

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Torisel 30 mg concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține temsirolimus 30 mg.

După prima diluare a concentratului cu 1,8 ml din solvent, concentrația de temsirolimus este de 10 mg/ml (vezi pct. 4.2).

Excipienți cu efect cunoscut

Etanol

- 1 flacon de concentrat conține etanol anhidru 474 mg care este echivalent cu 394,6 mg/ml (39,46% m/v).
- 1,8 ml de solvent furnizat conține etanol anhidru 358 mg care este echivalent cu 199,1 mg/ml (19,91% m/v).

Propilenglicol

- 1 flacon de concentrat conține propilenglicol 604 mg care este echivalent cu 503,3 mg/ml (50,33% m/v).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Concentratul este o soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie, lipsită de particule vizibile.

Solventul este o soluție limpede până la ușor opalescentă, ușor gălbuie până la galbenă, lipsită de particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Carcinom renal

Torisel este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu carcinom renal (CCR) în stadiu avansat care prezintă cel puțin trei din cei șase factori de risc pentru prognostic (vezi pct. 5.1).

Limfom cu celule de manta

Torisel este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule de manta (LCM) recidivant și/sau refractar (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Acest medicament trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

Pacienților trebuie să li se administreze intravenos 25 mg până la 50 mg difenhidramină (sau un antihistaminic similar) cu aproximativ 30 minute înainte de administrarea fiecărei doze de temsirolimus (vezi pct. 4.4).

Tratamentul cu Torisel trebuie să continue până când pacientul nu mai obține beneficii clinice de pe urma acestuia sau până la apariția unor efecte toxice inacceptabile.

Carcinom renal

Doza de temsirolimus recomandată pentru CCR în stadiu avansat este de 25 mg, administrată în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 până la 60 de minute, o dată pe săptămână.

Tratamentul reacțiilor adverse suspectate poate necesita întreruperea temporară a tratamentului și/sau reducerea dozei de temsirolimus. În cazul în care o reacție adversă suspectată nu poate fi controlată prin amânări ale administrării dozei, doza de temsirolimus poate fi redusă în trepte de câte 5 mg pe săptămână.

Limfom cu celule de manta

Schema de administrare recomandată a temsirolimus pentru LCM este de 175 mg administrate în perfuzie pe durata a 30 până la 60 minute, o dată pe săptămână, timp de 3 săptămâni, urmate de doze săptămânale de 75 mg, administrate în perfuzie pe durata a 30 până la 60 minute. La majoritatea pacienților, doza inițială de 175 mg a fost asociată cu o incidență semnificativă a evenimentelor adverse și a necesitat reduceri sau amânări ale dozei la majoritatea pacienților. În prezent nu se cunoaște contribuția dozei inițiale de 175 mg la eficacitatea rezultatului.

Tratamentul reacțiilor adverse suspectate poate necesita întreruperea temporară și/sau reducerea dozei în cazul terapiei cu temsirolimus, în funcție de recomandările din tabelele următoare. Dacă o reacție suspectată nu poate fi tratată prin amânarea administrării dozei și/sau terapie medicală optimă, doza de temsirolimus trebuie scăzută conform tabelului privind reducerea dozei, de mai jos.

Niveluri de reducere a dozei

Nivel de reducere a dozei	Doza inițială	Doza de întreținere^a
	175 mg	75 mg
-1	75 mg	50 mg
-2	50 mg	25 mg

^a În studiul clinic privind LCM au fost permise până la două niveluri de reducere a dozei pentru fiecare pacient.

Modificările dozei de temsirolimus pe baza NAN și numărului de trombocite, determinate săptămânal

NAN	Trombocite	Doza de temsirolimus
$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$	100% din doza planificată
$< 1,0 \times 10^9/l$	$< 50 \times 10^9/l$	Pauză ^a

^a După revenire la NAN $\geq 1,0 \times 10^9/l$ (1000 celule/mm³) și trombocite la $\geq 50 \times 10^9/l$ (50000 celule/mm³), dozele trebuie modificate până la următoarea valoare mai mică a dozei, conform tabelului de mai sus. Dacă pacientul nu poate menține NAN $> 1,0 \times 10^9/l$ și trombocitele $> 50 \times 10^9/l$ la noul nivel de reducere a dozei, doza următoare mai mică trebuie administrată după ce numărul a fost restabilit.
Abreviere: NAN = număr absolut de neutrofile.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară nicio ajustare specifică a dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Nu este recomandată nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală. Temsirolimus trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Temsirolimus trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4).

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu CCR în stadiu avansat și insuficiență hepatică ușoară până la moderată. La pacienții cu CCR și insuficiență hepatică severă, doza recomandată pentru pacienți cu valori inițiale ale numărului de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$ este de 10 mg intravenos o dată pe săptămână, administrată în perfuzie pe o perioadă de 30 până la 60 minute (vezi pct. 5.2).

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu LCM și insuficiență hepatică ușoară. Temsirolimus nu trebuie utilizat la pacienții cu LCM și insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Temsirolimus nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți pentru indicațiile CCR și LCM.

Temsirolimus nu trebuie utilizat la copii și adolescenți pentru tratamentul neuroblastomului, rabdomiosarcomului sau gliomului de grad înalt, din cauza îngrijorărilor legate de eficacitate bazate pe datele disponibile (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Torisel este numai pentru administrare intravenoasă. Soluția diluată trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă.

Flaconul de concentrat trebuie mai întâi diluat cu 1,8 ml din solventul furnizat pentru a obține o concentrație de temsirolimus de 10 mg/ml. Cantitatea necesară de amestec temsirolimus-solvent (10 mg/ml) trebuie extrasă și apoi injectată rapid în soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la temsirolimus, la metaboliții săi (inclusiv sirolimus), la polisorbitat 80 sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizarea temsirolimus la pacienții cu LCM și insuficiență hepatică moderată sau severă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Incidența și severitatea evenimentelor adverse sunt dependente de doză. Pacienții cărora li se administrează doza inițială de 175 mg săptămânal pentru tratamentul LCM trebuie monitorizați atent pentru a decide reducerea sau amânarea administrării dozei.

Copii și adolescenți

Temsirolimus nu este recomandat pentru utilizare la pacienți copii și adolescenți (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.1).

Vârstnici

Pe baza rezultatelor unui studiu de fază 3 privind CCR, pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 de ani) pot fi mai expuși riscului de a prezenta anumite reacții adverse, incluzând edem, diaree și pneumonie. Pe baza rezultatelor unui studiu de fază 3 privind LCM, pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 de ani) pot fi mai expuși riscului de a prezenta anumite reacții adverse, incluzând exsudat pleural, anxietate, depresie, insomnie, dispnee, leucopenie, limfopenie, mialgie, artralgie, ageuzie, amețeli, infecții ale tractului respirator superior, mucozită și rinită.

Afectarea funcției renale/insuficiență renală

Eliminarea temsirolimus prin rinichi este neglijabilă; nu au fost efectuate studii la pacienți cu diferite grade de afectare a funcției renale (vezi pct. 4.2 și 5.2). Temsirolimus nu a fost studiat la pacienții hemodializați.

La pacienți tratați cu temsirolimus pentru CCR în stadiu avansat și/sau cu insuficiență renală preexistentă a fost observată insuficiență renală (inclusiv cu evoluție letală) (vezi pct. 4.8).

Insuficiență hepatică

Este necesară prudență în cazul pacienților cu insuficiență hepatică.

Temsirolimus este eliminat, în principal, de către ficat. Într-un studiu deschis, cu creșterea progresivă a dozei, de fază 1, la 110 subiecți cu tumori maligne avansate și funcție hepatică normală sau afectată, concentrațiile plasmatice ale temsirolimus și ale metabolitului său sirolimus au fost crescute la pacienții cu valori crescute ale aspartat aminotransferazei (AST) sau ale bilirubinei. Se recomandă evaluarea valorilor AST și bilirubinei înainte de începerea tratamentului cu temsirolimus și în continuare periodic.

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă s-a observat o creștere a numărului de evenimente letale. Au fost incluse în evenimentele letale și cazurile datorate progresiei bolii; totuși, o relație cauzală nu poate fi exclusă.

Pe baza unui studiu de fază 1, nu se recomandă ajustarea dozei de temsirolimus la pacienți cu CCR care prezintă valori inițiale ale numărului de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$ și cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată [valoarea bilirubinei totale de până la 3 ori limita superioară a normalului (LSN) cu orice valoare anormală a AST sau conform clasificării Child-Pugh de clasă A sau B]. Pentru pacienții cu CCR și insuficiență hepatică severă (valoarea bilirubinei totale de 3 ori mai mare față de LSN cu orice valoare anormală a AST sau conform clasificării Child-Pugh de clasă C), doza recomandată pentru pacienții care prezintă valori inițiale ale numărului de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$ este de 10 mg, administrată intravenos o dată pe săptămână, în perfuzie pe o perioadă de 30 până la 60 minute (vezi pct. 4.2).

Hemoragie intracerebrală

Pacienții cu tumori ale sistemului nervos central (SNC) (tumori primare ale SNC sau metastaze) și/sau cărora li se administrează tratament anticoagulant ar putea prezenta un risc crescut de apariție a hemoragiilor intracerebrale (inclusiv cu sfârșit letal) în timpul tratamentului cu temsirolimus.

Trombocitopenie, neutropenie și anemie

În studiul clinic privind LCM s-au observat trombocitopenie și/sau neutropenie de gradul 3 și 4 (vezi pct. 4.8). Pacienții cărora li se administrează temsirolimus și care prezintă trombocitopenie pot avea un risc crescut de evenimente hemoragice, inclusiv epistaxis (vezi pct. 4.8). Pacienții cărora li se administrează temsirolimus și care prezintă neutropenie inițială pot avea un risc de apariție a neutropeniei febrile. Au fost raportate cazuri de anemie în CCR și LCM (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea hemoleucogramei complete înainte de începerea tratamentului cu temsirolimus și în continuare periodic.

Infecții

Pacienții pot fi imunodeprimați și trebuie observați atent pentru apariția infecțiilor, inclusiv a celor oportuniste. Printre pacienții tratați cu 175 mg temsirolimus administrat săptămânal pentru tratamentul LCM, infecțiile (inclusiv cele de gradul 3 și 4) au fost semnificativ mai numeroase, comparativ cu administrarea unor doze mai mici și comparativ cu chimioterapia convențională. La pacienții tratați cu temsirolimus au fost raportate cazuri de pneumonie cu pneumocystis jiroveci (PPC), unele cu evoluție letală, mulți dintre aceștia fiind tratați și cu corticosteroizi sau alte medicamente imunosupresoare. În cazul pacienților care necesită administrare concomitentă de corticosteroizi sau alte medicamente imunosupresoare, poate fi luată în considerare profilaxia PPC, pe baza standardului terapeutic curent.

Cataractă

Cataracta a fost observată la unii pacienți cărora li s-a administrat temsirolimus în asociere cu interferon- α (IFN- α).

Reacții de hipersensibilitate/la perfuzare

Reacțiile de hipersensibilitate/la perfuzare (incluzând unele reacții care pot pune viața în pericol și rare reacții letale), incluzând, fără a se limita la acestea, eritem facial, dureri în piept, dispnee, hipotensiune arterială, apnee, pierderea conștienței, hipersensibilitate și anafilaxie, au fost asociate cu administrarea de temsirolimus (vezi pct. 4.8). Aceste reacții pot apărea foarte precoce la prima perfuzare, dar și la perfuzările ulterioare. Pacienții trebuie monitorizați chiar de la începutul perfuzării, iar mijloacele corespunzătoare pentru susținerea funcțiilor vitale trebuie să se afle la îndemână. La toți pacienții care prezintă reacții severe la perfuzare trebuie să se întrerupă administrarea perfuziei de temsirolimus și să se instituie măsurile adecvate de îngrijire medicală. Înainte de continuarea tratamentului cu temsirolimus la pacienții care au prezentat reacții severe sau care pot pune viața în pericol, trebuie să se facă o evaluare a raportului risc/beneficiu.

Dacă un pacient face o reacție de hipersensibilitate în timpul perfuziei cu temsirolimus în ciuda premedicației, perfuzia trebuie oprită iar pacientul trebuie ținut sub observație timp de cel puțin 30 până la 60 de minute (în funcție de severitatea reacției). În funcție de decizia medicului, tratamentul poate fi reluat după administrarea unui antagonist al receptorilor H_1 (difenhidramina sau un antihistaminic similar) și a unui antagonist al receptorilor H_2 (famotidină 20 mg intravenos sau ranitidină 50 mg intravenos), cu aproximativ 30 de minute înainte de reluarea perfuziei cu temsirolimus. Poate fi luată în considerare administrarea de corticosteroizi; pe de altă parte, nu s-a stabilit eficacitatea tratamentului cu corticosteroizi în această situație. Administrarea perfuziei poate fi reluată la o viteză mai mică (cel mult 60 de minute) și trebuie să fie încheiată în decurs de șase ore din momentul primei adăugări a temsirolimus la soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Întrucât este recomandată administrarea unui antihistaminic H_1 înainte de începerea perfuziei cu temsirolimus, temsirolimus trebuie să fie utilizat cu precauție la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la antihistaminice sau la cei cărora nu li se pot administra antihistaminice din alte motive de ordin medical.

Reacții de hipersensibilitate, incluzând reacții anafilactice/anafilactoides, angioedem, dermatită exfoliativă și vasculită de hipersensibilitate, au fost asociate cu administrarea orală de sirolimus.

Hiperglicemie/intoleranță la glucoză/diabet zaharat

Pacienții trebuie să fie informați asupra faptului că temsirolimus poate fi asociat cu o creștere a glicemiei la pacienți cu diabet zaharat și fără diabet zaharat. În cadrul unui studiu clinic de fază 3 privind CCR la pacienții cu CCR, 26% dintre pacienți au raportat hiperglicemia ca eveniment advers. În cadrul unui studiu clinic de fază 3 privind LCM la pacienții cu LCM, 11% dintre pacienți au raportat hiperglicemia ca eveniment advers. Aceasta poate conduce la necesitatea de creștere a dozei sau de inițiere a tratamentului cu insulină și/sau cu antidiabetice orale. Pacienții trebuie instruiți să raporteze senzația excesivă de sete sau creșterile volumului și frecvenței de urinare.

Afecțiune pulmonară interstițială

Au existat cazuri de pneumonită interstițială nespecifică, inclusiv raportări de sfârșit letal, apărute la pacienți cărora li s-a administrat săptămânal temsirolimus intravenos. Unii pacienți au fost asimptomatici sau au prezentat simptome minime, pneumonita fiind detectată prin tomografie computerizată sau radiografie toracică. Alții au prezentat simptome ca dispnee, tuse și febră. Unii pacienți au necesitat întreruperea tratamentului cu temsirolimus sau a celui cu corticosteroizi și/sau antibiotice, în timp ce alți pacienți și-au continuat tratamentul fără intervenții suplimentare. Se recomandă ca pacienții să fie supuși unei evaluări radiografice inițiale prin tomografie computerizată pulmonară sau radiografie toracică înainte de inițierea terapiei cu temsirolimus. Pot fi luate în considerare evaluări de urmărire periodică. Se recomandă urmărirea îndeaproape a pacienților pentru depistarea apariției de simptome respiratorii clinice, iar pacienții trebuie instruiți să raporteze cu promptitudine orice simptome respiratorii noi sau agravate. În cazul dezvoltării unor simptome respiratorii semnificative din punct de vedere clinic, administrarea temsirolimus poate fi întreruptă până la remiterea simptomelor și ameliorarea rezultatelor radiografice asociate cu pneumonita. În diagnosticul diferențial trebuie incluse infecțiile oportuniste, cum este PPC. Poate fi luat în considerare tratamentul empiric cu corticosteroizi și/sau antibiotice. În cazul pacienților care necesită administrare de corticosteroizi trebuie luată în considerare profilaxia PPC luând în considerare standardul terapeutic curent.

Hiperlipemie

Utilizarea temsirolimus la pacienții cu carcinom renal a fost asociată cu creșteri ale valorilor serice ale trigliceridelor și colesterolului. În cadrul studiului clinic 1 privind CCR, hiperlipemia a fost raportată ca eveniment advers la 27% dintre pacienți. În cadrul studiului clinic privind LCM, hiperlipemia a fost raportată ca eveniment advers la 9,3% dintre pacienți. Aceasta ar putea necesita inițierea tratamentului sau creșterea dozei medicamentului administrat pentru scăderea valorii lipidelor în sânge. Trebuie să se determine valorile serice ale colesterolului și trigliceridelor înainte de începerea tratamentului cu temsirolimus și în timpul acestuia. Asocierea cunoscută a temsirolimus cu hiperlipidemie poate predispute la infarct miocardic.

Complicații ale procesului de vindecare a rănilor

Utilizarea temsirolimus a fost asociată cu anomalii ale procesului de vindecare a rănilor; de aceea, în perioada peri-operatorie, utilizarea temsirolimus trebuie să se facă cu precauție.

Neoplasme maligne

Posibila apariție a limfoamelor și a altor neoplasme maligne, în special cutanate poate fi rezultatul imunosupresiei. Conform obiceiului în cazul pacienților cu risc sporit de apariție a cancerului cutanat, expunerea la lumina solară și la radiații ultraviolete (UV) trebuie limitată cu ajutorul vestimentației de protecție și al produselor de protecție solară cu factor de protecție ridicat.

Utilizarea concomitentă a temsirolimus și sunitinib

Asocierea temsirolimus cu sunitinib a determinat toxicitate limitată de doză. Toxicitățile limitate de doză (erupție cutanată tranzitorie maculopapulară eritematoasă de gradul 3/4, gută sau celulită care au necesitat spitalizare) au fost observate la 2 din 3 pacienți tratați în prima cohortă a studiului de fază I la doze de temsirolimus de 15 mg pe săptămână administrate intravenos și sunitinib 25 mg administrat oral, zilnic (Zilele 1-28, urmate de o perioadă de repaus de 2 săptămâni) (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și/sau a medicamentelor blocante ale canalelor de calciu

Utilizarea concomitentă a temsirolimus cu inhibitori ECA (de exemplu, ramipril) și/sau medicamente blocante ale canalelor de calciu (de exemplu, amlodipină) trebuie să se facă cu precauție. La unii pacienți care sunt tratați concomitent cu temsirolimus și un inhibitor ECA și/sau un medicament blocant al canalelor de calciu este posibil să existe un risc crescut de edem angioneurotic (inclusiv reacții tardive, apărute la două luni după inițierea tratamentului) (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Medicamente inductoare ale metabolismului CYP3A

Medicamente, cum sunt carbamazepina, fenobarbitalul, fenitoina, rifampicina și sunătoarea sunt inductori puternici ai CYP3A4/5 și pot scădea expunerea cumulată la substanțele medicamentoase active, temsirolimus și metabolitul său, sirolimus. În consecință, la pacienții cu CCR trebuie evitată administrarea continuă timp de mai mult de 5-7 zile cu medicamente care au potențial inductor asupra CYP3A4/5. Pentru pacienții cu LCM, se recomandă evitarea administrării concomitente a inductorilor CYP3A4/5, datorită dozei mai mari de temsirolimus (vezi pct. 4.5).

Medicamente inhibitoare ale metabolismului CYP3A

Medicamente cum sunt inhibitorii de protează (nelfinavir, ritonavir), antifungicele (de exemplu itraconazol, ketoconazol, voriconazol) și nefazodona sunt inhibitori puternici ai CYP3A4 și pot crește concentrațiile sanguine ale substanțelor medicamentoase active, temsirolimus și metabolitul său, sirolimus. De aceea, trebuie evitat tratamentul concomitent cu medicamente care au un puternic potențial de inhibare a CYP3A4. Tratamentul concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu aprepitant, eritromicină, fluconazol, verapamil, suc de grepfrut) trebuie administrat cu precauție numai la pacienții cărora li se administrează 25 mg de temsirolimus și trebuie evitat la pacienții cărora li se administrează doze de temsirolimus mai mari de 25 mg (vezi pct. 4.5). Trebuie luate în considerare tratamente alternative cu medicamente care nu au potențial de inhibare a CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Substanțe active care influențează glicoproteina P

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor mTOR cu inhibitori ai glicoproteinei P (gp-P) poate crește concentrațiile sanguine ale inhibitorilor mTOR. Trebuie manifestată precauție la administrarea concomitentă de temsirolimus cu medicamente care inhibă glicoproteina P. Starea clinică a pacientului trebuie atent monitorizată. Pot fi necesare ajustări ale dozei de temsirolimus (vezi pct. 4.5).

Vaccinări

Imunosupresivele pot afecta răspunsurile la vaccinare. În cursul tratamentului cu temsirolimus, vaccinarea poate avea o eficacitate mai mică. Utilizarea vaccinurilor vii trebuie evitată pe durata tratamentului cu temsirolimus. Exemple de vaccinuri vii sunt vaccinurile împotriva rujeolei, oreionului, rubeolei, vaccinul oral anti-poliomielitic, bacilul Calmette-Guérin (BCG), vaccinul împotriva febrei galbene, varicelei și vaccinul TY21a împotriva febrei tifoide.

Informații despre excipient

Etanol

După prima diluare a concentratului cu 1,8 ml din solventul furnizat, amestecul de concentrat-solvent conține 35% volum etanol (alcool), adică până la 0,693 g per doză de 25 mg de temsirolimus, echivalentul a 18 ml de bere sau 7 ml de vin pentru fiecare doză. Pacienții cărora li se administrează doza mai mare, de 175 mg temsirolimus pentru tratamentul inițial al LCM pot primi până la 4,85 g de etanol (echivalentul a 122 ml de bere sau 49 ml de vin pentru fiecare doză).

Un exemplu de expunere la etanol pe baza dozei maxime unice zilnice (vezi pct. 4.2) este după cum urmează:

- Administrarea dozei cele mai mari de temsirolimus 175 mg pentru tratamentul inițial al LCM la un adult cu greutatea de 70 kg va determina o expunere la etanol de 69,32 mg/kg care poate cauza o alcoolemie crescută, cu valoarea de aproximativ 11,5 mg/100 ml.

Comparativ, în cazul în care un adult bea un pahar cu vin sau 500 ml de bere, alcoolemia va fi de aproximativ 50 mg/100 ml.

Cantitatea de etanol din acest medicament nu determină efecte la adulți și adolescenți, iar efectele la copii nu par a fi semnificative. Poate determina anumite efecte, precum somnolența, la nou-născuți și copii mici.

Conținutul de etanol din acest medicament trebuie avut în vedere cu atenție la următoarele grupe de pacienți care pot avea un risc mai mare de reacții adverse legate de etanol:

- Femei gravide sau care alăptează (vezi pct. 4.6)
- Pacienți care suferă de alcoolism.

A se lua în considerare în cazul femeilor gravide sau care alăptează, copiilor și pacienților din grupele care prezintă un risc crescut, cum sunt cei cu boli hepatice sau epilepsie. Cantitatea de alcool din acest medicament poate interfera cu efectele altor medicamente.

Administrarea concomitentă cu medicamente care conțin, de exemplu, propilenglicol sau etanol poate duce la acumularea de etanol și poate induce reacții adverse, în special la copiii mici cu o capacitate de metabolizare redusă sau imatură.

Cantitatea de alcool din acest medicament poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.7).

Propilenglicol

Torisel conține propilenglicol (vezi pct. 2). Un exemplu de expunere la propilenglicol pe baza dozei maxime unice zilnice (vezi pct. 4.2) este după cum urmează: administrarea dozei cele mai mari de temsirolimus 175 mg pentru tratamentul inițial al LCM la un adult cu greutatea de 70 kg va determina o expunere la propilenglicol de 50,33 mg/kg și zi.

Este necesară monitorizarea medicală, inclusiv măsurarea gării osmolare și/sau anionice la pacienții cu funcții renale și/sau hepatice afectate cărora li se administrează propilenglicol ≥ 50 mg/kg și zi. Au fost raportate diverse reacții adverse atribuite propilenglicolului, cum ar fi afectarea renală (necroza tubulară acută), insuficiența renală acută și insuficiența hepatică.

Administrarea prelungită de produse care conțin propilenglicol, precum și administrarea concomitentă cu alte substraturi pentru alcool-dehidrogenază (de exemplu, alcoolul etilic) crește riscul de acumulare și toxicitate a propilenglicolului, în special la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

Dozele de propilenglicol de ≥ 1 mg/kg și zi pot determina reacții adverse grave la nou-născuți, în timp ce dozele de ≥ 50 mg/kg și zi pot determina reacții adverse la copii cu vârsta sub 5 ani și trebuie utilizate numai de la caz la caz.

Administrarea de propilenglicol ≥ 50 mg/kg și zi la gravide sau în cazul alăptării trebuie luată în considerare numai de la caz la caz (vezi pct. 4.6).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Utilizarea concomitentă a temsirolimus și sunitinib

Asocierea temsirolimus cu sunitinib a determinat toxicitate care a impus limitarea dozei. Toxicitatea care a impus limitarea dozei (erupție cutanată tranzitorie maculopapulară eritematoasă de gradul 3/4, gută sau celulită care au necesitat spitalizare) a fost observată la 2 din 3 pacienți tratați în prima cohortă a studiului de fază 1 la doze de temsirolimus de 15 mg pe săptămână administrate intravenos și sunitinib 25 mg administrat oral, zilnic (Zilele 1-28, urmate de o perioadă de repaus de 2 săptămâni) (vezi pct. 4.4).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și/sau a medicamentelor blocante ale canalelor de calciu

La pacienții cărora li s-au administrat concomitent temsirolimus sau alt inhibitor mTOR și un inhibitor ECA (de exemplu, ramipril) și/sau un medicament blocant al canalelor de calciu (de exemplu, amlodipină) a fost observată o frecvență crescută a edemului angioneurotic (inclusiv reacții tardive, apărute la două luni după inițierea tratamentului) (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Medicamente inductoare ale metabolismului CYP3A

Administrarea concomitentă a temsirolimus cu rifampicina, un inhibitor puternic al CYP3A4/5, nu a avut un efect semnificativ asupra concentrației maxime (C_{max}) și ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) de temsirolimus după administrarea intravenoasă, dar a scăzut C_{max} de sirolimus cu 65% și ASC cu 56%, comparativ cu monoterapia cu temsirolimus. De aceea, trebuie evitat tratamentul concomitent cu medicamente care au potențial inductor al CYP3A4/5 (de exemplu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină și sunătoare) (vezi pct. 4.4).

Medicamente inhibitoare ale metabolismului CYP3A

Administrarea concomitentă a temsirolimus 5 mg cu ketoconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4, nu a avut niciun efect semnificativ asupra C_{max} sau ASC de temsirolimus; cu toate acestea, ASC a sirolimus a crescut de 3,1 ori iar valoarea însumată a ASC (temsirolimus + sirolimus) a crescut de 2,3 ori, comparativ cu monoterapia cu temsirolimus. Efectul asupra concentrațiilor de sirolimus liber nu a fost determinat, dar este de așteptat ca acesta să fie mai mare decât efectul asupra concentrațiilor în sângele integral, datorită legării saturabile de eritrocite. De asemenea, efectul ar putea fi mai pronunțat la doza de 25 mg. Prin urmare, substanțele care sunt inhibitori puternici ai activității CYP3A4 (de exemplu nelfinavir, ritonavir, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, nefazodon) cresc concentrațiile sanguine ale sirolimus. Trebuie evitată administrarea concomitentă a temsirolimus cu aceste medicamente (vezi pct. 4.4).

Tratamentul concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu, diltiazem, verapamil, claritromicină, eritromicină, aprepitant, amiodaronă) trebuie administrat numai cu precauție la pacienții cărora li se administrează 25 mg temsirolimus și trebuie evitat la pacienții cărora li se administrează doze de temsirolimus mai mari de 25 mg.

Canabidiol (inhibitor al gp-P)

Au existat raportări ale creșterii concentrațiilor sanguine ale altor inhibitori ai mTOR în timpul utilizării concomitente cu canabidiol. Administrarea concomitentă de canabidiol cu un alt inhibitor al

mTOR administrat pe cale orală în cadrul unui studiu efectuat la voluntari sănătoși a dus la o creștere a expunerii la inhibitorul mTOR de aproximativ 2,5 ori atât pentru C_{max} , cât și pentru ASC, din cauza inhibării efluxului de gp-P la nivel intestinal de către canabidiol. S-a demonstrat că temsirolimus este un substrat pentru gp-P *in vitro*. Este nevoie de precauție la administrarea concomitentă a canabidiol cu temsirolimus, monitorizând atent reacțiile adverse și ajustând doza de temsirolimus, după cum este necesar (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Interacțiuni cu medicamente metabolizate de către CYP2D6 sau CYP3A4/5

La 23 de subiecți sănătoși, concentrația plasmatică de desipramină, un substrat al CYP2D6, nu a fost modificată în cazul administrării concomitente cu temsirolimus 25 mg. Efectul inhibării CYP2D6 după administrarea dozelor unice de temsirolimus de 175 mg și 75 mg a fost investigat la 36 pacienți cu LCM, incluzând 4 metabolizatori cu activitate enzimatică lentă. Analiza farmacocinetică a populației bazată pe recoltări rare nu a indicat un efect de interacțiune semnificativ clinic asupra ASC și C_{max} a desipraminei, un substrat al CYP2D6. Nu este de așteptat niciun efect semnificativ clinic în cazul administrării concomitente a temsirolimus cu medicamente metabolizate de către CYP2D6.

Nu s-a studiat efectul unei doze de temsirolimus de 175 sau 75 mg asupra substraturilor CYP3A4/5. Cu toate acestea, studiile *in vitro* pe microzomi hepatici umani, urmate de modelare farmacocinetică fiziologică indică faptul că, după administrarea unei doze de temsirolimus 175 mg, concentrațiile în sânge atinse pot, cel mai probabil, să ducă la inhibarea relevantă a CYP3A4/5 (vezi pct. 5.2). De aceea, se recomandă precauție la administrarea concomitentă de temsirolimus la o doză de 175 mg în asociere cu medicamente metabolizate predominant de către CYP3A4/5 și care au un indice terapeutic îngust.

Interacțiuni cu medicamente care reprezintă substraturi ale glicoproteinei P

În cadrul unui studiu *in vitro*, temsirolimus a inhibat transportul substraturilor glicoproteinei P (P-gp), cu o valoare a CI_{50} de 2 μM . *In vivo*, efectul inhibării P-gp nu a fost investigat în cadrul unui studiu clinic de interacțiune medicamentoasă, totuși, datele preliminare dintr-un studiu de fază 1 în cadrul căruia s-au utilizat, combinat, lenalidomidă (doza de 25 mg) și temsirolimus (doza de 20 mg) par să susțină rezultatele *in vitro* și sugerează un risc crescut de reacții adverse. Ca urmare, când temsirolimus este administrat concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale P-gp (de exemplu digoxină, vincristină, colchicină, dabigatran, lenalidomidă și paclitaxel) trebuie efectuată monitorizarea atentă pentru depistarea reacțiilor adverse legate de administrarea concomitentă a medicamentelor.

Medicamente amfifilice

La șobolani, temsirolimus a fost asociat cu fosfolipidoza. Fosfolipidoza nu a fost observată la șoareci și maimuțe tratate cu temsirolimus, și nu a fost confirmată la pacienții tratați cu temsirolimus. Deși fosfolipidoza nu s-a dovedit a fi un risc pentru pacienții cărora li s-a administrat temsirolimus, este posibil ca administrarea acestuia în asociere cu alte medicamente amfifilice, cum sunt amiodarona sau statinele, să determine un risc crescut de toxicitate pulmonară amfifilică.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/ Contracepția la bărbați și femei

Datorită riscului necunoscut pe care îl implică expunerea potențială în prima perioadă a sarcinii, femeile cu potențial fertil trebuie sfătuite să nu rămână gravide pe durata utilizării Torisel.

Bărbații care au partenere cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive acceptabile din punct de vedere medical pe durata tratamentului cu Torisel (vezi pct. 5.3).

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea temsirolimus la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere. În cadrul studiilor de reproducere la animale, temsirolimus a determinat embriotoxicitate/fetotoxicitate manifestată prin mortalitate și reducerea greutateii fetale (cu întârzieri asociate ale osificării scheletice) la șobolani și iepuri. La iepuri au fost observate efecte teratogene (omfalocel) (vezi pct. 5.3).

Riscul potențial la om nu este cunoscut. Torisel nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care riscul pentru embrion este justificat de beneficiul anticipat pentru mamă. Conținutul de etanol din acest medicament trebuie luat în considerare, de asemenea, pentru femeile gravide (vezi pct. 4.4).

Torisel conține propilenglicol (vezi pct. 4.4). Nu a fost demonstrat că propilenglicolul ar putea determina toxicitate asupra funcției de reproducere sau a dezvoltării la om și la animal, totuși poate să ajungă la făt. Administrarea de ≥ 50 mg/kg și zi de propilenglicol la gravide trebuie luată în considerare numai de la caz la caz.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă temsirolimus se excretă în laptele matern la om. Excreția temsirolimus în lapte nu a fost studiată la animale. Cu toate acestea, sirolimus, principalul metabolit al temsirolimus, este excretat în laptele femelelor de șobolan care alăptează. Datorită potențialului apariției de reacții adverse determinate de temsirolimus la sugarii alăptați natural, alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului.

Conținutul de etanol din acest medicament trebuie luat în considerare pentru femeile care alăptează (vezi pct. 4.4).

Torisel conține propilenglicol (vezi pct. 4.4). Nu a fost demonstrat că propilenglicolul ar putea determina toxicitate asupra funcției de reproducere sau a dezvoltării la om și la animal, totuși a fost găsit în lapte și poate fi absorbit pe cale orală de către un sugar. Administrarea de ≥ 50 mg/kg și zi de propilenglicol la femeile care alăptează trebuie luată în considerare numai de la caz la caz.

Fertilitatea

La șobolani masculi, s-au raportat scăderea fertilității și reduceri parțial reversibile ale numărului de spermatozoizi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pe baza datelor disponibile, temsirolimus nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

La pacienții cărora li se administrează intravenos doza mai mare, de 175 mg temsirolimus pentru tratamentul LCM, cantitatea de alcool din acest medicament poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile cele mai grave observate la temsirolimus în studiile clinice sunt reacțiile de hipersensibilitate/la perfuzare (incluzând unele reacții care pot pune viața în pericol și rare reacții letale), hiperglicemia/intoleranța la glucoză, infecțiile, boala pulmonară interstițială (pneumonita), hiperlipemia, hemoragia intracraniană, insuficiența renală, perforația intestinală, complicațiile privind procesul de vindecare a rănilor, trombocitopenia, neutropenia (incluzând neutropenia febrilă), embolie pulmonară.

Reacțiile adverse (de toate gradele) apărute la cel puțin 20% dintre pacienți în studiile de înregistrare în CCR și LCM includ anemia, greața, erupțiile cutanate tranzitorii (incluzând erupții, erupții pruriginoase, erupții maculopapulare, erupții pustulare), scăderea apetitului alimentar, edemul, astenia, fatigabilitatea, trombocitopenia, diareea, pirexia, epistaxisul, inflamația mucoaselor, stomatita, vărsăturile, hiperglicemia, hipercolesterolemia, disgeuzia, pruritul, tusea, infecțiile, pneumonia, dispneea.

Cataracta a fost observată la unii pacienți cărora li s-a administrat temsirolimus în asociere cu IFN- α .

Pe baza rezultatelor studiilor de fază 3, pacienții vârstnici pot fi mai expuși riscului de a prezenta anumite reacții adverse, incluzând edeme, pneumonie, exsudat pleural, anxietate, depresie, insomnie, dispnee, leucopenie, limfopenie, mialgie, artralgie, ageuzie, amețeli, infecții respiratorii ale tractului superior, mucozită și rinită.

Reacțiile adverse grave observate în studiile clinice cu temsirolimus pentru CCR în stadiu avansat, dar care nu au fost observate în studiile clinice cu temsirolimus pentru LCM includ: anafilaxie, afectarea procesului de vindecare a rănilor, insuficiență renală cu evoluție letală și embolie pulmonară.

Reacțiile adverse grave observate în studiile clinice cu temsirolimus pentru LCM, dar care nu au fost observate în studiile clinice cu temsirolimus pentru CCR în stadiu avansat includ: trombocitopenia și neutropenia (incluzând neutropenia febrilă).

Vezi pct. 4.4 pentru informații suplimentare referitoare la reacțiile adverse grave, inclusiv măsurile corespunzătoare care trebuie luate dacă apar reacțiile respective.

Apariția reacțiilor adverse după doza de temsirolimus 175 mg administrat săptămânal pentru tratamentul LCM, de exemplu infecțiile de gradul 3 sau 4 sau trombocitopenia, a fost asociată cu o incidență mai mare decât cea observată fie cu administrarea a temsirolimus 75 mg administrat săptămânal, sau cu chimioterapia convențională.

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Reacțiile adverse care au fost raportate în studiile de fază 3 la pacienții cu CCR și LCM sunt prezentate mai jos (Tabelul 1), clasificate pe aparate, sisteme și organe, frecvență și grad de severitate (CTCEA-INC). Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse din studiile clinice pentru CCR (studiul 3066K1-304) și LCM (studiul 3066K1-305)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse	Toate gradele n (%)	Gradele 3 și 4 n (%)
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecții bacteriene și virale (incluzând infecție, infecție virală, celulită, herpes zoster, herpes oral, gripă, herpes simplex, herpes zoster oftalmic, infecție virală herpetică, infecție bacteriană, bronșită*, abces, infecția rănilor, infecții ale rănilor după intervenția chirurgicală)	91 (28,3)	18 (5,6)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse	Toate gradele n (%)	Gradele 3 și 4 n (%)
	Frecvente	Pneumonie ^a (incluzând pneumonia interstițială)	35 (10,9)	16 (5,0)
		Sepsis* (incluzând șoc septic)	5 (1,6)	5 (1,6)
		Candidoză (incluzând candidoză orală și anală) și infecție fungică/infecții fungice cutanate	16 (5,0)	0 (0,0)
		Infecție la nivelul tractului urinar (incluzând cistită)	29 (9,0)	6 (1,9)
		Infecția tractului respirator superior	26 (8,1)	0 (0,0)
		Faringită	6 (1,9)	0 (0,0)
		Sinuzită	10 (3,1)	0 (0,0)
		Rinită	7 (2,2)	0 (0,0)
		Foliculită	4 (1,2)	0 (0,0)
	Mai puțin frecvente	Laringită	1 (0,3)	0 (0,0)
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Neutropenie	46 (14,3)	30 (9,3)
		Trombocitopenie**	97 (30,2)	56 (17,4)
		Anemia	132(41,1)	48 (15)
	Frecvente	Leucopenie **	29 (9,0)	10 (3,1)
		Limfopenie	25 (7,8)	16 (5,0)
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Reacții de hipersensibilitate/hipersensibilitate medicamentoasă	24 (7,5)	1 (0,3)
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Hiperglicemie	63 (19,6)	31 (9,7)
		Hipercolesterolemie	60 (18,7)	1 (0,3)
		Hipertrigliceridemie	56 (17,4)	8 (2,5)
		Scădere a apetitului alimentar	107 (33,3)	9 (2,8)
		Hipokaliemie	44 (13,7)	13 (4,0)
	Frecvente	Diabet zaharat	10 (3,1)	2 (0,6)
		Deshidratare	17 (5,3)	8 (2,5)
		Hipocalcemie	21 (6,5)	5 (1,6)
		Hipofosfatemie	26 (8,1)	14 (4,4)
		Hiperlipidemie	4 (1,2)	0 (0,0)
Tulburări psihice	Foarte frecvente	Insomnie	45 (14,0)	1 (0,3)
	Frecvente	Depresie	16 (5,0)	0 (0,0)
		Anxietate	28 (8,7)	0 (0,0)
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Disgeuzie	55 (17,1)	0 (0,0)
		Cefalee	55 (17,1)	2 (0,6)
	Frecvente	Amețeli	30 (9,3)	1 (0,3)
		Parestezii	21 (6,5)	1 (0,3)
		Somnolență	8 (2,5)	1 (0,3)
		Ageuzie	6 (1,9)	0 (0,0)
	Mai puțin frecvente	Hemoragie intracraniană	1 (0,3)	1 (0,3)
Tulburări oculare	Frecvente	Conjunctivită (incluzând conjunctivită, tulburări de lacrimație)	16 (5,0)	1 (0,3)
	Mai puțin frecvente	Hemoragie oculară***	3 (0,9)	0 (0,0)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse	Toate gradele n (%)	Gradele 3 și 4 n (%)
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Revărsat pericardic	3 (0,9)	1 (0,3)
Tulburări vasculare	Frecvente	Tromboembolie venoasă (incluzând tromboză venoasă profundă, tromboză venoasă)	7 (2,2)	4 (1,2)
		Tromboflebită	4 (1,2)	0 (0,0)
		Hipertensiune arterială	20 (6,2)	3 (0,9)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Dispnee ^a	79 (24,6)	27 (8,4)
		Epistaxis **	69 (21,5)	1 (0,3)
		Tuse	93 (29,0)	3 (0,9)
	Frecvente	Afecțiune pulmonară interstițială ^{a,****}	16 (5,0)	6 (1,9)
		Revărsat pleural ^{a,b}	19 (5,9)	9 (2,8)
	Mai puțin frecvente	Embolie pulmonară ^a	2 (0,6)	1 (0,3)
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață	109 (34,0)	5 (1,6)
		Diaree	109(34,0)	16 (5,0)
		Stomatită	67 (20,9)	3 (0,9)
		Vărsături	57 (17,8)	4 (1,2)
		Constipație	56 (17,4)	0 (0,0)
		Durere abdominală	56 (17,4)	10 (3,1)
	Frecvente	Hemoragie gastro-intestinală (incluzând anală, rectală, hemoroidală, hemoragie a buzei și hemoragie bucală, sângerare gingivală)	16 (5,0)	4 (1,2)
		Gastrită **	7 (2,1)	2 (0,6)
		Disfagie	13 (4,0)	0 (0,0)
		Distensie abdominală	14 (4,4)	1 (0,3)
		Stomatită aftoasă	15 (4,7)	1 (0,3)
		Durere orală	9 (2,8)	1 (0,3)
		Gingivită	6 (1,9)	0 (0,0)
	Mai puțin frecvente	Perforație intestinală ^a /duodenală	2 (0,6)	1 (0,3)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupții cutanate tranzitorii (incluzând erupții cutanate tranzitorii, erupții pruriginoase, erupții maculopapulare, erupții cutanate tranzitorii, erupții cutanate tranzitorii generalizate, erupții maculare, erupții pustulare)	138 (43,0)	16 (5,0)
		Prurit (incluzând prurit generalizat)	69 (21,5)	4 (1,2)
		Xerodermie	32 (10,0)	1 (0,3)
	Frecvente	Dermatită	6 (1,9)	0 (0,0)
		Erupție cutanată tranzitorie exfoliativă	5 (1,6)	0 (0,0)
		Acnee	15 (4,7)	0(0,0)
		Afecțiuni unghiale	26 (8,1)	0 (0,0)
		Echimoză ***	5 (1,6)	0 (0,0)
		Peteșie***	4 (1,2)	0 (0,0)
Tulburări musculo-scheletice	Foarte frecvente	Artralgie	50 (15,6)	2 (0,6)
		Dorsalgii	53 (16,5)	8 (2,5)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse	Toate gradele n (%)	Gradele 3 și 4 n (%)
și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Mialgie	19 (5,9)	0 (0,0)
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Insuficiență renală ^a	5 (1,6)	0 (0,0)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate	133 (41,4)	31 (9,7)
		Edeme (incluzând edem generalizat, edem facial, edeme periferice, edem scrotal, edem genital)	122 (38,0)	11 (3,4)
		Astenie ^a	67 (20,9)	16 (5,0)
		Inflamație a mucoaselor	66 (20,6)	7 (2,2)
		Pirexie	91 (28,3)	5 (1,6)
		Durere	36 (11,2)	7 (2,2)
		Frisoane	32 (10,0)	1 (0,3)
		Durere în piept	32 (10,0)	1 (0,3)
	Mai puțin frecvente	Afectarea procesului de vindecare a rănilor	2 (0,6)	0 (0,0)
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Creștere a creatininemiei	35 (10,9)	4 (1,2)
	Frecvente	Creștere a valorilor serice ale aspartat aminotransferazei	27 (8,4)	5 (1,6)
	Frecvente	Creștere a valorilor serice ale alanin aminotransferazei	17 (5,3)	2 (0,6)

a: Un caz letal

b: A fost înregistrat un caz de revărsat pleural cu evoluție letală în grupul tratat cu doză mică (175/25 mg) în studiul LCM

*Majoritatea de gradul 3 conform CTC-INC și reacțiile de mai sus observate în studiile clinice efectuate cu temsirolimus pentru LCM

**Majoritatea reacțiilor de toate gradele conform CTC-INC observate în studiile clinice efectuate cu temsirolimus pentru LCM

***Toate reacțiile de gradul 1 și 2 conform CTC-INC observate în studiile clinice efectuate cu temsirolimus pentru LCM

**** Afectiunea pulmonară interstițială este definită de un grup de termeni preferați înrudiți: afectiune pulmonară interstițială (n = 6), pneumonită^a (n = 7), alveolită (n = 1), alveolită alergică (n = 1), fibroză pulmonară (n = 1) și pneumonie eozinofilică (n = 0).

Reacțiile adverse care au fost raportate după punerea pe piață sunt prezentate mai jos (Tabelul 2).

Tabelul 2: Reacții adverse raportate după punerea pe piață

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Rare	Pneumonia cu <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Tulburări ale sistemului imunitar	Necunoscută *	Reacții de tip angioedem
Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Necunoscută	Sindrom Stevens-Johnson
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Necunoscută	Rabdomioliză

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Experiența după punerea pe piață

Reacții de tip angioedem s-au raportat la unii pacienți cărora li s-au administrat concomitent temsirolimus și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitori ai ECA).

Au fost raportate cazuri de PCP, unele cu evoluție letală (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Într-un studiu de fază 1/2, temsirolimus a fost administrat la 71 pacienți (59 pacienți cu vârstă cuprinsă între 1 și 17 ani și 12 pacienți cu vârstă cuprinsă între 18 și 21 de ani) în doze cuprinse între 10 mg/m² și 150 mg/m² (vezi pct. 5.1).

Cele mai multe reacții adverse raportate de pacienți au fost: hematologice (anemie, leucopenie, neutropenie și trombocitopenie), metabolice (hipercolesterolemie, hiperlipemie, hiperglicemie, creșterea concentrației plasmatice de aspartat amino transferază serică (AST) și de alanin aminotransferază serică (ALT) și digestive (mucozită, stomatită, greață și vărsături).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există un tratament specific pentru supradozajul temsirolimus. În timp ce temsirolimus a fost administrat în condiții de siguranță la pacienții cu cancer renal, în doze intravenoase repetate de până la 220 mg/m², în cazul LCM, două administrări de temsirolimus a 330 mg pe săptămână la un pacient au provocat hemoragie rectală de gradul 3 și diaree de gradul 2.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, inhibitori de protein-kinază; codul ATC: L01E G01

Mecanism de acțiune

Temsirolimus este un inhibitor selectiv al țintei rapamicinei la mamifere (mTOR, mammalian target of rapamycin). Temsirolimus se leagă de o proteină intracelulară (FKBP-12), iar complexul proteină/temsirolimus se leagă de mTOR, care controlează diviziunea celulară, inhibând activitatea acestuia. *In vitro*, la concentrații mari (10-20 μM), temsirolimus se poate lega de mTOR inhibând activitatea acestuia în absența FKBP-12. S-a observat un răspuns bifazic, în funcție de doză, al inhibării creșterii celulare. Concentrațiile mari au determinat inhibarea completă a creșterii celulare *in vitro*, în timp ce inhibarea mediată numai de complexul FKBP-12/temsirolimus a condus la o scădere cu aproximativ 50% a proliferării celulare. Inhibarea activității mTOR conduce la întârzierea creșterii în stadiul G1 la concentrații nanomolare și la întreruperea creșterii la concentrații micromolare în celulele tumorilor tratate, în urma întreruperii selective a procesului de translație a proteinelor reglatoare ale ciclului celular, cum sunt ciclurile de tip D, c-myc și ornitin decarboxilaza. Când activitatea mTOR este inhibată, este blocată capacitatea acestuia de a fosforila, adică de a controla

activitatea factorilor de translație a proteinelor (4E-BP1 și S6K, ambii aflați într-o etapă ulterioară mTOR pe calea metabolică a P13 kinazei/AKT) care controlează diviziunea celulară.

În plus față de reglarea proteinelor ciclului celular, mTOR poate regla și translația factorilor inductibili de către hipoxie, HIF-1 și HIF-2 alfa. Acești factori de transcripție reglează capacitatea tumorală de a se adapta la microclimate hipoxice și de a produce factorul endotelial de creștere vasculară (VEGF, vascular endothelial growth factor), cu rol angiogen. Prin urmare, este posibil ca efectul antitumoral al temsirolimus să se datoreze, în parte, capacității sale de a scădea valorile HIF și VEGF în tumoră sau microclimatul tumoral, afectând astfel dezvoltarea vasculară.

Eficacitate și siguranță clinică

Carcinom renal

Siguranța și eficacitatea temsirolimus în tratamentul CCR în stadiu avansat au fost studiate în cadrul următoarelor două studii clinice randomizate:

Studiul clinic 1 privind CCR

Studiul clinic 1 privind CCR a fost un studiu de fază 3, multicentric, cu 3 brațe, randomizat, deschis, la pacienți cu CCR în stadiu avansat netratați anterior, care prezentau cel puțin 3 din cei 6 factori de risc pentru prognostic pre-selectați (interval mai mic de 1 an de la diagnosticul inițial de CCR la randomizare, scor de performanță Karnofsky de 60 sau 70, hemoglobina aflată sub limita inferioară a valorilor normale, valoarea corectată a calcemiei mai mare de 10 mg/dl, lactat dehidrogenază >1,5 ori față de limita superioară a valorilor normale, mai mult de 1 situs de metastazare la nivelul organelor). Criteriul final principal de evaluare al studiului a fost supraviețuirea globală (SG). Criteriile finale secundare de evaluare au inclus supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), rata răspunsului obiectiv (RRO), rata beneficiului clinic, timpul până la eșecul terapeutic (TET) și măsurările ajustate pe criterii calitative privind supraviețuirea. Pacienții au fost stratificați în funcție de efectuarea sau neefectuarea unei nefrectomii anterioare, pe 3 regiuni geografice, și au fost repartizați în mod aleatoriu (1:1:1) pentru a li se administra IFN- α în monoterapie (n = 207), temsirolimus în monoterapie (25 mg pe săptămână; n = 209) sau o asociere de IFN- α și temsirolimus (n = 210).

În Studiul clinic 1 privind CCR, temsirolimus 25 mg a prezentat un avantaj semnificativ din punct de vedere statistic față de IFN- α în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare, SG, la a doua analiză interimară pre-specificată (n = 446 evenimente, p = 0,0078). Brațul cu temsirolimus a prezentat o creștere de 49% a valorii mediane a SG comparativ cu brațul cu IFN- α . Temsirolimus a fost asociat, de asemenea, cu un avantaj semnificativ din punct de vedere statistic față de IFN- α în ceea ce privește criteriile finale secundare de evaluare, SFP, TET și rata beneficiului clinic.

Asocierea dintre temsirolimus 15 mg și IFN- α nu a condus la o creștere semnificativă a ratei globale de supraviețuire, comparativ cu monoterapia cu IFN- α atât în analiza interimară (valoare mediană 8,4 față de 7,3 luni, rata riscului = 0,96, p = 0,6965), cât și în analiza finală (valoare mediană 8,4 față de 7,3 luni, rata riscului = 0,93, p = 0,4902). Tratamentul cu asocierea temsirolimus și IFN- α a condus la o creștere semnificativă din punct de vedere statistic a incidenței anumitor evenimente adverse de gradul 3-4 (scădere în greutate, anemie, neutropenie, trombocitopenie și inflamația mucoasei) comparativ cu evenimentele adverse observate în brațele de tratament cu IFN- α sau temsirolimus în monoterapie.

Rezumatul rezultatelor privind eficacitatea temsirolimus în studiul clinic 1 privind CCR

Parametru	temsirolimus n = 209	IFN- α n = 207	valoarea p ^a	Risc relativ (ÎI 95%) ^b
Analiză interimară pre-specificată				
Valoarea mediană a supraviețuirii globale Luni (ÎI 95%)	10,9 (8,6 - 12,7)	7,3 (6,1 - 8,8)	0,0078	0,73 (0,58 - 0,92)
Analiză finală				
Valoarea mediană a supraviețuirii globale Luni (ÎI 95%)	10,9 (8,6 - 12,7)	7,3 (6,1 - 8,8)	0,0252	0,78 (0,63 - 0,97)
Valoarea mediană a supraviețuirii fără progresia bolii, în evaluarea independentă Luni (ÎI 95%)	5,6 (3,9 - 7,2)	3,2 (2,2 - 4,0)	0,0042	0,74 (0,60 - 0,91)
Valoarea mediană a supraviețuirii fără progresia bolii, în evaluarea investigatorului Luni (ÎI 95%)	3,8 (3,6 - 5,2)	1,9 (1,9 - 2,2)	0,0028	0,74 (0,60 - 0,90)
Rata de răspuns global, în evaluarea independentă % (ÎI 95%)	9,1 (5,2 - 13,0)	5,3 (2,3 - 8,4)	0,1361 ^c	NC

ÎI = interval de încredere; NC = nu este cazul.

^a Bazat pe testul log-rank stratificat în funcție de efectuarea unei nefrectomii anterioare și regiunea geografică.

^b Bazat pe modelul Cox proporțional de risc stratificat în funcție de efectuarea unei nefrectomii anterioare și regiunea geografică (ÎI 95% este numai prezentat).

^c Bazat pe testul Cochran-Mantel-Haenszel stratificat în funcție de starea pre-nefrectomie și regiunea geografică.

În Studiul clinic 1 privind CCR, 31% dintre pacienții tratați cu temsirolimus au avut vârste de 65 de ani sau mai mari. La pacienții cu vârste mai mici de 65 de ani, valoarea mediană a supraviețuirii globale a fost de 12 luni (ÎI 95%, 9,9-14,2) cu un risc relativ de 0,67 (ÎI 95% 0,52-0,87), comparativ cu pacienții tratați cu IFN- α . La pacienții cu vârste de 65 de ani sau mai mari, valoarea mediană a supraviețuirii globale a fost de 8,6 luni (ÎI 95%, 6,4-11,5) cu un risc relativ de 1,15 (ÎI 95%, 0,78 - 1,68), comparativ cu pacienții tratați cu IFN- α .

Studiul clinic 2 privind CCR

Studiul clinic 2 privind CCR a fost un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, la pacienți din ambulatoriu, destinat evaluării eficacității, siguranței și parametrilor farmacocinetici a trei doze de

temsirrolimus, administrate la pacienți cu CCR în stadiu avansat, tratați anterior. Criteriul final principal de eficacitate a fost RRO, iar SG a fost, de asemenea, evaluată. O sută unsprezece (111) pacienți au fost repartizați în mod aleatoriu, într-un raport de 1:1:1, pentru a fi tratați cu 25 mg, 75 mg sau 250 mg temsirolimus intravenos, săptămânal. În brațul cu 25 mg (n = 36), toți pacienții au avut boală metastatică; 4 pacienți (11%) nu au efectuat anterior chimio- sau imunoterapie; 17 pacienți (47%) au efectuat un tratament anterior iar 15 pacienți (42%) au efectuat 2 sau mai multe tratamente anterioare pentru CCR. Douăzeci și șapte de pacienți (27, 75%) au suferit nefrectomie. Douăzeci și patru de pacienți (24, 67%) au înțrunit scorul de performanță (SP) al Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) SP = 1, iar 12 pacienți (33%) au înțrunit scorul SP = 0.

Pentru pacienții tratați săptămânal cu 25 mg temsirolimus, SG a fost de 13,8 luni (ÎI 95%: 9,0 - 18,7 luni); RRO a fost de 5,6% (ÎI 95%: 0,7 - 18,7%).

Limfom cu celule de manta

Siguranța și eficacitatea administrării intravenoase de temsirolimus pentru tratamentul LCM recidivant și/sau refractar au fost studiate în următorul studiu clinic de fază 3.

Studiul clinic privind LCM

Studiul clinic privind LCM este un studiu controlat, randomizat, deschis, multicentric, cu pacienți din ambulatoriu, în care s-au comparat 2 scheme de administrare diferite ale temsirolimus cu terapia selectată de către investigator, la pacienții cu LCM recidivant și/sau refractar. Pentru acest studiu au fost eligibili subiecții cu LCM (confirmat prin examen histologic, imunofenotipare și analiza ciclului D1), cărora li s-au administrat 2 până la 7 tratamente anterioare cu antracicline și medicamente alchilante și rituximab (și cărora li s-a putut administra transplant cu celule stem hematopoetice) și la care boala era recidivantă și/sau refractară. Subiecții au fost randomizați în raport de 1:1:1 pentru a li se administra 175 mg temsirolimus intravenos (3 doze succesive săptămânale) urmat de 75 mg pe săptămână (n = 54), 175 mg temsirolimus intravenos (3 doze succesive săptămânale) urmate de 25 mg săptămânal (n = 54) sau un tratament monoterapic selectat de către investigator (așa cum este specificat în protocol; n = 54). Tratamentele selectate de investigator au inclus: gemcitabină (intravenos: 22 [41,5%]), fludarabină (intravenos: 12 [22,6%] sau oral: 2 [3,8%]), clorambucil (oral: 3 [5,7%]), cladribină (intravenos: 3 [5,7%]), etopozid (intravenos: 3 [5,7%]), ciclofosamidă (oral: 2 [3,8%]), talidomidă (oral: 2 [3,8%]), vinblastină (intravenos: 2 [3,8%]), alemtuzumab (intravenos: 1 [1,9%]) și lenalidomidă (oral: 1 [1,9%]). Obiectivul principal de evaluare a studiului a fost SFP, evaluat de un medic radiolog independent și prin control oncologic. Obiectivele secundare de eficacitate au inclus SG și RRO.

Rezultatele studiului clinic privind LCM sunt prezentate pe scurt în tabelul următor. La pacienții cu LCM recidivant și/sau refractar, temsirolimus 175/75 (temsirrolimus 175 mg săptămânal, timp de 3 săptămâni, urmat de 75 mg săptămânal) a condus la o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP, comparativ cu tratamentul selectat de către investigator (risc relativ = 0,44; valoare p = 0,0009). SFP mediană în grupul cu temsirolimus 175/75 mg (4,8 luni) a fost prelungită cu 2,9 luni, comparativ cu grupul în care tratamentul a fost ales de investigator (1,9 luni). SG a fost similară.

În ceea ce privește obiectivul secundar de evaluare a RRO, temsirolimus a fost, de asemenea, asociat cu avantaje semnificative statistic, comparativ cu tratamentul selectat de către investigator. Evaluările SFP și RRO s-au bazat pe o evaluare radiologică independentă efectuată în orb a răspunsului tumoral, utilizând criteriile definite de International Workshop Criteria.

Rezumatul rezultatelor privind eficacitatea temsirolimus în studiul clinic privind LCM

Parametru	temsirolimus 175/75 mg n = 54	Tratamentul selectat de investigator n = 54	valoarea p	Risc relativ (ÎÎ 97,5%) ^a
Valoarea mediană a supraviețuirii fără progresia bolii^b Luni (ÎÎ 97,5%)	4,8 (3,1 - 8,1)	1,9 (1,6 - 2,5)	0,0009 ^c	0,44 (0,25 - 0,78)
Rata răspunsului obiectiv^b % (ÎÎ 95%)	22,2 (11,1 - 33,3)	1,9 (0,0 - 5,4)	0,0019 ^d	NC
Supraviețuire globală Luni (ÎÎ 95%)	12,8 (8,6 - 22,3)	10,3 (5,8 - 15,8)	0,2970 ^c	0,78 (0,49 - 1,24)
Rata de supraviețuire la un an % (ÎÎ 97,5%)	0,47 (0,31 - 0,61)	0,46 (0,30 - 0,60)		

^a Comparat cu tratamentul selectat de investigator, pe baza modelului Cox proporțional de risc stratificat.

^b Evaluarea bolii se bazează pe controlul radiografic efectuat de către medici radiologici independenți și pe controlul datelor clinice efectuat de către un medic oncolog independent.

^c Comparat cu tratamentul selectat de investigator, pe baza testului log-rank.

^d Comparat numai cu tratamentul selectat de investigator, pe baza testului exact Fisher.

Abrevieri: ÎÎ = interval de încredere; NC = nu este cazul.

Brațul de tratament cu temsirolimus 175 mg (3 doze successive săptămânale) urmat de 25 mg săptămânal nu a determinat o creștere semnificativă a SFP, comparativ cu tratamentul selectat de investigator (valoare mediană 3,4 față de 1,9 luni, risc relativ = 0,65, ÎÎ = 0,39, 1,10, p = 0,0618).

În studiul clinic privind LCM, nu au existat diferențe privind eficacitatea la pacienți, în funcție de vârstă, sex, rasă, regiune geografică sau de caracteristicile bolii inițiale.

Copii și adolescenți

Într-un studiu de siguranță și investigare a eficienței de fază 1/2, temsirolimus a fost administrat la 71 pacienți (59 pacienți cu vârstă cuprinsă între 1 și 17 ani și 12 pacienți cu vârstă cuprinsă între 18 și 21 de ani) în perfuzie intravenoasă cu durată de 60 de minute, o dată pe săptămână, în cicluri de 3 săptămâni. În prima parte a studiului s-a administrat temsirolimus la 14 pacienți cu vârstă cuprinsă între 1 și 17 ani având tumori solide avansate recurente/refractare în doze cuprinse între 10 mg/m² și 150 mg/m². În a doua parte a studiului s-a administrat temsirolimus la 45 pacienți cu vârstă cuprinsă între 1 și 17 ani având rhabdomyosarcom recurent/recidivant, neuroblastom sau gliom de grad înalt într-o doză săptămânală de 75 mg/m². În general, reacțiile adverse au fost asemănătoare cu cele observate la adulți (vezi pct. 4.8).

Temsirolimus nu s-a dovedit eficace la copii și adolescenți cu neuroblastom, rhabdomyosarcom și gliom de grad înalt (n = 52). În cazul pacienților cu neuroblastom, rata răspunsului obiectiv a fost 5,3% (ÎÎ 95%: 0,1%, 26,0%). După 12 săptămâni de tratament, nu a fost observat niciun răspuns la pacienții

cu rabdomiosarcom sau gliom de grad înalt. Niciuna din cele 3 cohorte nu a îndeplinit criteriul de extindere la a doua etapă a unui model Simon în 2 etape.

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Torisel la toate subgrupele de copii și adolescenți în LCM (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

În urma administrării unei doze intravenoase unice de 25 mg temsirolimus la pacienți cu cancer, valoarea medie a C_{max} în sângele integral a fost de 585 ng/ml (coeficientul de variație, CV=14%), iar valoarea medie a ASC în sânge a fost de 1627 ng•h/ml (CV=26%). Pentru pacienții cărora li s-au administrat doze de 175 mg săptămânal, timp de 3 săptămâni, urmate de 75 mg săptămânal, valoarea estimată a C_{max} în sângele integral la sfârșitul perfuziei a fost de 2457 ng/ml în timpul primei săptămâni și 2574 ng/ml în timpul săptămânii a treia.

Distribuție

Temsirolimus prezintă o scădere poliexponențială a concentrațiilor în sângele integral, iar distribuția este dependentă de legarea preferențială de FKBP-12 din celulele sanguine. Valoarea medie $\pm$ deviația standard (DS) a constantei de disociere (K_d) pentru legare a fost de $5,1 \pm 3,0$ ng/ml, indicând concentrația la care 50% dintre locurile de legare în celulele sanguine sunt ocupate. Distribuția temsirolimus este dependentă de doză, cu valoarea medie (a 10-a, a 90-a percentilă) a legării maxime specifice în celulele sanguine de 1,4 mg (între 0,47 și 2,5 mg). În urma administrării unei doze unice intravenoase de 25 mg temsirolimus, valoarea medie a volumului de distribuție, la starea de echilibru, în sângele integral al pacienților cu cancer, a fost de 172 litri.

Metabolizare

S-a constatat că sirolimus, un metabolit al temsirolimus de potență egală, constituie principalul metabolit la om, în urma tratamentului intravenos. În cadrul studiilor *in vitro* privind metabolizarea temsirolimus au fost observate sirolimus, seco-temsirolimus și seco-sirolimus; căile metabolice suplimentare au fost hidroxilarea, reducerea și demetilarea. În urma administrării unei doze unice intravenoase de 25 mg la pacienți cu cancer, ASC pentru sirolimus a fost de 2,7 ori mai mare față de cea pentru temsirolimus, în principal datorită timpului de înjumătățire mai lung al sirolimus.

Eliminare

În urma administrării unei doze unice intravenoase de 25 mg temsirolimus, valoarea medie a clearance-ului sistemic din sângele integral $\pm$ DS al temsirolimus a fost de $11,4 \pm 2,4$ l/oră. Valorile medii ale timpului de înjumătățire plasmatică pentru temsirolimus și sirolimus au fost de 17,7 ore, respectiv, 73,3 ore. În urma administrării de [^{14}C] temsirolimus, excreția s-a făcut în principal prin fecale (78%), eliminarea renală a substanței și metaboliților activi atingând 4,6% din doza administrată. Nu s-au detectat sulfoconjugăți sau glucuronoconjugăți în probele fecale umane, ceea ce sugerează că sulfatarea și glucuronidarea nu par a fi căi majore implicate în excreția temsirolimusului. Ca urmare, nu se așteaptă ca inhibitorii acestor căi metabolice să afecteze eliminarea temsirolimusului.

Valorile prevăzute pe baza modelelor farmacocinetice pentru clearance-ul plasmatic, după administrarea unei doze de 175 mg timp de 3 săptămâni, urmată de 75 mg pentru 3 săptămâni, au indicat concentrații plasmatice minime pentru temsirolimus și metabolitul său, sirolimus, de aproximativ 1,2 ng/ml, respectiv 10,7 ng/ml.

S-a demonstrat că temsirolimus și sirolimus constituie substraturi ale P-gp *in vitro*.

Relație (i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

Inhibarea izoenzimelor CYP

În cadrul studiilor *in vitro* pe microzomi hepatici umani, temsirolimus a inhibat activitatea catalitică a CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C9 și CYP2C8 cu valori K_i de 3,1, 1,5, 14, respectiv 27 μM .

Valorile CI_{50} pentru inhibarea CYP2B6 și CYP2E1 de către temsirolimus au fost 48, respectiv 100 μM . Pe baza unei valori medii a concentrației C_{max} în sângele integral de 2,6 μM pentru temsirolimus la pacienții cu LCM cărora li s-a administrat o doză de 175 mg, există posibilitatea interacțiunilor cu medicamentele administrate concomitent care sunt substraturi ale CYP3A4/5 la pacienții tratați cu doza de 175 mg de temsirolimus (vezi pct. 4.5). Modelul farmacocinetic fiziologic a arătat că, după patru săptămâni de tratament cu temsirolimus, ASC a midazolam poate fi crescută de 3 până la 4 ori, iar C_{max} de aproximativ 1,5 ori, când midazolam este utilizat în decurs de câteva ore după începerea perfuziei cu temsirolimus. Cu toate acestea, este improbabil ca, în sângele integral, concentrațiile de temsirolimus după administrarea intravenoasă a acestuia să inhibe clearance-ul metabolic al medicamentelor administrate concomitent care sunt substraturi ale CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 sau CYP2E1.

Grupuri speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Este necesară prudență în cazul pacienților cu insuficiență hepatică.

Temsirolimus este eliminat, în principal, hepatic.

Farmacocinetica temsirolimus și sirolimus a fost studiată într-un studiu deschis, cu creșterea progresivă a dozei, la 110 pacienți cu tumori maligne avansate și funcție hepatică normală sau afectată. Pentru 7 pacienți cu insuficiență hepatică severă (ODWG, grup D) cărora li s-a administrat temsirolimus în doză de 10 mg, ASC medie a temsirolimus a fost de aproximativ 1,7 ori mai mare comparativ cu cea obținută la 7 pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (ODWG, grup B). Pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă scăderea dozei de temsirolimus la 10 mg, pentru a asigura concentrații plasmatice ale temsirolimus plus sirolimus (valoarea medie a ASC_{sum} aproximativ 6510 $\text{ng}\cdot\text{oră}/\text{ml}$; $n = 7$) aproximativ egale cu cele obținute prin administrarea unei doze de 25 mg (valoarea medie a ASC_{sum} aproximativ 6850 $\text{ng}\cdot\text{oră}/\text{ml}$; $n = 6$) la pacienți cu funcție hepatică normală (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Valoarea ASC_{sum} a temsirolimus și sirolimus după administrarea a 25 mg temsirolimus pacienților cu insuficiență hepatică ușoară și moderată, în ziua a 8-a a fost similară celei determinată la pacienții fără insuficiență hepatică după administrarea a 75 mg (valoarea medie a ASC_{sum} în cazul insuficienței hepatice ușoare: aproximativ 9770 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $n = 13$; în cazul insuficienței hepatice moderate: aproximativ 12380 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $n = 6$; fără insuficiență hepatică: aproximativ 10580 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $n = 4$).

Sex, greutate, rasă, vârstă

Parametrii farmacocinetici ai temsirolimus și sirolimus nu sunt afectați în mod semnificativ de sexul pacienților. Nu au apărut diferențe relevante în ceea ce privește expunerea între pacienții de rasă caucaziană și cei de rasă japoneză sau neagră.

În analiza populației pe baza datelor farmacocinetice, creșterea greutății corporale (între 38,6 și 158,9 kg) a fost asociată cu o creștere de două ori a concentrației plasmatice minime a sirolimusului în sângele integral.

Datele farmacocinetice pentru temsirolimus și sirolimus sunt disponibile la pacienții cu vârste de până la 79 de ani. Vârsta nu pare să influențeze în mod semnificativ parametrii farmacocinetici ai temsirolimus și sirolimus.

Copii și adolescenți

La copii și adolescenți, clearance-ul pentru temsirolimus a fost mai mic și expunerea (ASC) a fost mai mare față de adulți. Pe de altă parte, expunerea la sirolimus a fost semnificativ redusă la copii și adolescenți, astfel încât, expunerea netă calculată prin însumarea ASC pentru temsirolimus și sirolimus (ASC_{sum}) a fost comparabilă cu cea de la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la animale la valori ale expunerii similare cu cele clinice sau chiar mai mici decât acestea și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost următoarele: vacuolizare a celulelor insulelor pancreatice (șobolan), degenerare tubulară testiculară (șoarece, șobolan și maimuță), atrofie limfoidă (șoarece, șobolan și maimuță), inflamație cu celule mixte a colonului/cecului (maimuță) și fosfolipidoză pulmonară (șobolan).

Diareea însoțită de inflamație cu celule mixte a colonului sau cecului a fost observată la maimuțe și a fost asociată cu un răspuns inflamator, putându-se datora unei dereglări a florei intestinale normale.

Răspunsuri inflamatorii generalizate, după cum este indicat de valorile crescute ale fibrinogenului și numărului neutrofilelor și/sau de modificările proteinelor serice, au fost observate la șoareci, șobolani și maimuțe, cu toate că în unele cazuri aceste modificări clinice de ordin patologic au fost puse pe seama inflamației dermice sau intestinale, după cum s-a menționat mai sus. La unele animale nu au existat observații clinice sau modificări histologice specifice care să sugereze inflamația.

Temsirolimus nu s-a dovedit genotoxic în cadrul unei baterii de teste *in vitro* (mutație bacteriană inversă la *Salmonella typhimurium* și *Escherichia coli*, mutație directă în celulele limfomatoase de șoarece și aberații cromozomiale în celulele ovariene de hamster chinezesc) și *in vivo* (pe micronuclei de șoarece).

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu temsirolimus, însă sirolimus, metabolitul principal al temsirolimus la om, s-a dovedit carcinogen la șoareci și șobolani. În cadrul studiilor de carcinogenitate efectuate la șoareci și/sau șobolani au fost raportate următoarele efecte: leucemie granulocitară, limfom, adenom și carcinom hepatocelular și adenom testicular.

La șoareci, șobolani și maimuțe au fost observate reduceri ale greutateii testiculare și/sau leziuni histologice (de exemplu, atrofie tubulară și celule tubulare gigant). La șobolani, aceste modificări au fost însoțite de o scădere în greutate a organelor genitale secundare (epididim, prostată, vezicule seminale). În cadrul studiilor de toxicitate asupra funcției de reproducere la animale, au fost raportate scăderea fertilității și reduceri parțial reversibile ale numărului de spermatozoizi la șobolani masculi. La animale, expunerile au fost mai mici decât cele observate la persoanele care au fost tratate cu doze clinic relevante de temsirolimus.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Concentrat

Etanol anhidru

Amestec racemic de alfa-tocoferol (E 307)

Propilenglicol (E 1520)

Acid citric (E 330)

Solvent

Polisorbat 80 (E 433)
Macrogol 400
Etanol anhidru

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

Torisel 30 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie adăugat direct la soluțiile perfuzabile apoase. Adăugarea directă a Torisel 30 mg concentrat la soluțiile apoase va conduce la precipitarea medicamentului.

Diluati întotdeauna Torisel 30 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă cu 1,8 ml de solvent furnizat, înainte de a-l adăuga la soluțiile perfuzabile. Amestecul concentrat-solvent poate fi administrat numai în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

După diluare, Torisel conține polisorbat 80, cunoscut prin capacitatea sa de a crește rata de extragere a di-(2-etilhexil)ftalatului (DEHP) din clorura de polivinil (PVC). Această incompatibilitate trebuie avută în vedere în cursul preparării și administrării Torisel. Este important ca recomandările date la pct. 4.2 și 6.6 să fie urmate cu strictețe.

Pungile și dispozitivele medicale din PVC nu trebuie utilizate pentru administrarea preparatelor care conțin polisorbat 80, întrucât acesta extrage DEHP din PVC.

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul nedeschis

4 ani.

După prima diluare a Torisel 30 mg concentrat cu 1,8 ml de solvent furnizat
24 ore, dacă se păstrează la temperaturi sub 25°C și protejat de lumină.

După diluarea suplimentară a amestecului de concentrat-solvent cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
6 ore, dacă se păstrează la temperaturi sub 25°C și protejat de lumină.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C)

A nu se congela.

A se păstra flacoanele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Concentrat

Flacon din sticlă transparentă (tip 1), cu dop din cauciuc butilic și capsă detașabilă din plastic sigilat cu aluminiu, ce conține 1,2 ml concentrat.

Solvent

Flacon din sticlă transparentă (tip 1), cu dop din cauciuc butilic și capsă detașabilă din plastic sigilat cu aluminiu, ce conține 2,2 ml solvent.

Mărimea ambalajului: 1 flacon cu concentrat și 1 flacon cu solvent

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

În timpul manipulării și preparării amestecurilor, Torisel trebuie să fie protejat de lumina excesivă de la sursele din încăpere și de lumina solară.

După diluare, Torisel conține polisorbit 80 și, prin urmare, trebuie utilizate materiale de administrare corespunzătoare (vezi pct. 6.1 și 6.2).

Pungile/containerele care vin în contact cu Torisel trebuie să fie din sticlă, poliolefină sau polietilenă.

Înainte de administrare, flacoanele de Torisel concentrat și de solvent trebuie inspectate vizual, pentru detectarea particulelor sau a modificărilor de culoare.

Nu utilizați dacă sunt prezente particule sau dacă există modificări de culoare. Utilizați un flacon nou.

Diluare

Concentratul pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat cu solventul furnizat înainte de administrarea în soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Notă: Pentru LCM vor fi necesare flacoane multiple pentru fiecare doză care depășește 25 mg. Fiecare flacon de Torisel trebuie diluat conform instrucțiunilor de mai jos. Cantitatea necesară de amestec solvent-concentrat din fiecare flacon trebuie combinată într-o seringă pentru injectarea rapidă în 250 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (vezi pct. 4.2).

Amestecul concentrat-solvent trebuie inspectat vizual, pentru detectarea particulelor sau a modificărilor de culoare.

Nu utilizați dacă sunt prezente particule sau dacă există modificări de culoare.

La prepararea soluției trebuie îndeplinită următoarea procedură în doi pași, în condiții aseptice, conform standardelor locale pentru manipularea medicamentelor citotoxice/citostatice:

PASUL 1: DILUAREA CONCENTRATULUI PENTRU SOLUȚIE PERFUZABILĂ CU SOLVENTUL FURNIZAT

- Extrageți 1,8 ml din solventul furnizat.
- Injectați 1,8 ml solvent în flaconul cu Torisel 30 mg concentrat.
- Amestecați bine solventul și concentratul, prin răsturnarea flaconului. Trebuie acordată o perioadă de timp suficientă pentru ca bulele de aer să dispară. Soluția trebuie să aibă aspect limpede până la ușor opalescent, incolor până la ușor gălbui și, în principiu, să nu conțină particule vizibile.

Un flacon cu Torisel concentrat conține 30 mg temsirolimus: prin combinarea a 1,2 ml concentrat cu 1,8 ml din solventul furnizat se obține un volum total de 3,0 ml, iar concentrația de temsirolimus va fi de 10 mg/ml. Amestecul concentrat-solvent este stabil la temperaturi sub 25°C timp de cel mult 24 de ore.

PASUL 2: ADMINISTRAREA AMESTECULUI CONCENTRAT PENTRU SOLUȚIE PERFUZABILĂ-SOLVENT ÎN SOLUȚIA INJECTABILĂ DE CLORURĂ DE SODIU 9 MG/ML (0,9%)

- Extrageți cantitatea necesară de amestec concentrat-solvent (conținând temsirolimus 10 mg/ml) din flacon; adică, 2,5 ml pentru o doză de temsirolimus de 25 mg.
- Injectați rapid volumul extras în 250 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pentru a asigura o amestecare adecvată.

Soluția de amestec obținută trebuie amestecată prin răsturnarea pungii sau a sticlei, evitând agitarea excesivă care poate duce la formarea de spumă.

Soluția finală diluată în pungă sau flacon trebuie inspectată vizual, înainte de administrare, pentru detectarea particulelor sau a modificărilor de culoare. Amestecul de Torisel în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) trebuie să fie protejat de lumina excesivă de la sursele din încăpere și de lumina solară.

Pentru LCM, pentru fiecare doză peste 25 mg vor fi necesare mai multe flacoane.

Administrare

- Administrarea soluției diluate finale trebuie să fie încheiată în decurs de șase ore din momentul primei adăugări a Torisel la soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
- Perfuzia de Torisel se administrează pe o perioadă de 30 până la 60 de minute, o dată pe săptămână. Metoda preferată de administrare este prin utilizarea unei pompe de perfuzie, pentru a asigura dozarea precisă a medicamentului.
- Trebuie utilizate materiale corespunzătoare pentru administrare, cu scopul de a evita pierderea excesivă de medicament și a scădea rata de extracție a DEHP. Materialele folosite pentru administrare trebuie să nu conțină DEHP, iar tubulatura trebuie să nu conțină PVC și să fie prevăzută cu filtre corespunzătoare. Pentru administrare, se recomandă un filtru încorporat în linia de perfuzie, din polietersulfonă, cu dimensiunea porilor de cel mult 5 microni, pentru a evita posibilitatea ca particulele mai mari de 5 microni să fie perfuzate. Dacă setul de perfuzie disponibil nu are un filtru încorporat în linia de perfuzie, trebuie adăugat un filtru la capătul setului (adică, un filtru final), înainte ca amestecul să pătrundă în vena pacientului. Pot fi utilizate diferite filtre finale, cu dimensiuni ale porilor între 0,2 microni și 5 microni. Nu este recomandată utilizarea în același timp a unui filtru încorporat în linia de perfuzie și a unui filtru final (vezi pct. 6.1 și 6.2).
- După diluare, Torisel conține polisorbate 80 și, prin urmare, trebuie utilizate materiale de administrare corespunzătoare (vezi pct. 6.1 și 6.2). Este important ca recomandările date la pct. 4.2 să fie urmate cu strictețe.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/424/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 noiembrie 2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 13 iulie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Torisel 30 mg concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă
temsirrolimus

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon cu 1,2 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține temsirolimus 30 mg.

După prima diluare a concentratului cu 1,8 ml din solventul furnizat, concentrația de temsirolimus este de 10 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Concentratul conține de asemenea: etanol anhidru, amestec racemic de α -tocoferol (E 307), propilenglicol (E 1520) și acid citric (E 330).

Solventul conține: polisorbat 80 (E 433), macrogol 400 și etanol anhidru.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă

Un flacon cu 1,2 ml concentrat.

Un flacon cu 2,2 ml solvent.

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se dilua înainte de utilizare.

Administrare în perfuzie.

A se citi prospectul înainte de utilizare și pentru indicații privind diluarea.

Pentru administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic: a se manevra cu precauție.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se citi prospectul pentru perioada de valabilitate a produsului diluat.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/424/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACONUL CU CONCENTRAT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Torisel 30 mg concentrat steril
temsirolimus
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se dilua înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1,2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Citotoxic

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutie.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACONUL CU SOLVENT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru Torisel
Administrare i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Vezi prospectul

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2,2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Conține: polisorbat 80 (E 433), macrogol 400, etanol anhidru.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Torisel 30 mg concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă temsirolimus

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Torisel și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Torisel
3. Cum este administrat Torisel
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Torisel
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Torisel și pentru ce se utilizează

Torisel conține substanța activă temsirolimus.

Temsirolimus este un inhibitor selectiv al enzimei mTOR (ținta rapamicinei la mamifere), care blochează creșterea și diviziunea celulei tumorale.

Torisel este utilizat pentru tratarea următoarelor tipuri de cancer la adulți:

- cancer de rinichi în stadiu avansat (cancer renal)
- limfom cu celule de manta tratat anterior, un tip de cancer care afectează nodulii limfatici.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Torisel

Nu utilizați Torisel

- dacă sunteți alergic la temsirolimus, la polisorbitat 80 sau la oricare dintre celelalte componente enumerate la punctul 6.
- dacă sunteți alergic la sirolimus (utilizat pentru prevenirea rejecției de către organism a rinichilor transplantați), deoarece sirolimus este eliberat în organism din temsirolimus.
- dacă aveți limfom cu celule de manta și probleme la nivelul ficatului.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte să vi se administreze Torisel:

- **dacă sunteți alergic la antihistaminice sau nu puteți utiliza antihistaminice** din alte motive de ordin medical. Antihistaminicele sunt administrate pentru a ajuta la prevenirea unei reacții

- alergice la Torisel, incluzând unele reacții alergice ce pot pune viața în pericol și rare reacții alergice letale. Discutați alternativele cu medicul dumneavoastră.
- **dacă aveți sau ați avut tumori pe creier sau măduva spinării, probleme de sângerare sau vânătăi, sau dacă luați medicamente care previn coagularea sângelui dumneavoastră (cum sunt warfarina și acenocumarol).** Torisel poate conduce la un risc mai mare de sângerare la nivelul creierului dumneavoastră. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați medicamente pentru subțierea sângelui sau dacă aveți orice sângerare sau vânătăie în timpul tratamentului cu Torisel.
 - **dacă aveți scurtare a respirației, tuse și/sau febră.** Torisel poate slăbi sistemul dumneavoastră imunitar. Puteți avea riscul de a face o infecție a sângelui, pielii, tractului respirator superior (incluzând pneumonia) și/sau a tractului urinar în timp ce luați Torisel. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apar simptome noi sau dacă ele se agravează sau dacă luați sau ați luat recent medicamente care vă slăbesc sistemul imunitar.
 - **dacă aveți sau ați avut inflamație a plămânilor.** Torisel poate produce pneumonită interstițială nespecifică. Unii pacienți nu au avut simptome sau au avut simptome minime. Din acest motiv, medicul dumneavoastră poate recomanda o evaluare a plămânilor prin tomografie computerizată sau radiografie a toracelui, înainte și în timpul tratamentului dumneavoastră cu Torisel. Spuneți imediat medicului dumneavoastră despre orice simptome respiratorii noi sau care se agravează, cum sunt scurtarea respirației sau respirație dificilă.
 - **dacă consumați alcool etilic sau dacă sunteți un consumator de băuturi alcoolice.** Torisel conține alcool etilic și poate fi dăunător pentru cei care consumă alcool etilic sau pentru aceia care suferă de alcoolism. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți o problemă legată de consumul alcoolului etilic sau dacă consumați alcool etilic (vezi pct. "Torisel conține etanol [alcool etilic]").
 - **dacă aveți sau ați avut probleme cu rinichii.** Medicul dumneavoastră va monitoriza funcția rinichilor dumneavoastră.
 - **dacă aveți sau ați avut probleme cu ficatul.** Spuneți medicului dumneavoastră dacă în timpul tratamentului cu Torisel vă apar oricare dintre următoarele semne și simptome ale problemelor cu ficatul: mâncărimi, ochi sau piele de culoare galbenă, urină de culoare închisă și durere sau disconfort în zona din dreapta sus a abdomenului. Medicul dumneavoastră va face teste ale sângelui pentru a verifica funcția ficatului dumneavoastră și apoi poate decide să scadă doza de Torisel.
 - **dacă aveți sau ați avut valori mari de colesterol.** Torisel poate crește trigliceridele și/sau colesterolul, și acest lucru poate necesita tratament cu medicamente hipolipemiente (medicamente utilizate pentru a reduce colesterolul din sânge).
 - **dacă urmează să aveți sau dacă ați avut recent o intervenție chirurgicală.** Torisel poate crește riscul apariției de probleme cu vindecarea plăgilor. De obicei, veți întrerupe Torisel dacă aveți o intervenție chirurgicală. Medicul dumneavoastră va decide când să începeți din nou tratamentul cu Torisel.
 - **dacă intenționați să vă vaccinați în timpul tratamentului cu Torisel.** O vaccinare poate fi mai puțin eficace sau utilizarea anumitor vaccinuri trebuie evitată pe durata tratamentului cu Torisel.
 - **dacă aveți vârsta peste 65 de ani.** Este posibil să prezentați o probabilitate mai mare de a avea anumite reacții adverse, incluzând umflarea feței, diaree, pneumonie, anxietate, depresie, scurtarea respirației, număr scăzut de celule albe în sânge, durere musculară, modificarea gustului, infecții ale tractului respirator superior, lichid în jurul plămânilor, ulceratii și inflamație la nivelul gurii și/sau tractului digestiv, secreții nazale, amețeli și infecții.
 - **Torisel poate să crească valorile glucozei din sânge și să agraveze diabetul zaharat.** Aceasta poate duce la necesitatea administrării de insulină și/sau medicamente antidiabetice orale. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți o senzație excesivă de sete sau o creștere a frecvenței de urinare și cantității de urină.
 - **Torisel poate scădea numărul celulelor din sânge care ajută la coagulare și rezistența la infecții.** Acest fapt poate crește riscul de sângerare/vânătaie și infecție (vezi pct. "Reacții adverse posibile").

- **dacă aveți sau ați avut probleme la nivelul ochilor cum este cataracta.** Medicul dumneavoastră poate să solicite o examinare a ochilor înaintea sau în timpul tratamentului cu Torisel.
- **dacă primiți Torisel,** este posibil să prezentați un risc mai mare de apariție a cancerelor, cum sunt cancerul de piele și cancerul ganglionilor limfatici (limfoame).
- **dacă primiți Torisel,** este posibil să prezentați un risc mai mare de apariție a infarctului miocardic. Spuneți medicului dumneavoastră dacă manifestați simptome cum sunt durere sau senzație de presiune la nivelul pieptului, brațelor, umerilor sau maxilarului, scurtare a respirației, senzație de rău (greață), anxietate, transpirații sau amețeală.

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveți orice îngrijorare.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este destinat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, deoarece cancerul de rinichi în stadiu avansat și limfomul cu celule de manta nu sunt relevante pentru acești pacienți și nu a dat rezultate în alte tipuri de cancer.

Torisel împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente.

Unele medicamente pot influența descompunerea sau metabolizarea Torisel și, de aceea, poate fi necesară ajustarea dozei de Torisel. În mod special, trebuie să informați medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă luați oricare dintre următoarele:

- inhibitori de protează, utilizați în tratamentul virusului imunodeficienței umane (HIV)
- medicamente antibiotice (incluzând rifampicină) sau antifungice (incluzând itraconazol, ketoconazol și voriconazol), utilizate pentru tratarea infecțiilor
- nefazodonă sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, utilizate pentru tratarea depresiei
- medicamente antiepileptice, incluzând carbamazepina, fenitoina și fenobarbitalul
- rifabutină, utilizată pentru tratarea infecției la persoanele cu HIV și alte boli
- medicamente din plante sau remedii naturale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*), utilizată pentru a trata depresia ușoară
- inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (cum sunt enalapril, ramipril, lisinopril) sau un medicament blocant al canalelor de calciu (cum este amlodipina), utilizați pentru tratarea hipertensiunii arteriale sau altor probleme cardiovasculare
- medicamentele amfilice utilizate pentru tratarea aritmiilor cardiace (cum este amiodarona) sau statinele utilizate pentru tratarea nivelurilor mari de colesterol
- sunitinib, utilizat pentru tratarea cancerului rinichiului
- medicamente care sunt substraturi ale glicoproteinei P (cum sunt digoxină, vincristină, colchicină, dabigatran, lenalidomidă, paclitaxel)
- canabidiol (utilizările includ, printre altele, tratamentul crizelor convulsive)

Torisel împreună cu alimente și băuturi

Grepfrutul și sucul de grepfrut poate determina creșterea concentrațiilor de Torisel în sânge și trebuie evitat.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a primi acest medicament.

Torisel nu a fost studiat la femeile gravide și nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, decât dacă este în mod evident necesar.

Femeile cu potențial fertil trebuie să evite sarcina prin utilizarea unei metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Torisel. Bărbații care au partenere cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive acceptabile din punct de vedere medical în timp ce primesc Torisel.

Femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu Torisel, întrucât acest medicament poate influența creșterea și dezvoltarea sugarului.

Torisel conține alcool (etanol). Dacă sunteți gravidă sau alăptați copilul, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza acest medicament.

Torisel conține propilenglicol. Dacă sunteți gravidă, nu utilizați acest medicament decât dacă vă este recomandat de către medicul dumneavoastră (vezi „Torisel conține propilenglicol”). Propilenglicol poate trece în laptele matern. Dacă alăptați, nu utilizați acest medicament decât dacă vă este recomandat de către medicul dumneavoastră (vezi „Torisel conține propilenglicol”).

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Torisel să aibă vreo influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, senzația de rău sau starea de rău (greață și vărsături) și dificultatea de a adormi sau de a rămâne adormit sunt reacții adverse foarte frecvente. Dacă aveți senzație de rău (greață și vărsături) sau aveți dificultate de a adormi sau de a rămâne adormit, aveți grijă specială când conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

La pacienții cărora li se administrează doza mai mare de Torisel pentru tratamentul limfomului cu celule de manta, cantitatea de alcool etilic din acest medicament poate afecta capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau folosi utilaje (vezi pct. de mai jos “Torisel conține etanol ([alcool etilic]”).

Torisel conține etanol (alcool etilic)

Acest medicament conține etanol (alcool etilic), echivalentul a 18 ml bere sau 7 ml vin pentru fiecare doză de 25 mg. Pacienții cărora li se administrează doza mai mare, de 175 mg de Torisel, pentru tratamentul inițial al limfomului cu celule de manta pot primi o doză de etanol echivalentă cu până la 122 ml de bere sau 49 ml de vin pentru fiecare doză. Alcoolul etilic este dăunător dacă suferiți de alcoolism și trebuie să fie luat în considerare în cazul femeilor gravide sau care alăptează, copiilor și pacienților din grupele care prezintă un risc crescut, cum sunt pacienții cu boală a ficatului sau epilepsie.

Cantitatea de alcool din acest medicament nu determină efecte la adulți și adolescenți, iar efectele la copii nu par a fi semnificative. Poate determina anumite efecte la sugari și copiii mici, de exemplu senzație de somnolență. Dacă aveți dependență de alcool, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza acest medicament.

Cantitatea de alcool din acest medicament poate influența efectele altor medicamente. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați alte medicamente.

Cantitatea de alcool etilic din acest medicament poate afecta capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau modifica efectele altor medicamente (vezi pct. “Atenționări și precauții” și „Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor”).

Torisel conține propilenglicol

Torisel conține 503,3 mg de propilenglicol per fiecare doză de 25 mg care este echivalent cu 201,33 mg/ml medicament diluat. Dacă copilul dumneavoastră are o vârstă sub 5 ani, adresați-vă medicului sau farmacistului înainte de a utiliza acest medicament, în special dacă copilului i se administrează alte medicamente care conțin propilenglicol sau alcool. Dacă sunteți gravidă sau alăptați, ori dacă aveți afecțiuni ale ficatului sau rinichilor, nu utilizați acest medicament decât dacă vă este recomandat de către medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate efectua controale suplimentare pe perioada cât dumneavoastră utilizați acest medicament.

3. Cum este administrat Torisel

Torisel va fi întotdeauna preparat și vă va fi administrat de către un medic sau un alt profesionist din domeniul sănătății, prin perfuzie intravenoasă (într-o venă).

Înainte de administrarea dozei dumneavoastră de Torisel, trebuie să vi se administreze o injecție cu antihistaminic direct în venă (pentru a încerca să se prevină reacția alergică la Torisel), cu aproximativ 30 de minute înainte de administrarea dozei de Torisel.

Concentratul de Torisel trebuie diluat mai întâi cu 1,8 ml din solventul furnizat pentru a se obține o concentrație de 10 mg/ml, înainte de administrarea în soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (vezi instrucțiunile de diluare de la sfârșitul prospectului).

Pentru cancerul renal, doza recomandată este de 25 mg, în perfuzie (prin picurare) pe o perioadă de 30 până la 60 de minute, o dată pe săptămână.

Pentru limfomul cu celule de manta, doza recomandată este de 175 mg în perfuzie (prin picurare) pe o perioadă de 30 până la 60 minute, o dată pe săptămână, timp de 3 săptămâni, urmată de doze săptămânale unice de 75 mg în perfuzie (prin picurare) pe o perioadă de 30 până la 60 minute.

Tratamentul cu Torisel trebuie continuat până când terapia nu mai este benefică sau până la apariția unor reacții adverse inacceptabile.

Întrucât acest medicament este preparat și administrat de către un profesionist din domeniul sănătății, este puțin probabil să vi se administreze o cantitate prea mare sau să omiteți doza.

Dacă sunteți îngrijorat de acest lucru sau, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Este posibil ca reacțiile adverse să fie mai pronunțate la doze mai mari de 175 mg pe săptămână în timpul tratamentului inițial pentru limfomul cu celule de manta.

Cele mai importante reacții adverse pe care le puteți avea în timpul tratamentului cu Torisel sunt enumerate mai jos. Dacă manifestați orice reacții adverse, cereți imediat sfatul medicului.

Reacții alergice

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți simptome de angioedem cum sunt umflarea feței, a limbii sau a faringelui și dificultăți de respirație.

Dacă prezentați oricare dintre acestea în timpul administrării Torisel, medicul sau asistenta medicală va opri perfuzia.

Sângerare la nivelul creierului

Trebuie să **cereți imediat sfatul medicului** dacă vă simțiți confuz, neobișnuit de obosit, dacă aveți dificultăți de a vorbi ori de a înghiți și dacă pupilele dumneavoastră au mărime diferită. Aceste simptome pot fi cauzate de o sângerare la nivelul creierului.

Perforație la nivelul intestinului prin ruptură sau ulcere

Trebuie să **cereți imediat sfatul medicului** dacă aveți durere abdominală acută, febră mare, greață și vărsături sau sânge în materiile fecale. Aceste simptome pot fi cauzate de o perforație a intestinului dumneavoastră.

Insuficiență renală

Trebuie să **cereți imediat sfatul medicului** dacă suferiți de umflare generală, scurtare a respirației, oboseală. Aceste simptome pot fi cauzate de o scădere bruscă a funcției rinichiului.

Embolie pulmonară

Trebuie să **cereți imediat sfatul medicului** dacă prezentați dificultăți la respirație, durere în piept, tușiți cu sânge, bătăi rapide ale inimii, greață, senzație de rău, transpirații, respirație șuierătoare, piele rece și umedă sau învinețită. Aceste simptome pot fi cauzate de un cheag de sânge în plămânul dumneavoastră.

De asemenea, trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră

- dacă aveți tuse, durere în piept, dificultăți în respirație. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o examinare radiografică a pieptului.
- dacă numărul de globule albe din sângele dumneavoastră a scăzut. Aceasta poate să crească riscul de a face febră și infecții.
- dacă numărul de plachete sanguine (un tip de celule ale sângelui care ajută la coagularea sângelui) a scăzut. Aceasta poate crește riscul de sângerare în corpul dumneavoastră.
- dacă valorile de colesterol și trigliceride din sângele dumneavoastră au crescut.
- dacă aveți orice senzație de sete excesivă sau frecvență de urinare și cantitate de urină crescute. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie insulină și/sau terapie cu un medicament antidiabetic oral.
- dacă ați avut de curând o intervenție chirurgicală. Medicul dumneavoastră poate întârzia administrarea Torisel până când rana este complet vindecată, deoarece acest medicament poate interfera cu procesul de vindecare a rănilor preexistente.

Alte reacții adverse cu Torisel pot include

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Stare generală de slăbiciune, frisoane, umflare datorită retenției de lichid, durere (incluzând durere abdominală, de spate, piept și articulații), senzație de rău la nivelul stomacului (greață și vărsături), diaree, constipație, dureri de cap, febră, dureri și inflamații ale gurii și/sau tractului digestiv, tuse, pneumonie, sângerări nazale, erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, piele uscată, scădere a poftei de mâncare, scurtare a respirației, valori mici ale potasiului în sânge (care pot cauza slăbiciune musculară), scădere a numărului de celule roșii sanguine, număr scăzut a unui tip de celule albe din sânge care asociat cu un risc crescut de infecție, creștere a valorilor zahărului în sânge, creștere a valorilor colesterolului, creștere a valorilor trigliceridelor, abces, infecții (incluzând infecție a ochiului, infecții gripale, virale, bronșită), anomalii ale funcției renale (incluzând insuficiență renală), teste ale sângelui care arată modificări ale felului în care funcționează rinichiul, alterări ale simțului gustului, dificultăți la adormire, număr mic de plachete sanguine care poate cauza sângerare și vânătăi.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Scurgeri nazale, înroșirea și umflarea gingiilor, durere la nivelul gurii (incluzând răni în interiorul gurii), stomac balonat, dureri în gât, creștere a tensiunii arteriale, ochi de culoare roz inclusiv ochi apoși, pierderea simțului gustului, înroșire și umflare a foliculilor pielii, reacții alergice, descumarea gravă a pielii, creștere a coagulării sângelui (incluzând tromboza venelor), valori scăzute ale calciului în sânge, valori scăzute ale fosfaților în sânge, infecții ale tractului respirator superior, inflamație a plămânilor, lichid în cavitatea toracică, infecții ale sângelui, deshidratare, agitație, depresie, amorțeli și furnicături la nivelul pielii, amețeli, somnolență, sângerări (la nivelul buzelor, gurii, stomacului sau intestinelor), inflamația mucoasei stomacului, probleme la înghițire, sângerări la nivelul pielii (vânătăi), peteșii, afecțiuni ale unghiilor, acnee, infecții produse de levuri, infecții fungice, infecții ale tractului urinar, cistită, teste de sânge care indică modificări în modul de funcționare al ficatului, valori crescute ale grăsimilor din sânge, altele decât trigliceride, diabet zaharat, dureri ale mușchilor.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

Exsudat pericardic (lichid în jurul inimii, care poate necesita drenarea și poate afecta funcția de pompare a sângelui).

Sângerare în creier la pacienții cu tumori cerebrale sau care urmează tratament cu medicamente care subțiază sângele, sângerări la nivelul ochiului.

Embolie pulmonară, perforație a intestinului, probleme cu vindecarea răni după intervenție chirurgicală, inflamație și umflare a laringelui.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

Infecții pulmonare cauzate de *Pneumocystis jiroveci* (*pneumonie cu Pneumocystis jiroveci*).

Reacții adverse pentru care frecvența nu este cunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Umflarea feței, buzelor, limbii și gâtului, care este posibil să determine dificultăți în respirație.

Reacții grave ale pielii și/ sau mucoaselor, care pot include pustule dureroase și febră (*sindromul Stevens-Johnson*).

Durere musculară inexplicabilă, sensibilitate sau slăbiciune care pot indica leziune musculară (*rabdomioliză*).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Torisel

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra flacoanele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

După prima diluare a concentratului cu 1,8 ml din solventul furnizat, amestecul poate fi păstrat timp de cel mult 24 de ore la temperaturi sub 25°C și protejat de lumină înainte de a fi diluat suplimentar.

După diluarea suplimentară a amestecului de concentrat-solvent cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), soluția poate fi păstrată timp de cel mult 6 ore la temperaturi sub 25°C și protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Torisel

- Substanța activă este temsirolimus.

Fiecare flacon cu concentrat conține temsirolimus 30 mg.

După prima diluare a concentratului cu 1,8 ml din solventul furnizat, concentrația de temsirolims este 10 mg/ml.

- Celelalte componente ale concentratului sunt: etanol anhidru, amestec racemic de α -tocoferol (E 307), propilenglicol (E 1520) și acid citric (E 330). Solventul conține polisorbit 80 (E 433), macrogol 400 și etanol anhidru (vezi pct. 2 “Torisel conține etanol [alcool etilic]” și “Torisel conține propilenglicol”).

Cum arată Torisel și conținutul ambalajului

Torisel este un concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă.

Concentratul este o soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie. Solventul este o soluție limpede până la ușor opalescentă, ușor gălbuie până la galbenă. Soluțiile sunt practic lipsite de particule vizibile.

Fiecare ambalaj de Torisel conține un flacon din sticlă cu 1,2 ml de concentrat și un flacon din sticlă cu 2,2 ml solvent.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel. +371 67035775

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}>

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății

În timpul manipulării și preparării amestecurilor, Torisel trebuie să fie protejat de lumina excesivă de la sursele din încăperea și de lumina solară.

Pungile/recipientele care vin în contact cu Torisel trebuie să fie din sticlă, poliolefină sau polietilenă.

Pungile și dispozitivele medicale din clorură de polivinil (PVC) nu trebuie utilizate pentru administrarea preparatelor care conțin polisorbate 80, întrucât acesta extrage di-(2-etilhexil)ftalat (DEHP) din PVC.

Înainte de administrare, flacoanele de Torisel concentrat și de solvent trebuie inspectate vizual, pentru detectarea particulelor sau a modificărilor de culoare.

Nu utilizați dacă sunt prezente particule sau dacă există modificări de culoare. Utilizați un flacon nou.

Diluare

Concentratul pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat cu solventul furnizat, înainte de administrarea în soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Notă: Pentru limfomul cu celule de manta vor fi necesare flacoane multiple pentru fiecare doză care depășește 25 mg. Fiecare flacon de Torisel trebuie diluat conform instrucțiunilor de mai jos. Cantitatea necesară de amestec concentrat-solvent din fiecare flacon trebuie combinată într-o seringă pentru injectarea rapidă în 250 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Amestecul concentrat-solvent trebuie inspectat vizual, pentru detectarea particulelor sau a modificărilor de culoare.

Nu utilizați dacă sunt prezente particule sau dacă există modificări de culoare.

La prepararea soluției trebuie îndeplinită următoarea procedură în doi pași, în condiții aseptice, conform standardelor locale pentru manipularea medicamentelor citotoxice/citostatice:

PASUL 1: DILUAREA CONCENTRATULUI PENTRU SOLUȚIE PERFUZABILĂ CU SOLVENTUL FURNIZAT

- Extrageți 1,8 ml din solventul furnizat
- Injectați 1,8 ml de solvent în flaconul cu concentrat de Torisel 30 mg.
- Amestecați bine solventul și concentratul, prin răsturnarea flaconului. Trebuie acordată o perioadă de timp suficientă pentru ca bulele de aer să dispară. Soluția trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie până la galbenă și, în principiu, fără particule vizibile.

Un flacon de Torisel concentrat conține 30 mg de temsirolimus: prin combinarea a 1,2 ml de concentrat cu 1,8 ml de solvent furnizat se obține un volum total de 3,0 ml, iar concentrația de temsirolimus va fi de 10 mg/ml. Amestecul concentrat-solvent este stabil la temperaturi sub 25°C timp de cel mult 24 de ore.

Pasul 2: ADMINISTRAREA AMESTECULUI CONCENTRAT PENTRU SOLUȚIE PERFUZABILĂ-SOLVENT ÎN SOLUȚIA INJECTABILĂ de CLORURĂ DE SODIU 9 MG/ML (0,9%)

- Extrageți cantitatea necesară de amestec concentrat-solvent (conținând temsirolimus 10 mg/ml) din flacon; adică, 2,5 ml pentru o doză de temsirolimus de 25 mg.
- Injectați rapid volumul extras în 250 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pentru a asigura o amestecare adecvată.

Soluția de amestec obținută trebuie amestecată prin răsturnarea pungii sau flaconului, evitând agitarea excesivă care poate duce la formarea de spumă.

Soluția finală diluată în pungă sau flacon trebuie inspectată vizual, înainte de administrare, pentru detectarea particulelor sau a modificărilor de culoare. Amestecul de Torisel în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) trebuie să fie protejat de lumina excesivă de la sursele din încăpere și de lumina solară.

Pentru limfomul cu celule de manta vor fi necesare flacoane multiple pentru fiecare doză care depășește 25 mg.

Administrare

- Administrarea soluției diluate finale trebuie să fie încheiată în decurs de șase ore din momentul primei adăugări a Torisel la soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
- Perfuzia de Torisel se administrează pe o perioadă de 30 până la 60 de minute, o dată pe săptămână. Metoda preferată de administrare este prin utilizarea unei pompe de perfuzie, pentru a asigura dozarea precisă a medicamentului.
- Trebuie utilizate materiale corespunzătoare pentru administrare, cu scopul de a evita pierderea excesivă de medicament și a scădea rata de extracție a DEHP. Materialele folosite pentru administrare trebuie să nu conțină DEHP, iar tubulatura trebuie să nu conțină PVC și să fie prevăzută cu filtre corespunzătoare. Pentru administrare se recomandă un filtru încorporat în linia de perfuzie, din polietersulfonă, cu dimensiunea porilor de cel mult 5 microni, pentru a evita posibilitatea ca particulele mai mari de 5 microni să fie perfuzate. Dacă setul de perfuzie disponibil nu are un filtru încorporat în linia de perfuzie, trebuie adăugat un filtru la capătul setului (adică, un filtru final), înainte ca amestecul să pătrundă în vena pacientului. Pot fi utilizate diferite filtre finale, cu dimensiuni ale porilor între 0,2 microni și 5 microni. Nu este recomandată utilizarea în același timp a unui filtru încorporat în linia de perfuzie și a unui filtru final.
- După diluare, Torisel conține polisorbit 80 și, prin urmare, trebuie utilizate materiale de administrare corespunzătoare. Este important ca recomandările date la pct. 4.2 și 6.6 din RCP să fie urmate cu strictețe.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.