимус, е подобна на установената при пациенти без чернодробно увреждане, приемащи 75 mg (средна AUC_{sum} при леко увреждане: приблизително 9770 ng·h/ml, n=13; при умерено: приблизително 12380 ng·h/ml, n=6; нормална чернодробна функция: приблизително 10580 ng·h/ml, n=4).

Пол, тегло, раса, възраст

Фармакокинетиката на темсирилимус и сиролимус не се повлиява значимо от пола или телесното тегло. Не се наблюдават значими разлики в експозицията, когато данни от европейската популация се сравняват с японската или с негроидната популация.

При анализа на фармакокинетичните данни за популацията, увеличеното телесно тегло (между 38,6 и 158,9 kg) се свързва с двоен диапазон на най-ниска концентрация на сиролимус в цяла кръв.

Има фармакокинетични данни за темсирилимус и сиролимус при пациенти на възраст до 79 години. Възрастта изглежда не повлиява значимо фармакокинетиката на темсирилимус и сиролимус.

Педиатрична популация

При педиатричната популация клирънсът на темсирилимус е бил по-нисък и експозицията (AUC) е била по-висока, отколкото при възрастни. За разлика от това експозицията на

сиролимус е била пропорционално понижена при педиатрични пациенти, така че общата експозиция, измерена като сума от AUC (AUC_{sum}) на темсиролимус и сиролимус, е била сравнима с тази при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежелани реакции, които не са наблюдавани при клинични проучвания, но са наблюдавани при животни при нива на експозиция, подобни или дори по-ниски от клиничните нива на експозиция и имат възможно значение за клиничната употреба, са както следва: вакуолизация на клетките на панкреасните острови (плъх), тестикуларна тубулна дегенерация (мишка, плъх и маймуна), лимфоидна атрофия (мишка, плъх и маймуна), възпаление на колона/цекума с наличие на смесени клетки (маймуна) и пулмонална фосфолипидоза (плъх).

При маймуни се наблюдава диария със смесеноклетъчно възпаление на цекума или колона, която е свързана с възпалителен отговор и може да се дължи на нарушаване на нормалната чревна флора.

При мишки, плъхове и маймуни се наблюдава общ възпалителен отговор, за който свидетелства повишеното ниво на фибриноген и неутрофили и/или промени в серумните протеини, въпреки че в някои случаи тези клинично-патологични промени се отдават на кожно или чревно възпаление, както беше споменато по-горе. При някои животни липсват специфични клинични наблюдения или хистологични промени, които предполагат възпаление.

Темсиролимус не е бил генотоксичен при батерия *in vitro* (бактериална обратна мутация в *Salmonella typhimurium* и *Escherichia coli*, права мутация в миши лимфомни клетки и хромозомни аберации в яйчникови клетки от Китайски хамстер) и *in vivo* (мише микроядро) тестове.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с темсиролимус; сиролимус обаче, който е главният метаболит на темсиролимус при хора, е канцерогенен при мишки и плъхове. Съобщават се следните ефекти при мишки и/или плъхове при проведените проучвания за канцерогенност: гранулоцитна левкемия, лимфом, хепатоцелуларен аденом и карцином и тестикуларен аденом.

Понижаване на теглото на тестисите и/или хистологични лезии (напр. тубулна атрофия и тубулни гигантски клетки) се наблюдават при мишки, плъхове и маймуни. При плъхове тези промени са съпроводени от понижено тегло на допълнителните полови жлези (епидидими, простата, семенни мехурчета). В проучвания за токсичност върху репродукцията при животни се съобщава за намален фертилитет и частично обратимо намаляване на броя на сперматозоидите при мъжки плъхове. Експозициите при животни са по-ниски, отколкото наблюдаваните при хора, получаващи клинично релевантни дози темсиролимус.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Концентрат

Безводен етанол

α -токоферол рацемат (E 307)

Пропиленгликол (E 1520)

Лимонена киселина (E 330)

Разтворител

Полисорбат 80 (E-433)

Макрогол 400

Безводен етанол

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

Torisel 30 mg концентрат не трябва да се прибавя директно към водни инфузионни разтвори. Директното прибавяне на Torisel 30 mg концентрат към водни разтвори ще доведе до преципитиране на лекарствения продукт.

Винаги разреждайте Torisel 30 mg концентрат с 1,8 ml от осигурения разтворител преди прибавянето му към инфузионния разтвор. Сместа концентрат-разтворител може да се прилага само в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

След разреждане Torisel съдържа полисорбат 80, за който е известно, че повишава степента на екстракция на ди-(2-етилхексил)фталат (DEHP) от поливинилхлорид (PVC). Тази несъвместимост да се има предвид при приготвянето и прилагането на Torisel. Важно е препоръките в точки 4.2 и 6.6 да се следват стриктно.

Сакове и медицински изделия от PVC не трябва да се използват за прилагането на препарати, съдържащи полисорбат 80, тъй като полисорбат 80 извлича DEHP от PVC.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

След първото разреждане на Torisel 30 mg концентрата с 1,8 ml от осигурения разтворител:
до 24 часа, когато се съхранява под 25°C и се предпазва от светлина.

След допълнително разреждане на сместа концентрат-разтворител с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор:

6 часа, когато се съхранява под 25°C и се предпазва от светлина.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

За условията на съхранение на разрежения лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Концентрат

Флакон от прозрачно стъкло (тип 1) със запушалка от бутилова гума и пластмасова отчупваща се капачка с алуминиева обкатка, съдържащ 1,2 ml концентрат.

Разтворител

Флакон от прозрачно стъкло (тип 1) със запушалка от бутилова гума и пластмасова отчупваща се капачка с алуминиева обкатка, съдържащ 2,2 ml разтворител.

Размер на опаковката: 1 флакон концентрат и 1 флакон разтворител.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

По време на работа и приготвяне на смесите, Torisel трябва да се предпазва от прекомерно излагане на изкуствена или естествена слънчева светлина.

Когато се разрези, Torisel съдържа полисорбат 80 и поради това трябва да се използват подходящи материали за приложение (вж. точки 6.1 и 6.2).

Сакове/контейнери, които влизат в контакт с Torisel, трябва да са изработени от стъкло, полиолефин или полиетилен.

Torisel концентрат и разтворител трябва да бъде инспектиран визуално за частици и обезцветяване преди прилагане.

Да не се употребява ако съдържа частици или е с променен цвят. Да се използва нов флакон.

Разреждане

Концентратът за инфузионен разтвор трябва да се разрези с осигурения разтворител преди да се инжектира в сак/бутилка с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

Бележка: За МКЛ ще са необходими няколко флакона за всяка доза над 25 mg. Всеки флакон Torisel трябва да се разрези в съответствие с дадените по-долу указания. Нужното количество смес от концентрат-разтворител от всеки флакон трябва да се смеси в една спринцовка, за да се инжектира бързо в 250 ml сак/бутилка с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор (вж. точка 4.2).

Сместа концентрат-разтворител трябва да бъде инспектирана визуално за частици и обезцветяване.

Да не се употребява ако съдържа частици или е с променен цвят.

При приготвянето на разтвора трябва да се извърши следният двуетапен процес в асептични условия в съответствие с местните стандарти за работа с цитотоксични/цитостатични лекарствени продукти:

СТЪПКА 1: РАЗРЕЖДАНЕ НА КОНЦЕНТРАТА ЗА ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР С ОСИГУРЕНИЯ РАЗТВОРИТЕЛ

- Изтеглете 1,8 ml от осигурения разтворител.
- Инжектирайте тези 1,8 ml разтворител във флакона с Torisel 30 mg концентрат.
- Смесете разтворителя и концентрата добре чрез обръщане на флакона. Трябва да се осигури достатъчно време, за да се отделят въздушните мехурчета. Разтворът трябва да е бистър до леко опалесцентен, безцветен до жълт, практически без видими частици.

Един флакон Torisel концентрат съдържа 30 mg темсиролимус; когато 1,2 ml концентрат се смесят с 1,8 ml от осигурения разтворител, се получава краен обем от 3,0 ml и концентрацията на темсиролимус ще е 10 mg/ml. Сместа от концентрат-разтворител е стабилна под 25°C до 24 часа.

СТЪПКА 2: ПРИЛОЖЕНИЕ НА СМЕСТА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР-РАЗТВОРИТЕЛ В НАТРИЕВ ХЛОРИД 9 mg/ml (0,9%) ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР

- Изтеглете необходимото количество от сместа концентрат-разтворител (съдържащ темсиролимус 10 mg/ml) от флакона, т.е. 2.5 ml за доза темсиролимус от 25 mg.
- Инжектирайте изтегления обем бързо в 250 ml сак/бутилка с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да се осигури правилно смесване.

Сместа трябва да се размеси чрез обръщане на сака или бутилката, като се избягва прекомерно разклащане, тъй като това може да причини запенване.

Преди да се приложи, крайният разреден разтвор в сака или бутилката трябва да се проверява визуално за частици и промяна в цвета. Сместа от Torisel и натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор трябва да се предпазва от прекомерно излагане на изкуствена или естествена слънчева светлина.

При МКЛ ще са необходими няколко флакона за всяка доза над 25 mg.

Прилагане

- Прилагането на крайния разреден разтвор трябва да се извърши до шест часа от времето на първото добавяне на Torisel към натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.
- Torisel се прилага чрез инфузия за период от 30 до 60 минути веднъж седмично. Предпочитаният метод за прилагане е използването на инфузионна помпа, за да се осигури точното доставяне на лекарствения продукт.
- Трябва да се използват подходящи материали за прилагане, за да се избегне прекомерната загуба на лекарствения продукт и да се понижи степента на екстракция на ДЕНР. Материалите за прилагане трябва да се състоят от система с подходящ филтър, която не съдържа ДЕНР и PVC. За прилагане се препоръчва вграден полиетерсулфонен филтър с размер на порите не повече от 5 микрона, за да се избегне възможността от инфузиране на частици по-големи от 5 микрона. Ако наборът за прилагане няма включен вграден филтър, в края на набора трябва да се добави филтър (т.е. краен филтър), преди сместа да стигне до вената на пациента. Могат да се използват различни крайни филтри с размер на порите на филтъра от 0,2 микрона до 5 микрона. Не се препоръчва използване и на вътрешен, и на краен филтър (вж. точки 6.1 и 6.2).
- След разреждане Torisel съдържа полисорбат 80 и поради това трябва да се използват подходящи материали за прилагане (вж. точки 6.1 и 6.2). Важно е препоръките в точка 4.2 да се спазват стриктно.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствения продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/424/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 ноември 2007 г.

Дата на последно подновяване: 13 юли 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Torisel 30 mg концентрат и разтворител за инфузионен разтвор
темсиролимус

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки флакон от 1,2 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 30 mg темсиролимус.

След първото разреждане на концентрата с 1,8 ml от осигурения разтворител, концентрацията на темсиролимус е 10 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Концентратът също така съдържа: безводен етанол, α -токоферол рацемат (E 307), пропиленгликол (E 1520) и лимонена киселина (E 330).

Разтворителят съдържа: полисорбат 80 (E 433), макрогол 400 и безводен етанол.

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат и разтворител за инфузионен разтвор

Един флакон 1,2 ml концентрат.

Един флакон 2,2 ml разтворител.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да се разрези преди употреба.
Прилагане като инфузия.

Преди употреба прочетете листовката и указанията за разреждане.
За интравенозно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично: да се работи с повишено внимание.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Прочетете листовката за срока на годност на разредения продукт.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/424/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН С КОНЦЕНТРАТ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Torisel 30 mg стерилен концентрат.
темсиролимус
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Разредете преди употреба.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1,2 ml

6. ДРУГО

Цитотоксично

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН С РАЗТВОРИТЕЛ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за Torisel
i.v. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2,2 ml

6. ДРУГО

Съдържа: полисорбат 80 (E 433), макрогол 400, безводен етанол.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Torisel 30 mg концентрат и разтворител за инфузионен разтвор темсиролимус (temsirolimus)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Torisel и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да получите Torisel
3. Как се прилага Torisel
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Torisel
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Torisel и за какво се използва

Torisel съдържа активното вещество темсиролимус.

Темсиролимус е селективен инхибитор на ензима mTOR (прицелен на рапамицин при бозайници), който блокира растежа и деленето на туморната клетка.

Torisel се използва за лечението на някой от следните видове рак при възрастни:

- Напреднал рак на бъбрека (бъбречен карцином).
- Предварително лекуван мантелноклетъчен лимфом, вид рак, засягащ лимфните възли.

2. Какво трябва да знаете, преди да получите Torisel

Не използвайте Torisel

- ако сте алергични към темсиролимус, към полисорбат 80 или към някоя от останалите съставки, изброени в точка 6.
- ако сте алергични към сиролимус (използван за предпазване на организма от отхвърляне на трансплантирани бъбреци), тъй като сиролимус се освобождава от темсиролимус в организма.
- ако имате мантелноклетъчен лимфом и чернодробни проблеми.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да приемете Torisel.

- **ако сте алергични към антихистамини или не можете да използвате антихистамини** поради други медицински причини. Антихистамините се прилагат за предотвратяване на

- алергична реакция към Torisel, включително някои животозастрашаващи и редки фатални нежелани алергични реакции. Обсъдете алтернативите с Вашия лекар.
- **ако сте имали или имате тумори в мозъка или гръбначния мозък, проблеми с кръвосъсирването или поява на синини, или ако приемате лекарства, които пречат на кръвта Ви да се съсирва (като напр. варфарин и аценокумарол).** Torisel може да доведе до повишен риск от кръвоизлив в мозъка. Кажете на Вашия лекар ако приемате лекарства за разреждане на кръвта или се появи кървене или посиняване докато приемате Torisel.
 - **ако имате задух, кашлица и/или треска.** Torisel може да отслаби имунната Ви система. Може да има риск да получите инфекция на кръвта, кожата, горните дихателни пътища (включително пневмония) и/или пикочните пътища, докато приемате Torisel. Информирайте Вашия лекар ако получите нови симптоми или тези, които имате се влошат, или ако приемате или наскоро сте приемали лекарства, които водят до отслабване на Вашата имунна система.
 - **ако имате или сте имали възпаление на белите дробове.** Torisel може да предизвика неспецифичен интерстициален пневмонит. Някои пациенти не са имали симптоми или са имали слабо изразени симптоми. По тази причина Вашият лекар може да препоръча преглед на белите дробове чрез компютърна томография или рентген на гръден кош преди или по време на лечението с Torisel. Незабавно кажете на Вашия лекар ако се появят нови или се влошат старите ви дихателни симптоми, като например задух или затруднено дишане.
 - **ако пиете алкохол или сте алкохолик.** Torisel съдържа алкохол и може да навреди на страдащите от алкохолизъм. Кажете на Вашия лекар, ако имате проблем с алкохола или консумирате алкохол (вижте точка „Torisel съдържа етанол (алкохол)“).
 - **ако имате или сте имали проблеми с бъбреците.** Вашият лекар ще проследява бъбречната Ви функция.
 - **ако имате или сте имали чернодробни проблеми.** Кажете на Вашия лекар, ако се появят някои от следните симптоми на чернодробни проблеми по време на лечението с Torisel: сърбеж, пожълтяване на очите или кожата, тъмна урина и болка или дискомфорт в горната дясна област на стомаха. Вашият лекар ще направи кръвни тестове, за да провери чернодробната Ви функция и в последствие може да реши да понижи дозата на Torisel.
 - **ако имате или сте имали високи стойности на холестерол.** Torisel може да повиши триглицеридите и/или холестерола и това може да наложи лечение с липидопонижаващи средства (лекарства, използвани за понижаване на холестерола в кръвта).
 - **ако Ви предстои операция или наскоро сте имали операция.** Torisel може да повиши риска от проблеми при заздравяването на раните. При предстояща операция, обикновено се налага преустановяване на приема на Torisel. Вашият лекар ще реши кога да започне Torisel отново.
 - **ако планирате ваксинация по време на лечението с Torisel.** Ваксинацията може да е с по-малка ефективност, освен това употребата на определени ваксини трябва да се избягва по време на лечението с Torisel.
 - **ако сте над 65-годишна възраст.** Може да има по-голяма вероятност да получите някои нежелани реакции, включително оток на лицето, диария, пневмония, тревожност, депресия, задух, намален брой на белите клетки в кръвта, мускулна болка, промяна във вкусовите възприятия, инфекция на горните дихателни пътища, течност около белите дробове, афти и възпаление в устата и/или храносмилателния тракт, хрема, замайване и инфекции.
 - **Torisel може да повиши нивата на глюкозата в кръвта и да влоши захарния диабет.** Това може да доведе до необходимост от лечение с инсулин и/или перорално антидиабетно средство. Кажете на Вашия лекар, ако получите прекомерна жажда или повишена честота и количеството на уриниране.
 - **Torisel може да понижи броя на кръвните клетки, които спомагат за кръвосъсирването и създават устойчивост към инфекции.** Това може да повиши риска от кървене/образуване на синини и инфекции (вижте точка „Възможни нежелани реакции“).

- **ако имате или сте имали проблеми с очите, като катаракта.** Вашият лекар може да препоръча очен преглед преди или след лечението с Torisel.
- **ако получавате Torisel,** може да сте изложени на повишен риск от ракови заболявания, като например рак на кожата и рак на лимфните възли (лимфом).
- **ако получавате Torisel,** може да сте изложени на повишен риск от сърдечен удар. Уведомете Вашия лекар, ако получите симптоми като болка или усещане за напрежение в гърдите, ръцете, раменете или челюстта, задух, гадене, тревожност, изпотяване или световъртеж.

Консултирайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако имате някакви притеснения.

Деца и юноши

Това лекарство не е предназначено за деца и юноши на възраст под 18 години, защото авансирал рак на бъбреците и мантилоктетъчен лимфом не се отнасят за тези пациенти, а лекарството не действа на други видове рак.

Други лекарства и Torisel

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Някои лекарства могат да взаимодействат с разграждането или обмяната на Torisel и по тази причина може да се наложат корекции на дозата. По-специално трябва да уведомите Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните:

- протеазни инхибитори, използвани при лечението на инфекция с човешки имунодефицитен вирус (ХИВ)
- антибиотици (включително рифампин) или противогъбични лекарства (включително итраконазол, кетоконазол и вориконазол), използвани за лечение на инфекции
- нефазодон или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина, използвани за лечение на депресия
- антиепилептични лекарства, включително карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал
- рифабутин, използван за лечение на инфекция при хора с ХИВ и други заболявания
- билкови лекарства или природни лекове, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), използван за лечението на лека депресия
- инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори) (като еналаприл, рамиприл, лизиноприл) или блокери на калциевите канали (като амлодипин), използвани за лечението на високо кръвно налягане или други сърдечно-съдови проблеми
- амфибилни лекарства, използвани за лечението на сърдечни аритмии (като амиодарон), или статини, използвани за лечение на висок холестерол.
- сунитиниб, използван за лечението на рак на бъбрека
- лекарства, които са субстрати на Р-gp (като дигоксин, винкристин, колхицин, дабигатран, леналидомид, паклитаксел)
- канабидиол (използван при различни показания, включително за лечение на припадъци)

Torisel с храна и напитки

Грейпфрутът и сокът от грейпфрут може да увеличат концентрацията на Torisel в кръвта и трябва да се избягват.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди получаването на това лекарство.

Torisel не е проучван при бременни жени и не трябва да се използва по време на бременност освен при категорична необходимост.

Жени, които биха могли да забременеят, трябва да избягват това, като използват ефективен метод за контрол на раждаемостта по време на лечение с Torisel. Мъже, чиито партньорки биха могли да забременеят, трябва да използват медицински приемлив метод на контрацепция, докато получават Torisel.

Жените не трябва да кърмят по време на лечението с Torisel, тъй като това лекарство може да повлияе растежа и развитието на бебето.

Torisel съдържа алкохол (етанол). Ако сте бременна или кърмите Вашето бебе, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да Ви се приложи това лекарство.

Torisel съдържа пропиленгликол. Ако сте бременна, не приемайте това лекарство, освен ако не е препоръчано от Вашия лекар (вижте точка „Torisel съдържа пропиленгликол“). Пропиленгликолят може да премине в кърмата. Ако кърмите, не приемайте това лекарство, освен ако не е препоръчано от Вашия лекар (вижте точка „Torisel съдържа пропиленгликол“).

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Torisel да оказва влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Много чести нежелани реакции обаче са гадене и повръщане и проблеми при заспиване или по време на сън. Ако се чувствате зле (гадене и повръщане) или имате затруднения да заспите или да спите, бъдете внимателни при шофиране и работа с машини.

При пациенти, получаващи по-високата доза Torisel за лечение на мантилно-клетъчен лимфом, количеството алкохол в този лекарствен продукт може да влоши способността за шофиране или използване на машини (вижте точката по-долу „Torisel съдържа етанол [алкохол]“).

Torisel съдържа етанол (алкохол)

Това лекарство съдържа етанол (алкохол), еквивалентен на 18 ml бира или 7 ml вино на 25 mg доза. Пациенти, получаващи по-високата доза от 175 mg Torisel за първоначално лечение на мантилно-клетъчен лимфом, могат да получат доза етанол, еквивалентна на 122 ml бира или 49 ml вино на доза. Той е вреден, ако страдате от алкохолизъм и трябва да се има предвид при бременни или кърмачки, деца и високорискови групи като например пациенти с чернодробно заболяване или епилепсия.

Малко вероятно е количеството алкохол в това лекарство да има ефект при възрастни и юноши, а ефектите му при деца е малко вероятно да бъдат забележими. Той може да има някакви ефекти при бебета и малки деца, например да ги направи сънливи. Ако имате алкохолна зависимост, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

Количеството алкохол в това лекарство може да промени ефектите на други лекарства. Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако приемате други лекарства.

Количеството алкохол в това лекарство може да повлияе неблагоприятно способността Ви за шофиране или да промени ефектите на други лекарства (вижте точка „Предупреждения и предпазни мерки“ и „Шофиране и работа с машини“).

Torisel съдържа пропиленгликол

Torisel съдържа 503,3 mg пропиленгликол във всяка доза от 25 mg, което е еквивалентно на 201,33 mg/ml разреден продукт. Ако Вашето дете е на възраст под 5 години, говорете с Вашия

лекар или фармацевт, преди да му се приложи това лекарство, по-специално ако му се прилагат други лекарства, които съдържат пропиленгликол или алкохол. Ако сте бременна или кърмите, или ако страдате от чернодробно или бъбречно заболяване, не приемайте това лекарство, освен ако не е препоръчано от Вашия лекар. Вашият лекар може да Ви назначи допълнителни изследвания, докато приемате това лекарство.

3. Как се прилага Torisel

Torisel винаги се приготвя и прилага от лекар или друг медицински специалист под формата на интравенозна инфузия (във вената Ви).

Трябва да Ви бъде направена инжекция с антихистамин (с цел да се предотврати алергична реакция към Torisel) направо във вената приблизително 30 минути преди да Ви се приложи Torisel.

Torisel концентратът трябва първо да се разрези с 1,8 ml от осигурения разтворител, за да се получи концентрация от 10 mg/ml, преди да се инжектира в сак/бутилка с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор (вижте указанията за разреждане в края на листовката).

За рак на бъбреците препоръчителната доза е 25 mg, вливани (капково) за период от 30 до 60 минути веднъж седмично.

За мантиноклетъчен лимфом препоръчителната доза е 175 mg, вливани (капково) за период от 30 до 60 минути веднъж седмично в продължение на 3 седмици, последвана от еднократни седмични дози от 75 mg, вливани (капково) за период от 30 до 60 минути.

Лечението с Torisel трябва да продължи, докато вече нямате полза от терапията или до появата на неприемливи нежелани реакции.

Тъй като това лекарство се приготвя и се прилага от медицински специалист, е малко вероятно да получите по-висока доза или да пропуснете доза.

Ако имате притеснения относно това, кажете незабавно на Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите реакции може да са по-силно проявени при по-високата доза от 175 mg седмично по време на началното лечение за мантиноклетъчен лимфом.

Най-важните нежелани реакции, които може да проявите по време на лечението с Torisel, са описани по-долу. Ако проявите някоя от тях, незабавно потърсете медицинска помощ.

Алергични реакции

Трябва незабавно да съобщите на Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате симптоми на ангиоедем, като например подуто лице, език или глътка и затруднено дишане.

Ако се появят някои от тези реакции по време на прилагането на Torisel, лекарят или медицинската сестра ще спрат инфузията.

Кръвоизлив в мозъка

Трябва незабавно да потърсите медицинска помощ, ако се чувствате объркани, необичайно изморени, имате затруднения в говора или при преглъщане и зениците Ви са с различен размер. Тези симптоми може да бъдат предизвикани от кръвоизлив в мозъка.

Пробиване или разкъсване на червата

Трябва незабавно да потърсите медицинска помощ, ако имате коремна болка, висока температура, гадене и повръщане или кръв в изпражненията. Тези симптоми могат да са предизвикани от перфорация на червата.

Бъбречна недостатъчност

Незабавно потърсете лекарска помощ, ако страдате от общо подуване, задух, умора. Тези симптоми може да са причинени от внезапно намаляване на бъбречната функция.

Белодробна емболия

Трябва незабавно да потърсите лекарска помощ, ако получите задух, болка в областта на гръдния кош, изкашляне на кръв, учестен сърдечен ритъм, гадене, припадък, изпотяване, хрипове и лепкава или синкава кожа. Тези симптоми може да са предизвикани от кръвен съсирек в белия дроб.

Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар

- ако имате кашлица, болка в гърдите, затруднено дишане. Вашият лекар може да Ви предпише преглед на гръдния кош на рентгенов апарат
- ако броят на белите клетки в кръвта Ви е понижен. Това може да повиши риска от треска или инфекции.
- ако броят тромбоцити (кръвни клетки, които спомагат за съсирването на кръвта) е понижен. Това може да повиши риска от кръвене.
- ако нивата на холестерола и триглицеридите в кръвта Ви са се повишили.
- ако изпитвате прекомерна жажда или имате повишена честота и количество на уринирането. Вашият лекар може да Ви предпише инсулин и/или лечение с перорално антидиабетно средство.
- ако наскоро сте претърпели операция. Вашият лекар може да забави приложението на Torisel, докато раните напълно заздравеят, тъй като това лекарство може да наруши процеса на заздравяване на съществуващите рани.

Други нежелани реакции с Torisel могат да включват

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 човека)

Общо чувство за слабост, студени тръпки, подуване поради задръжка на течности, болки (включително коремна, в гърба, гърдите и ставите), стомашно неразположение (гадене и повръщане), диария, запек, главоболие, повишена температура, афти и възпаление в устата и/или храносмилателния тракт, кашлица, пневмония, кръвотечение от носа, обрив, сърбеж, суха кожа, понижен апетит, задух, ниски нива на калий в кръвта (което може да причини мускулна слабост), нисък брой червени кръвни клетки, понижен брой на вид бели кръвни клетки, които са свързани с повишен риск от инфекции, висока кръвна захар, висок холестерол, високи триглицериди, абсцес, инфекции (включително очна инфекция, грип, вирусна инфекция, бронхит), нарушена бъбречна функция (включително бъбречна недостатъчност),

кръвни тестове, които показват промени в работата на бъбреците, промяна във вкуса, проблеми със заспиването, нисък брой тромбоцити, което може да предизвика кървене или образуване на синини.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 човека)

Хрема, зачервяване и подуване на венците, болка в устата (включително афти в устата), подуване на стомаха, възпалено гърло, високо кръвно налягане, зачервени очи, включително повишено слъзоотделяне, загуба на вкуса, зачервяване и подуване на фоликулите в кожата, алергични реакции, тежко лющене на кожата, повишено кръвосъсирване (включително тромбоза на вените), ниски нива на калций в кръвта, ниски нива на фосфати в кръвта, инфекция на горните дихателни пътища, възпаление на белия дроб, течност в гръдния кош, инфекция в кръвта, обезводняване, възбуда, депресия, изтръпване и мравучкане по кожата, замайване, сънливост, кървене (от устните, устата, стомаха или червата), възпаление на стомашната лигавица, трудност при преглъщане, кръвоизливи по кожата (образуване на синини), малки точковидни кръвоизливи, нарушения на ноктите, акне, дрождена инфекция, гъбична инфекция, инфекции на пикочните пътища, цистит, изследвания на кръвта, които показват промени в начина, по който работи черният дроб, високи стойности на масти, различни от триглицеридите, в кръвта, диабет, мускулна болка.

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 човека)

Перикарден излив (течност около сърцето, която може да изисква дренаж и може да засегне изпомпването на кръвта).

Мозъчен кръвоизлив при пациенти с мозъчен тумор или които са на разреждащи кръвта лекарства, кръвоизлив в очите.

Белодробна емболия, перфорация на червата, проблеми със заздравяването на рани след операция, възпаление или подуване на гласовия апарат.

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 човека)

Белодробна инфекция, причинена от *Pneumocystis jiroveci* (пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci*).

Нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

Оток на лицето, устните, езика и гърлото, който може да причини затруднено дишане.

Сериозни реакции на кожата и/или лигавиците, които могат да включват болезнени мехури и висока температура (*синдром на Стивънс-Джонсън*).

Необяснена мускулна болка, чувствителност или слабост, което може да означава мускулно увреждане (*рабдомиолиза*).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Torisel

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след изтичане срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и кутията. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

След първото разреждане на концентрата с 1,8 ml от осигурения разтворител сместа може да се съхранява до 24 часа под 25°C и предпазена от светлина преди по-нататъшно разреждане.

След допълнително разреждане на сместа концентрат-разтворител с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, разтворът може да се съхранява до 6 часа под 25°C и предпазен от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Torisel

- Активно вещество: темсиролимуc.

Всеки флакон с концентрат съдържа 30 mg темсиролимуc.

След първото разреждане на концентрата с 1,8 ml от осигурения разтворител, концентрацията на темсиролимуc е 10 mg/ml.

- Други съставки в концентрата: безводен етанол, α-токоферол рацемат (E 307), пропиленгликол (E 1520) и лимонена киселина (E 330). Разтворителят съдържа полисорбат 80 (E 433), макрогол 400 и безводен етанол (вижте точка 2 „Torisel съдържа етанол [алкохол]“ и „Torisel съдържа пропиленгликол“).

Как изглежда Torisel и какво съдържа опаковката

Torisel е концентрат и разтворител за инфузионен разтвор.

Концентратът е бистър, безцветен до светложълт разтвор. Разтворителят е бистър до леко опалесцентен, светложълт до жълт разтвор. Разтворите практически не съдържат видими частици.

Всяка опаковка Torisel съдържа един стъклен флакон с 1,2 ml концентрат и един стъклен флакон с 2,2 ml разтворител.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 3700

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

Hrvatska

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

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката <{MM/YYYY}>

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да намерите информация за редки заболявания и лечения.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

По време на работа и при приготвяне на смесите Torisel трябва да се предпазва от прекомерно излагане на стайна и слънчева светлина.

Саковете/контейнерите, които влизат в контакт с Torisel, трябва да са изработени от стъкло, полиолефин или полиетилен.

Сакове и медицински съоръжения от поливинилхлорид (PVC) не трябва да се използват за прилагането на препарати, съдържащи полисорбат 80, тъй като полисорбат 80 извлича ди-(2-етилхексил)фталат (DEHP) от PVC.

Torisel концентрат и разтворител трябва да бъде инспектиран визуално за частици и промяна в цвета преди прилагане.

Да не се употребява ако съдържа частици или е с променен цвят. Да се използва нов флакон.

Разреждане

Концентратът за инфузионен разтвор трябва да се разреди с осигурения разтворител преди да се инжектира в сак/бутилка с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

Бележка: За мантелноклетъчен лимфом ще са необходими няколко флакона за всяка доза над 25 mg. Всеки флакон Torisel трябва да се разреди в съответствие с дадените по-долу указания. Нужното количество смес от концентрат-разтворител от всеки флакон трябва да се смеси в една спринцовка, за да се инжектира бързо в 250 ml сак/бутилка с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

Сместа концентрат-разтворител трябва да бъде инспектирана визуално за частици и промяна в цвета.

Да не се употребява ако съдържа частици или е с променен цвят.

При приготвянето на разтвора следният двуетапен процес трябва да се извърши в асептични условия в съответствие с местните стандарти за работа с цитотоксични/цитостатични лекарства:

СТЪПКА 1: РАЗРЕЖДАНЕ НА КОНЦЕНТРАТА ЗА ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР С ОСИГУРЕНИЯ РАЗТВОРИТЕЛ

- Изтеглете 1,8 ml от осигурения разтворител.
- Инжектирайте тези 1,8 ml от разтворителя във флакона с Torisel 30 mg концентрата.
- Смесете разтворителя и концентрата добре чрез обръщане на флакона. Трябва да се осигури достатъчно време, за да се отделят въздушните мехурчета. Разтворът трябва да е бистър до леко мътен, безцветен до светло жълт до жълт, по принцип без видими частици.

Един флакон Torisel концентрат съдържа 30 mg темсиролимуc; когато 1,2 ml концентрат се комбинират с 1,8 ml от осигурения разтворител, се получава краен обем от 3,0 ml и концентрацията на темсиролимуc ще е 10 mg/ml. Лекарственият продукт като смес от концентрат-разтворител е стабилен под 25°C до 24 часа .

СТЪПКА 2: ПРИЛОЖЕНИЕ НА СМЕСТА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР-РАЗТВОРИТЕЛ В НАТРИЕВ ХЛОРИД 9 MG/ML (0,9%) ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР

- Изтеглете необходимото количество от сместа концентрат-разтворител (съдържащо темсиролимус 10 mg/ml) от флакона; напр. 2,5 ml за доза темсиролимус от 25 mg.
- Инжектирайте изтегления обем бързо в 250 ml сак/бутилка с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да се осигури съответното смесване.

Сместа трябва да се размеси чрез обръщане на сака или бутилката, като се избягва прекомерно клатене, тъй като това може да причини запенване.

Крайният разреден разтвор в сака или бутилката трябва да се провери визуално за частици и промяна в цвета, преди да се прилага. Сместа от Torisel в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор трябва да се предпазва от прекомерно излагане на стайна или слънчева светлина.

При мантелноклетъчен лимфом ще са необходими няколко флакона за всяка доза над 25 mg.

Прилагане

- Прилагането на крайния разреден разтвор трябва да се извърши до шест часа от времето на първото добавяне на Torisel към натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.
- Torisel се прилага чрез инфузия за период от 30 до 60 минути веднъж седмично. Предпочитан метод за прилагане е използването на инфузионна помпа, за да се осигури точно количество от лекарствения продукт.
- Трябва да се използват подходящи материали за прилагане, за да се избегне прекомерната загуба на лекарствения продукт и да се понижи степента на екстракция на ДЕНР. Материалите за прилагане трябва да се състоят от система, несъдържаща ДЕНР и PVC, с подходящ филтър. За прилагането се препоръчва вграден полиетерсулфонен филтър с размер на порите не повече от 5 микрона, за да се избегне възможността от инфузиране на частици по-големи от 5 микрона. Ако наборът за приложение няма включен вграден филтър, в края на набора трябва да се добави филтър (т.е. краен филтър), преди сместа да стигне до вената на пациента. Могат да се използват различни крайни филтри с размер на порите на филтъра от 0,2 микрона до 5 микрона. Не се препоръчва използване и на вътрешен, и на краен филтър.
- След разреждане Torisel съдържа полисорбат 80 и поради това трябва да се използват подходящи материали за прилагане. Важно е препоръките в точки 4.2 и 6.6 от КХП да се спазват стриктно.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствения продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.