

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Torisel 30 mg, koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička koncentráту pro infuzní roztok obsahuje temsirolimusum 30 mg.

Po prvním zředění koncentráту 1,8 ml rozpouštědla má vzniklý roztok koncentraci temsirolimusum 10 mg/ml (viz bod 4.2).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna lahvička koncentráту obsahuje 474 mg ethanolu
1,8 ml dodaného rozpouštědla obsahuje 358 mg ethanolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Koncentrát je čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok, bez viditelných částic.

Rozpouštědlo je čirý až jemně zakalený, světle žlutý až žlutý roztok, bez viditelných částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Renální karcinom

Přípravek Torisel je určen jako lék první volby k léčbě dospělých pacientů s pokročilým renálním karcinomem (renal cell carcinoma, RCC), kteří mají alespoň 3 ze šesti prognosticky závažných rizikových faktorů (viz bod 5.1).

Lymfom z pláštěvých buněk

Přípravek Torisel je určen k léčbě dospělých pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk (mantle cell lymphoma, MCL), u kterých došlo k relapsu onemocnění a/nebo kteří jsou refrakterní na léčbu (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento léčivý přípravek musí být podáván pod dohledem lékaře zkušeného v používání protinádorových léčivých přípravků.

Dávkování

Pacientům se má podat intravenózně 25 mg až 50 mg difenhydraminu (nebo podobného antihistaminika) přibližně 30 minut před podáním každé dávky temsirolimu (viz bod 4.4).

Léčba přípravkem Torisel má pokračovat, dokud trvá klinicky příznivý účinek léčby nebo dokud se nedostaví nepřijatelné toxické účinky.

Renální karcinom

Doporučená dávka temsirolimu při léčbě pokročilého RCC je 25 mg podaných intravenózní infuzí během 30-60 minut, jednou za týden.

Léčba případných nežádoucích účinků si může vyžádat dočasné přerušení a/nebo snížení dávkování při léčení temsirolimem. Pokud daný nežádoucí účinek není zvládnutelný opožděným podáním dávky, může být dávka temsirolimu snižována o 5 mg/týden.

Lymfom z pláštěvých buněk

Doporučený režim dávkování temsirolimu při léčbě MCL je 175 mg podaných v průběhu 30-60 minutové infuze jednou za týden, po dobu 3 týdnů, s následným podáváním dávek 75 mg jednou týdně v průběhu 30-60 minutové infuze. Počáteční dávka 175 mg byla spojena se signifikantním výskytem nežádoucích účinků a vyžadovala u většiny pacientů snížení/odložení dávek. V současné době není známo, jak se podílí podávání počátečních dávek 175 mg na výsledné účinnosti.

Léčba nežádoucích účinků si může vyžádat dočasné přerušení a/nebo snížení dávky temsirolimu podle pokynů v následujících tabulkách. Pokud reakce není zvládnutelná odložením dávek a/nebo optimálním léčebným postupem, měla by být snížena dávka temsirolimu podle níže uvedené tabulky „Úrovně snižování dávky“.

Úrovně snižování dávky

Úroveň snižování dávky	Počáteční dávka 175 mg	Udržovací dávka^a 75 mg
-1	75 mg	50 mg
-2	50 mg	25 mg

^a V klinické studii u MCL bylo povoleno snížení dávky až o dvě úrovně na pacienta.

Úpravy dávek temsirolimu v závislosti na týdenním ANC a počtech trombocytů

ANC	Trombocyty	Dávka temsirolimu
$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$	100% plánované dávky
$< 1,0 \times 10^9/l$	$< 50 \times 10^9/l$	Držet ^a

^a Po obnovení na ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ (1000 buněk/mm³) a na počet trombocytů $\geq 50 \times 10^9/l$ (50 000 buněk/mm³), mají být dávky upraveny na nejbližší nižší úroveň dávky podle tabulky výše. Pokud se ANC po zavedení pacienta na novou nižší úroveň dávky neudrží na ANC $> 1,0 \times 10^9/l$ a počet trombocytů na $> 50 \times 10^9/l$, příští nižší dávka má být podána až po úpravě jejich počtu.

Zkratky: ANC = celkový počet neutrofilů.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není třeba žádná specifická úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není doporučena úprava dávky. Temsirolimus se má používat s opatrností u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Temsirolimus má být používán s opatrností u pacientů s poruchou funkce jater (viz bod 4.4).

U pacientů s RCC a s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje dávku upravovat. U pacientů s RCC a s těžkou poruchou funkce jater, kteří mají základní počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$, je doporučená dávka 10 mg intravenózně jednou týdně, podávaná infuzí během 30 až 60 min. (viz bod 5.2).

U pacientů s MCL a lehkou poruchou funkce jater se nedoporučuje dávku upravovat. Temsirolimus se nesmí používat u pacientů s MCL a středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití temsirolimu u dětských pacientů pro indikace RCC a MCL.

Temsirolimus nemá být podáván dětským pacientům k léčbě neuroblastomu, rhabdomyosarkomu nebo gliomu vysokého stupně malignity vzhledem k obavám o účinnost na základě dostupných údajů (viz bod 5.1).

Způsob podání

Přípravek Torisel je určen výhradně k intravenóznímu podání. Zředěný roztok musí být podáván intravenózní infuzí.

Lahvička koncentráту se musí nejprve zředit 1,8 ml dodaného rozpouštědla, abychom dostali koncentraci temsirolimu 10 mg/ml. Je třeba natáhnout požadované množství směsi temsirolimu a rozpouštědla (10 mg/ml) a poté jej rychle injikovat do injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

Návod na ředění a přípravu léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na temsirolimus, na jeho metabolity (včetně sirolimu), na polysorbát 80 nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Podávání temsirolimu u pacientů s MCL se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Incidence a závažnost nežádoucích účinků jsou závislé na dávce. Pacienti, kteří dostali počáteční dávku 175 mg na týden k léčbě MCL, musí být pozorně sledováni pro následné rozhodnutí o snížení/odložení dávek.

Pediatrická populace

Temsirolimus se nedoporučuje podávat dětským pacientům (viz bod 4.2, 4.8 a 5.1).

Starší pacienti

Na základě výsledků studie fáze 3 u RCC mohou mít starší pacienti (věk ≥ 65 let) vyšší pravděpodobnost výskytu některých nežádoucích účinků, včetně edému, průjmu a pneumonie. Na základě výsledků studie fáze 3 u MCL mohou mít starší pacienti (věk ≥ 65 let) vyšší pravděpodobnost výskytu některých nežádoucích účinků, včetně pleurální efuze, úzkosti, deprese, insomnie, dyspnoe, leukopenie, lymfopenie, myalgie, artralgie, ztráty chuti, závratí, infekce horních cest dýchacích, mukozitidy a rýmy.

Porucha funkce ledvin/selhání ledvin

Protože vylučování temsirolimu ledvinami je zanedbatelné, nebyly provedeny žádné studie u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin (viz bod 4.2 a 5.2). Temsirolimus také nebyl studován u pacientů, kteří jsou na hemodialýze.

U pacientů s pokročilým RCC, léčených temsirolimem, a/nebo s již existující renální insuficiencí, bylo pozorováno renální selhání (včetně fatálních následků), (viz bod 4.8).

Porucha funkce jater

Temsirolimus má být u pacientů s poruchou funkce jater podáván s opatrností.

Temsirolimus je vylučován především játry. V otevřené studii fáze 1 se zvyšováním dávek u 110 osob s pokročilými malignitami a buď s normální nebo s poruchou funkce jater koncentrace temsirolimu a jeho metabolitu sirolimu byla zvýšena u pacientů se zvýšenou hladinou aspartátaminotransferázy (AST) nebo hladinou bilirubinu. Doporučuje se provést vyhodnocení hladin AST a bilirubinu před zahájením podávání temsirolimu a pravidelně poté. Zvýšený výskyt fatálních příhod byl pozorován u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater. Fatální příhody zahrnovaly případy způsobené progresí onemocnění; avšak příčinnou souvislost nelze vyloučit.

Na základě studie fáze 1 se nedoporučuje upravovat dávku temsirolimu u RCC pacientů s výchozím počtem trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$ a s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin až trojnásobek horní hranice normálu [ULN] s jakoukoliv abnormalitou AST nebo podle definice třídy A nebo B podle Child-Pughovy klasifikace). Pro pacienty s RCC a s těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin >3 krát ULN s jakoukoliv abnormalitou AST nebo podle definice třídy C podle Child-Pughovy klasifikace) je doporučená dávka pro osoby s výchozí hodnotou trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$ 10 mg intravenózně jednou týdně, podávaná infuzí v průběhu 30_60 min (viz bod 4.2).

Intracerebrální krvácení

Pacienti s nádory centrálního nervového systému (CNS), (primární nádory CNS nebo metastázy) a/nebo pacienti, kteří jsou léčeni antikoagulancii při současném léčení temsirolimem, mohou mít zvýšené riziko rozvoje intracerebrálního krvácení (včetně fatálních následků).

Trombocytopenie, neutropenie a anemie

V klinické studii s MCL byla pozorována trombocytopenie a/nebo neutropenie 3. a 4. stupně (viz bod 4.8). Pacienti léčení temsirolimem, u nichž došlo k rozvoji trombocytopenie, mohou mít zvýšené riziko krvácivých příhod, včetně epistaxe (viz bod 4.8). Pacienti s úvodní neutropenií, léčení temsirolimem, mohou být ohroženi rozvojem febrilní neutropenie. U pacientů s RCC a MCL byly hlášeny případy anemie (viz bod 4.8). Před zahájením terapie temsirolimem a pravidelně poté se doporučuje monitorovat kompletní krevní obraz.

Infekce

Pacienti mohou mít sníženou imunitu, a proto mají být pečlivě sledováni na výskyt infekcí, včetně oportunních infekcí. U pacientů s MCL, léčených temsirolimem 175 mg/týden, byl podstatně vyšší výskyt infekcí (včetně infekcí 3. a 4. stupně) v porovnání s nižšími dávkami a v porovnání s běžnou chemoterapií. U pacientů léčených temsirolimem, z nichž bylo mnoho léčeno rovněž kortikosteroidy nebo jinými imunosupresivními přípravky, byly hlášeny případy zánětu plic vyvolaného Pneumocystis jiroveci (PCP), některé s fatálními následky. U pacientů, u nichž je potřeba souběžné užívání kortikosteroidů nebo jiných imunosupresivních přípravků na základě současných standardů léčby, by měla být zvážena profylaxe PCP.

Katarakta

U některých pacientů, kterým byl podáván temsirolimus a interferon-alfa (IFN- α), byla pozorována katarakta.

Hypersenzitivita/reakce na infuzi

Hypersenzitivita/reakce na infuzi (včetně život ohrožujících a vzácných fatálních reakcí), včetně a nejen zrudnutí, bolesti na hrudi, dyspnoe, hypotenze, apnoe, ztráty vědomí, hypersenzitivity a anafylaxe, byly spojovány s podáváním temsirolimu (viz bod 4.8). Tyto reakce se mohou vyskytnout velmi časně při první infuzi, ale mohou se také vyskytnout při následných infuzích. Pacienti mají být monitorováni časně v průběhu infuze a má být dostupná vhodná podpůrná péče. U všech pacientů se závažnou infuzní reakcí má být infuze temsirolimu přerušena a má být zahájena přiměřená terapie. U pacientů se závažnou nebo život ohrožující reakcí má být před pokračováním terapie temsirolimem vyhodnocen poměr rizika a prospěšnosti.

Pokud se u pacienta i přes premedikaci rozvine hypersenzitivní reakce v průběhu infuze temsirolimu, musí být podávání infuze zastaveno a pacient musí být pozorován nejméně 30-60 minut (v závislosti na závažnosti reakce). Po zvážení lékaře se pak může v léčbě pokračovat po podání antagonisty H₁-receptorů (jako např. difenhydramin nebo podobné antihistaminikum) a antagonisty H₂-receptorů (intravenózně famotidin 20 mg nebo intravenózně ranitidin 50 mg), přibližně 30 minut před pokračováním infuze temsirolimu. Může se uvažovat o podání kortikosteroidů; avšak účinnost léčby kortikosteroidy v takovém léčebném postupu nebyla stanovena. Podávání infuze pak může být znovu obnoveno, v pomalejší rychlosti (až 60 minut) a má být dokončeno do 6 hodin od doby, kdy byl temsirolimus poprvé přidán do injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Vzhledem k tomu, že se doporučuje podání H₁ antihistaminik před samotnou intravenózní infuzí temsirolimu, je třeba opatrnosti při podávání temsirolimu u pacientů se známou přecitlivělostí na antihistaminika nebo u pacientů, kterým se antihistaminika nedají podat z jiných zdravotních důvodů.

Hypersenzitivní reakce, včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí, angioedému, exfoliativní dermatitidy a hypersenzitivní vaskulitidy byly spojovány s perorálním podáním sirolimu.

Hyperglykemie/glukózová intolerance/diabetes mellitus

Pacienti mají být poučeni, že léčba temsirolimem může být spojena se zvýšenými hladinami glukózy v krvi u diabetických a nediabetických pacientů. V klinické studii RCC (klinické studii fáze 3 zkoumající RCC) uvádělo 26 % pacientů jako nežádoucí účinek hyperglykemií. 11% pacientů v klinické studii fáze 3 u MCL uvádělo hyperglykemií jako nežádoucí účinek. Toto může vést ke zvýšení dávky, resp. k zahájení inzulínové terapie a/nebo podávání perorálních antidiabetik. Pacienti by měli být poučeni, aby hlásili nadměrnou žízeň nebo jakékoli zvýšení objemu nebo frekvence močení.

Intersticiální plicní onemocnění

U pacientů, kteří dostávali každý týden intravenózně temsirolimus, se objevily případy nespecifické intersticiální pneumonitidy, včetně fatálních hlášení. Někteří pacienti byli asymptomatictí nebo měli minimální symptomy a pneumonitida byla diagnostikována na CT nebo RTG plic. Jiní měli příznaky jako dyspnoe, kašel a horečka. U některých pacientů bylo třeba přerušit léčbu temsirolimem nebo léčbu kortikosteroidy a/nebo antibiotiky, jiní pacienti pokračovali v léčbě bez další intervence. Doporučuje se, aby pacienti podstoupili základní radiografické vyšetření plic RTG nebo CT před zahájením léčby temsirolimem. Mělo by být zvaženo pravidelné sledování. Doporučuje se pacienty sledovat pro výskyt klinických respiračních symptomů a pacienti mají být poučeni, aby ihned nahlásili nové nebo zhoršující se respirační symptomy. Jestliže se klinicky významné respirační symptomy vyvíjejí, je možné vysadit podávání temsirolimu do doby, než nastane zlepšení symptomů a výsledků radiografických vyšetření plic souvisejících s pneumonitidou. Při diferenciální diagnóze je potřeba

zvážit oportunní infekce, jako např. PCP. Může se uvažovat o empirické léčbě kortikoidy a/nebo antibiotiky. U pacientů, u nichž je potřeba souběžné užívání kortikosteroidů, je třeba zvážit profylaxi PCP na základě současných standardů léčby.

Hyperlipidemie

Použití temsirolimu bylo spojeno se zvýšenými hladinami sérových triglyceridů a cholesterolu. V klinické studii 1 u RCC byla hyperlipidemie hlášena jako nežádoucí účinek u 27 % pacientů. V klinické studii MCL byla hyperlipidemie hlášena jako nežádoucí účinek u 9,3% pacientů. To může vyžadovat zahájení podávání hypolipidemik nebo zvýšení jejich dávek. Před zahájením léčby temsirolimem a v jejím průběhu mají být měřeny hladiny sérového cholesterolu a triglyceridů. Známa souvislost temsirolimu s hyperlipidemií může pacienta predisponovat k infarktu myokardu.

Komplikace hojení ran

Použití temsirolimu bylo spojeno s abnormálním hojením ran; proto je třeba zvýšené opatrnosti při podávání temsirolimu během peroperační fáze.

Malignity

Důsledkem imunoprese může být případný rozvoj lymfomu a jiných malignit, zejména kůže. Jak je obvyklé u pacientů se zvýšeným rizikem maligního nádorového onemocnění kůže, je třeba omezit expozici slunečnímu a ultrafialovému (UV) záření nošením ochranného oděvu a používáním opalovacího krému s vysokým ochranným faktorem.

Současné podávání temsirolimu a sunitinibu

Kombinace temsirolimu a sunitinibu vedla k toxicitě, která byla limitována dávkou. U 2 ze 3 pacientů léčených v první kohortě studie fáze 1 dávkou 15 mg temsirolimu na týden intravenózně a dávkou 25 mg sunitinibu na den perorálně (1-28 dní, následovaných 2týdenní přestávkou) byly pozorovány toxicity limitované dávkou (erytematózní makulopapulózní exantém stupně 3/4, dna/celulitida vyžadující hospitalizaci) (viz bod 4.5).

Současné podávání inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE) a/nebo blokátorů kalciových kanálů

Při současném podávání temsirolimu s inhibitory ACE (např. ramipilem) a/nebo blokátory kalciových kanálů (např. amlodipinem) je třeba zvýšené opatrnosti. U pacientů léčených současně temsirolimem a inhibitory ACE a/nebo blokátory kalciových kanálů existuje zvýšené riziko vzniku angioneurotického edému (včetně opožděných reakcí vyskytujících se 2 měsíce po zahájení terapie), (viz body 4.5 a 4.8).

Látky indukující metabolismus CYP3A

Látky jako karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin a třezalka tečkovaná jsou silnými induktory CYP3A4/5 a mohou snížit složenou expozici léčivým látkám, temsirolimu a jeho metabolitu sirolimu. U pacientů s RCC je proto třeba se vyhnout současnému podávání léků majících indukční potenciál na CYP3A4/5 po delší dobu než 5-7 dnů. U pacientů s MCL se doporučuje vyhnout se současnému podávání induktorů CYP3A4/5 kvůli vysoké dávce temsirolimu (viz bod 4.5).

Látky inhibující CYP3A metabolismus

Látky jako proteázové inhibitory (nelfinavir, ritonavir), antimykotika (např. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol) a nefazodon jsou silnými inhibitory CYP3A4 a mohou zvyšovat koncentrace léčivých látek, temsirolimu a jeho metabolitu sirolimu v krvi. Je proto třeba vyloučit současné podávání látek se silným inhibičním potenciálem na CYP3A4. Středně silné inhibitory CYP3A4 (např. aprepitant,

erytromycin, flukonazol, verapamil, grapefruitový džus) mají být podávány pouze se zvýšenou opatrností u pacientů léčených současně 25 mg temsirolimu, a u pacientů léčených dávkami vyššími než 25 mg temsirolimu je třeba se jim vyhnout (viz bod 4.5). Je třeba také zvážit alternativní léčbu látkami, které nemají inhibiční potenciál na CYP3A4 (viz bod 4.5).

Vakcinace

Imunosupresiva mohou ovlivnit odpověď na očkování. V průběhu léčení temsirolimem může být očkování méně účinné. Doporučuje se vyhnout podávání živých vakcín v průběhu léčby temsirolimem. Mezi živé vakcíny patří např. vakcína proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám, perorální forma vakcíny proti dětské obrně, Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vakcína, vakcína proti žluté zimnici, varicele a TY21a vakcína proti tyfu.

Pomocné látky

Po prvním ředění koncentrátu s 1,8 ml dodaného rozpouštědla směs koncentrátu a rozpouštědla obsahuje 35 objemových % ethanolu (alkohol), tj. až 0,693 g na 25 mg dávky temsirolimu, což je ekvivalentní 17,6 ml piva, nebo 7,3 ml vína v dávce. Pacienti s MCL, kterým je podávána při zahájení léčby vyšší dávka 175 mg temsirolimu, mohou obdržet až 4,85 g ethanolu (což odpovídá 123 ml piva nebo 51 ml vína v dávce).

Škodlivé pro alkoholiky.

Je nutno vzít v úvahu u těhotných nebo kojících žen, dětí a vysoce rizikových skupin, jako jsou pacienti s jaterním onemocněním nebo s epilepsií. Množství alkoholu v tomto léčivém přípravku může změnit účinky dalších léků. Množství alkoholu v tomto léčivém přípravku může snížit schopnost při řízení motorových vozidel nebo obsluhoze strojů (viz bod 4.7).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Současné podávání temsirolimu a sunitinibu

Kombinace temsirolimu a sunitinibu vedla k toxicitě, která byla limitována dávkou. U 2 ze 3 pacientů léčených v první kohortě studie fáze 1 dávkou 15 mg temsirolimu týdně intravenózně a dávkou 25 mg sunitinibu denně perorálně (1-28 dní, následovaných 2týdenní přestávkou) byly pozorovány toxicity limitované dávkou (erytematózní makulopapulózní exantém stupně 3/4, dna/celulitida vyžadující hospitalizaci) (viz bod 4.4).

Současné podávání inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE) a/nebo blokátorů kalciových kanálů.

U pacientů léčených současně temsirolimem nebo jinými inhibitory mTOR v kombinaci s inhibitory ACE (např. ramipilem) a/nebo blokátory kalciových kanálů (např. amlodipinem) byla pozorována zvýšená incidence angioneurotického edému (včetně opožděných reakcí vyskytujících se 2 měsíce po zahájení terapie), (viz body 4.4 a 4.8).

Látky indukující metabolismus CYP3A

Současné podávání temsirolimu s rifampicinem, silným induktorem CYP3A4/5, nemá signifikantní účinek na maximální koncentraci (C_{max}) temsirolimu ani na plochu pod křivkou koncentrace vs. časová křivka (AUC) po intravenózním podání, ale snižuje C_{max} sirolimu o 65% a AUC sirolimu o 56% v porovnání s podáváním samotného temsirolimu. Je proto třeba se vyhnout současnému podávání látek, které indukují aktivitu CYP3A4/5 (např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin a třezalka tečkovaná), (viz bod 4.4).

Látky inhibující metabolismus CYP3A

Současné podávání temsirolimu 5 mg s ketokonazolem, silným inhibitorem CYP3A4, nemělo signifikantní účinek na C_{max} temsirolimu ani na jeho AUC; avšak AUC sirolimu se zvýšila 3,1- násobně a AUCsum (temsirolimus+sirolimus) se zvýšila 2,3násobně v porovnání s podáváním samotného temsirolimu. Účinek na koncentraci volného sirolimu nebyl hodnocen, ale dá se očekávat, že je větší než účinek na koncentraci v plné krvi v důsledku vazby na erytrocyty. Účinek může být ještě více zvýrazněn u dávky 25 mg. Proto látky, které jsou silnými inhibitory aktivity CYP3A4 (např. nelfinavir, ritonavir, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, nefazodon) zvyšují koncentrace sirolimu v krvi. Je třeba se vyhnout současnému podávání temsirolimu s těmito látkami (viz bod 4.4).

Současná léčba se středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. diltiazem, verapamil, klarithromycin, erythromycin, aprepitant, amiodaron) je možná pouze při zvýšené opatrnosti u pacientů léčených 25 mg, a měla by být vyloučena u pacientů léčených temsirolimem v dávkách vyšších než 25 mg.

Interakce s léčivými přípravky metabolizovanými CYP2D6 nebo CYP3A4/5

Po současném podání 25 mg temsirolimu a desipraminu 23 zdravým subjektům nebyla ovlivněna koncentrace desipraminu, substrátu CYP2D6. U 36 pacientů s MCL, včetně 4 pomalých metabolizátorů, byla zkoumána inhibice CYP2D6 po podání jednotlivých dávek 175 mg a 75 mg temsirolimu. Populační farmakokinetická analýza při použití omezeného počtu vzorků neprokázala žádný klinicky významný účinek interakce na AUC a C_{max} CYP2D6 substrátu desipraminu. Žádný klinicky významný účinek se nepředpokládá po současném podávání temsirolimu s látkami, které jsou metabolizovány CYP2D6.

Účinek temsirolimu v dávce 175 nebo 75 mg na substráty CYP3A4/5 nebyl studován. Avšak na základě *in vitro* studií lidských jaterních mikrosomů s následným farmakokinetickým modelováním na fyziologickém základě se ukazuje, že dosažené koncentrace lidských jaterních mikrosomů by po podání dávky 175 mg temsirolimu pravděpodobně vedly k odpovídající inhibici CYP3 A4/5 (viz bod 5.2). Proto je třeba dbát opatrnosti při souběžném podávání temsirolimu v dávce 175 mg s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány převážně pomocí CYP3A4/5, a které mají úzký terapeutický index.

Interakce s léčivými přípravky, které jsou substráty P-glykoproteinu

V *in vitro* studiích inhiboval temsirolimus transport substrátů P-glykoproteinu (P-gp) s hodnotou IC_{50} ve výši 2 μ mol. Účinnost P-gp inhibice *in vivo* nebyla zkoumána v klinické lékové interakční studii, avšak poslední předběžné údaje z kombinované studie fáze I lenalidomidu (dávka 25 mg) a temsirolimu (dávka 20 mg) podporují výsledky *in vitro* a naznačují zvýšené riziko nežádoucích účinků. Proto v případě, kdy je temsirolimus podáván spolu s jinými léčivými přípravky, které jsou substráty P-gp (např. digoxin, vinkristin, kolchicin, dabigatran, lenalidomid a paklitaxel), je třeba důsledně sledovat nežádoucí účinky vztahující se k souběžně podávaným léčivým přípravkům.

Amfifilní látky

Temsirolimus byl spojován s fosfolipidózou u potkanů. Fosfolipidóza nebyla pozorována u myši ani opic, léčených temsirolimem, ani nebyla dokumentována u pacientů, léčených temsirolimem. Třebaže fosfolipidóza není považována za riziko pro pacienty, léčené temsirolimem, je možné, že současné podávání temsirolimu a jiných amfifilních látek, jako jsou amiodaron nebo statiny, by mohlo vést ke zvýšenému riziku amfifilní plicní toxicity.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a u žen

Kvůli neznámému riziku souvisejícímu s možnou expozicí během časného stadia těhotenství, ženy v reprodukčním věku musí být poučeny, aby neotěhotněly během léčby přípravkem Torisel.

Muži s partnerkami ve fertilním věku mají po dobu léčby přípravkem Torisel používat vhodnou antikoncepci (viz bod 5.3).

Těhotenství

Nejsou dostupné adekvátní údaje ohledně podávání temsirolimu těhotným ženám. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Ve studiích reprodukční toxicity na zvířatech temsirolimus vyvolal embryotoxicitu a fetotoxicitu, které se projeví v mortalitě a snížené hmotnosti plodu (spojené s opožděním skeletální osifikace) u potkanů a králíků. Teratogenní účinek (omfalokéla) byl pozorován u králíků (viz bod 5.3).

Potenciální riziko pro člověka není známo. Přípravek Torisel se nesmí užívat v období těhotenství, ledaže by riziko pro embryo ospravedlnil očekávaný přínos pro matku.

Kojení

Není známo, zda se temsirolimus vylučuje do lidského mateřského mléka. Vylučování temsirolimu do mléka nebylo sledováno u zvířat. Avšak sirolimus, hlavní metabolit temsirolimu, se vylučuje do mléka kojících potkaních samic. Kvůli potenciálu nežádoucích účinků temsirolimu na kojené děti se doporučuje nekojit po dobu léčby.

Fertilita

Bylo zjištěno snížení fertility a částečné reverzibilní snížení počtu spermií u sameců potkanů, (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Temsirolimus nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje na základě dostupných údajů.

U pacientů léčených pro MCL vyšší dávkou 175 mg temsirolimu intravenózně může množství alkoholu v léčivém přípravku snížit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejzávažnější nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích po podání temsirolimu jsou hypersenzitivita/reakce na infuzi (včetně život ohrožujících a vzácných fatálních reakcí), hyperglykemie/glukózová intolerance, infekce, intersticiální plicní choroba (pneumonitida), hyperlipidemie, intrakraniální hemoragie, renální selhání, perforace střev, komplikované hojení ran, trombocytopenie, neutropenie (včetně febrilní neutropenie), plicní embolie.

Nežádoucí účinky (všech stupňů závažnosti), které prodělalo alespoň 20 % pacientů s RCC a MCL, v registračních studiích zahrnují anemii, nauzeu, vyrážku (včetně exantému, svědivé vyrážky, makulopapulózní vyrážky a pustulózní vyrážky), snížení chuti k jídlu, edém, astenii, únavu, trombocytopenii, průjem, horečku, epistaxi, mukozitidu, stomatitidu, zvracení, hyperglykémii, hypercholesterolemii, dysgeuzii, pruritus, kašel, infekci, pneumonii, dyspnoe.

U některých pacientů léčených kombinací temsirolimu a IFN- α byla pozorována katarakta.

Na základě výsledků studie fáze 3 může být výskyt některých nežádoucích účinků u starších pacientů pravděpodobnější, včetně otoku obličeje, pneumonie, pleurálního výpotku, úzkosti, deprese, insomnie, dyspnoe, leukopenie, lymfopenie, myalgie, artralgie, ageuzie, závratí, infekce horních cest dýchacích, mukozitidy a rinitidy.

Závažné nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích s temsirolimem u pacientů s pokročilým RCC, avšak nezjištěné v klinických studiích s temsirolimem u pacientů s MCL, zahrnují: anafylaxi, zhoršené hojení ran, selhání ledvin s fatálním zakončením a plicní embolií.

Závažné nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích s temsirolimem u pacientů s MCL, avšak nezjištěné v klinických studiích s temsirolimem u pacientů s pokročilým RCC, zahrnují: trombocytopenii a neutropenii (včetně febrilní neutropenie).

Další informace týkající se závažných nežádoucích účinků, včetně nezbytných opatření, která je třeba přijmout při výskytu specifických reakcí, viz bod 4.4.

Výskyt nežádoucích účinků po dávce 175 mg temsirolimu/týden u pacientů s MCL, např. infekce 3. nebo 4. stupně nebo trombocytopenie, je spojen s vyšší incidencí, než která byla pozorována, buď u pacientů léčených dávkou 75 mg temsirolimu/týden, nebo u pacientů léčených konvenční chemoterapií.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny u pacientů s RCC a MCL v klinické studii fáze 3, jsou uvedeny níže (tabulka 1) podle orgánových systémů, četnosti a stupně závažnosti (NCI-CTCAE). Četnosti jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené z klinických studií u RCC (studie 3066K1-304) a u MCL (studie 3066K1-305)

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky	Všechny stupně n (%)	Stupeň 3 & 4 n (%)
Infekce a infestace	Velmi časté	Bakteriální a virové infekce (zahrnující infekci, virovou infekci, celulitidu, herpes zoster, orální herpes, influenzu, herpes simplex, oční herpes virus infekci, bakteriální infekci, bronchitidu *, abscesy, infekci v ráně, pooperační infekci v ráně)	91 (28,3)	18 (5,6)
		Pneumonie ^a (včetně intersticiální pneumonie)	35 (10,9)	16 (5,0)
	Časté	Sepse* (včetně septického šoku)	5 (1,6)	5 (1,6)
		Kandidóza (včetně orální a anální kandidózy) a mykotická infekce/mykotická kožní infekce	16 (5,0)	0 (0,0)
		Infekce močového traktu (včetně cystitidy)	29 (9,0)	6 (1,9)

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky	Všechny stupně n (%)	Stupeň 3 & 4 n (%)
		Infekce horních cest dýchacích	26 (8,1)	0 (0,0)
		Faryngitida	6 (1,9)	0 (0,0)
		Sinusitida	10 (3,1)	0 (0,0)
		Rinitida	7 (2,2)	0 (0,0)
		Folikulitida	4 (1,2)	0 (0,0)
	Méně časté	Laryngitida	1 (0,3)	0 (0,0)
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Neutropenie	46(14,3)	30 (9,3)
		Trombocytopenie**	97 (30,2)	56(17,4)
		Anemie	132 (41,1)	48 (15)
	Časté	Leukopenie **	29 (9,0)	10 (3,1)
		Lymfopenie	25 (7,8)	16 (5,0)
Porucha imunitního systému	Časté	Hypersenzitivní reakce/hypersenzitivita na léky	24 (7,5)	1 (0,3)
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Hyperglykemie	63 (19,6)	31 (9,7)
		Hypercholesterolemie	60(18,7)	1 (0,3)
		Hypertriglyceridemie	56 (17,4)	8 (2,5)
		Snížená chuť k jídlu	107 (33,3)	9 (2,8)
		Hypokalemie	44 (13,7)	13 (4,0)
	Časté	Diabetes mellitus	10 (3,1)	2 (0,6)
		Dehydratace	17 (5,3)	8 (2,5)
		Hypokalcemie	21 (6,5)	5 (1,6)
		Hypofosfatemie	26 (8,1)	14 (4,4)
		Hyperlipidemie	4 (1,2)	0 (0,0)
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	Insomnie	45 (14,0)	1 (0,3)
	Časté	Deprese	16 (5,0)	0 (0,0)
		Úzkost	28 (8,7)	0 (0,0)
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Dysgeuzie	55 (17,1)	0 (0,0)
		Bolest hlavy	55 (17,1)	2 (0,6)
	Časté	Závratě	30 (9,3)	1 (0,3)
		Parestezie	21 (6,5)	1 (0,3)
		Somnolence	8 (2,5)	1 (0,3)
		Ageuzie	6 (1,9)	0 (0,0)
	Méně časté	Intrakraniální hemoragie	1 (0,3)	1 (0,3)
Poruchy oka	Časté	Konjunktivitida (zahrnující konjunktivitidu, poruchy slzení)	16 (5,0)	1 (0,3)
	Méně časté	Oční hemoragie***	3 (0,9)	0 (0,0)
Srdeční poruchy	Méně časté	Perikardiální výpotek	3 (0,9)	1 (0,3)
Cévní poruchy	Časté	Venózní tromboembolie (zahrnující hlubokou žilní trombózu, žilní trombózu)	7 (2,2)	4 (1,2)
		Tromboflebitida	4 (1,2)	0 (0,0)
		Hypertenze	20 (6,2)	3 (0,9)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Dyspnoe ^a	79 (24,6)	27 (8,4)
		Epistaxe**	69 (21,5)	1 (0,3)
		Kašel	93 (29,0)	3 (0,9)
	Časté	Intersticiální plicní onemocnění ^{a,****}	16 (5,0)	6 (1,9)
		Pleurální výpotek ^{a,b}	19 (5,9)	9 (2,8)
Méně časté	Plicní embolie ^a	2 (0,6)	1 (0,3)	

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky	Všechny stupně n (%)	Stupeň 3 & 4 n (%)
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea	109 (34,0)	5 (1,6)
		Průjem	109 (34,0)	16 (5,0)
		Stomatitida	67 (20,9)	3 (0,9)
		Zvracení	57 (17,8)	4 (1,2)
		Zácpa	56 (17,4)	0 (0,0)
		Abdominální bolest	56 (17,4)	10 (3,1)
	Časté	Gastrointestinální hemoragie (včetně análního, rektálního, z hemoroidů, ze rtů, krvácení v dutině ústní a dásní)	16 (5,0)	4 (1,2)
		Gastritida **	7 (2,1)	2 (0,6)
		Dysfagie	13 (4,0)	0 (0,0)
		Abdominální distenze	14 (4,4)	1 (0,3)
		Aftózní stomatitida	15 (4,7)	1 (0,3)
		Bolest v dutině ústní	9 (2,8)	1 (0,3)
		Gingivitida	6 (1,9)	0 (0,0)
	Méně časté	Střevní ^a /duodenální perforace	2 (0,6)	1 (0,3)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Vyrážka (včetně vyrážky, svědivé vyrážky, makulopapulózní vyrážky, generalizované vyrážky, makulózní vyrážky, papulózní vyrážky)	138 (43,0)	16 (5,0)
		Pruritus (včetně generalizovaného)	69 (21,5)	4 (1,2)
		Suchá kůže	32 (10,0)	1 (0,3)
	Časté	Dermatitida	6 (1,9)	0 (0,0)
		Exfoliativní vyrážka	5 (1,6)	0 (0,0)
		Akné	15 (4,7)	0 (0,0)
		Choroby nehtů	26 (8,1)	0 (0,0)
		Ekchymóza ***	5 (1,6)	0 (0,0)
		Petechie***	4 (1,2)	0 (0,0)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Artralgie	50 (15,6)	2 (0,6)
		Bolest zad	53 (16,5)	8 (2,5)
	Časté	Myalgie	19 (5,9)	0 (0,0)
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Selhání ledvin ^a	5 (1,6)	0 (0,0)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava	133 (41,4)	31 (9,7)
		Edém (včetně generalizovaného edému, edém obličeje, periferní edém), edém skrota, edém genitálií	122 (38,0)	11 (3,4)
		Astenie ^a	67 (20,9)	16 (5,0)
		Zánět sliznic	66 (20,6)	7 (2,2)
		Pyrexie	91 (28,3)	5 (1,6)
		Bolest	36 (11,2)	7 (2,2)
		Zimnice	32 (10,0)	1 (0,3)
		Bolest na hrudi	32 (10,0)	1 (0,3)
	Méně časté	Zhoršené hojení ran	2 (0,6)	0 (0,0)
Vyšetření	Velmi časté	Zvýšený kreatinin v krvi	35 (10,9)	4 (1,2)
	Časté	Zvýšení aspartátaminotransferázy	27 (8,4)	5 (1,6)
	Časté	Zvýšení alaninaminotransferázy	17 (5,3)	2 (0,6)

a: Jeden fatální případ

b: V rameni studie MCL s nízkou dávkou (175/25 mg) došlo v jednom případě k fatálnímu pleurálnímu výpotku

*Většina účinků stupně 3 a více podle NCI-CTC pozorovaných v klinických studiích s temsirolimem u MCL

** Většina účinků všech stupňů podle NCI-CTC pozorovaných v klinických studiích s temsirolimem u MCL

*** Všechny účinky stupně 1 a 2 podle NCI-CTC pozorované v klinických studiích s temsirolimem u MCL

**** Intersticiální plicní onemocnění je definováno skupinou onemocnění vztahující se k preferovaným termínům: intersticiální plicní onemocnění (n = 6), pneumonitida^a (n = 7), alveolitida (n = 1), alergická alveolitida (n = 1), plicní fibróza (n = 1) a eozinofilní pneumonie (n = 0).

Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny níže (tabulka 2).

Tabulka 2: Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	vzácné	Zánět plic vyvolaný <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Porucha imunitního systému	není známo	Reakce typu angioneurotického edému
Poruchy kůže a podkožní tkáně	není známo	Stevens-Johnsonův syndrom
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	není známo	Rhabdomyolýza

Popis vybraných nežádoucích účinků

Postmarketingové zkušenosti

U některých pacientů, kterým byl souběžně podáván temsirolimus a ACE inhibitory, byly hlášeny reakce typu angioneurotického edému.

Byly hlášeny případy PCP, některé s fatálními následky (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Ve studii fáze 1/2 byl 71 pacientům (59 pacientů ve věku od 1 do 17 let a 12 pacientů ve věku 18 až 21 let) podáván temsirolimus v dávkách od 10 mg/m² do 150 mg/m² (viz bod 5.1).

Nežádoucí účinky hlášené nejvyšším procentem pacientů byly hematologické (anemie, leukopenie, neutropenie a trombocytopenie), metabolické (hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hyperglykemie, zvýšení sérové aspartátaminotransferázy (AST) a sérové alaninaminotransferázy (ALT) v plazmě), a zažívací (mukositida, stomatitida, nauzea a zvracení).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Neexistuje specifická léčba předávkování temsirolimem. Zatímco byl temsirolimus bezpečně podáván pacientům s renálním karcinomem v intravenózních opakovaných dávkách dosahujících až 220 mg/m², u jednoho pacienta s MCL vedly dvě dávky 330 mg/týden temsirolimu k rektálnímu krvácení 3. stupně a k průjmu 2. stupně.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz; ATC kód: L01XE09

Mechanismus účinku

Temsirolimus je selektivní inhibitor mTOR (savčí rapamycinový cílový receptor). Temsirolimus se váže na intracelulární protein (FKBP-12) a komplex protein/temsirolimus váže a inhibuje aktivaci mTOR, který kontroluje buněčné dělení. Temsirolimus *in vitro* ve vysokých koncentracích (10-20 μM) může vázat a inhibovat mTOR při absenci FKBP-12. Byla pozorována dvojfázová odpověď na dávku jako inhibice růstu buněk. Vysoké koncentrace vedly k úplné inhibici růstu buněk *in vitro*, přičemž inhibice ovlivňovaná samotným komplexem FKBP-12/temsirolimus vedla k přibližně 50 % snížení proliferace buněk. Inhibice aktivity mTOR vede k opožděnému růstu buněk ve fázi G1 v nanomolárních koncentracích, a k zastavení růstu v mikromolárních koncentracích v důsledku selektivního narušení translace regulačních proteinů buněčného cyklu, jako jsou např. D-cykliny, c-myc a ornitin dekarboxyláza. Když je inhibován účinek mTOR, jeho schopnost fosforylovat, a tím kontrolovat aktivitu translačních proteinů (4E-BP1 a S6K, obě v metabolické cestě P13 kinázy/AKT směrem dolů od mTOR), které kontrolují buněčné dělení, je blokována.

Kromě regulace proteinů buněčného cyklu, mTOR umí regulovat translaci hypoxii indukovatelných faktorů, HIF-1 a HIF-2 alfa. Tyto transkripční faktory regulují schopnost nádoru adaptovat se na hypoxické mikroprostředí a produkovat angiogenní faktory, jako např. vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF). Protinádorový účinek temsirolimu částečně využívá své schopnosti potlačovat hladiny HIF a VEGF v nádoru a jeho mikroprostředí, čímž se zpomaluje tvorba nových cév.

Klinická účinnost a bezpečnost

Renální karcinom

Bezpečnost a účinnost temsirolimu v léčbě pokročilého RCC byla studována ve dvou následujících randomizovaných klinických studiích:

Klinická studie 1 u RCC

Klinická studie 1 byla studie fáze 3, multicentrická, 3ramenná, randomizovaná, otevřená na předtím neléčených pacientech s pokročilým RCC a se 3 nebo více z celkem 6 předem vybraných prognostických rizikových faktorů (méně než 1 rok od prvního stanovení diagnózy RCC do randomizace, Karnofsky index 60 nebo 70, hemoglobin pod spodní hranicí normy, hladiny přepočteného vápníku více než 10 mg/dl, laktátdehydrogenáza >1,5 násobek horní hranice normy, více než 1 orgán s přítomnou metastázou). Primárním cílovým parametrem studie byla celková míra přežití (overall survival, OS). Sekundární cílové parametry zahrnovaly přežití bez pokračujícího progresu (progression-free survival, PFS), míra objektivní odpovědi (objective response rate, ORR), míra klinického přínosu, doba do selhání léčby (time to treatment failure, TTF) a měření kvality života. Pacienti byli rozděleni podle primárního indexu nefrektomie ve 3 geografických oblastech a následně byli randomizovaně přiděleni do skupin (1:1:1), kde jedna skupina pacientů dostávala

samotný IFN- α (n = 207), druhá skupina samotný temsirolimus (25 mg týdně; n = 209) a třetí skupina kombinaci IFN- α a temsirolimus (n = 210).

V klinické studii 1 u RCC při sledování primárního cílového parametru celkového přežití bylo podávání 25 mg temsirolimu spojeno se statisticky významným zlepšením v porovnání s IFN- α ve 2. pre-specifické interim analýze (n = 446 příhod, p = 0,0078). Skupina s temsirolimem vykázala zvýšení mediánu v OS o 49% v porovnání se skupinou léčenou IFN- α . Temsirolimus byl taktéž spojen se statisticky signifikantním zlepšením v sekundárních cílových parametrech, tedy v PFS, TTF a v poměru klinického přínosu oproti IFN- α .

Kombinace 15 mg temsirolimu a IFN- α neměla za následek signifikantní zvýšení celkové doby přežití v porovnání se samotným IFN- α v interim analýze (medián 8,4 vs. 7,3 měsíců, poměr rizik = 0,96, p = 0,6965) ani v závěrečné analýze (medián 8,4 vs. 7,3 měsíců, poměr rizik = 0,93, p = 0,4902). Léčba kombinací temsirolimu a IFN- α vedla ke statisticky signifikantnímu zvýšení výskytu některých nežádoucích účinků stupně 3-4 (ztráta tělesné hmotnosti, anemie, neutropenie, trombocytopenie a zánět sliznic) v porovnání s nežádoucími účinky pozorovanými ve skupinách se samotnou léčbou IFN- α a temsirolimem.

Souhrn výsledků účinnosti temsirolimu v klinické studii 1 u RCC

Parametr	temsirolimus N = 209	IFN- α n = 207	P-hodnota ^a	Poměr rizik (95% CI) ^b
Pre-specifická interim analýza				
Medián celkové doby přežití Měsíce (95% CI)	10,9 (8,6; 12,7)	7,3 (6,1; 8,8)	0,0078	0,73 (0,58; 0,92)
Závěrečná analýza				
Medián celkové doby přežití Měsíce (95% CI)	10,9 (8,6; 12,7)	7,3 (6,1; 8,8)	0,0252	0,78 (0,63; 0,97)
Medián přežití bez progresse - nezávislé hodnocení Měsíce (95% CI)	5,6 (3,9; 7,2)	3,2 (2,2; 4,0)	0,0042	0,74 (0,60; 0,91)
Medián přežití bez progresse - hodnocení zkoušejícím Měsíce (95% CI)	3,8 (3,6; 5,2)	1,9 (1,9; 2,2)	0,0028	0,74 (0,60; 0,90)
Celková míra odpovědi – nezávislé hodnocení % (95% CI)	9,1 (5,2; 13,0)	5,3 (2,3; 8,4)	0,1361 ^c	NA

CI = interval spolehlivosti; NA = neuplatňuje se

^a Založeno na dlouhodobé stratifikaci předcházející nefrektomie a oblasti.

^b Založeno na stratifikaci Cox propořného modelu rizika předcházející nefrektomie a oblasti (95% CI je pouze deskriptivní).

^c Založeno na stratifikaci Cochran-Mantel-Hansel testu předcházející nefrektomie a oblasti.

V klinické studii 1 u RCC, 31% pacientů léčených temsirolimem bylo ve věku 65 let nebo starších. U pacientů mladších než 65 let byl medián celkové doby přežití 12 měsíců (95% CI 9,9, 14,2) s mírou rizika 0,67 (95% CI 0,52, 0,87) v porovnání s pacienty, léčenými pouze IFN- α . U pacientů ve věku 65 let a více byl medián celkové doby přežití 8,6 měsíců (95% CI 6,4, 11,5) s poměrem rizika 1,15 (95% CI 0,78, 1,68) v porovnání s pacienty léčenými pouze IFN- α .

Klinická studie 2 u RCC

Klinická studie 2 u RCC byla randomizovaná, dvojité zaslepená, multicentrická studie u nehospitalizovaných pacientů, která měla zhodnotit účinnost, bezpečnost a farmakokinetiku tří hladin dávek temsirolimu, podávaného pacientům, kteří již předtím byli léčeni pro pokročilý RCC. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla ORR a také byl hodnocen OS. Sto jedenáct (111) pacientů bylo randomizovaně rozděleno v poměru 1:1:1 a dostávali 25 mg, 75 mg nebo 250 mg temsirolimu intravenózně jednou týdně. Při 25 mg (n=36), měli všichni pacienti metastázy; 4 pacienti (11%) neměli předtím chemo- ani imunoterapii; 17 pacientů (47%) mělo jen jednu předcházející léčbu, a 15 pacientů (42%) mělo dvě nebo více léčení před léčbou samotného RCC. Dvacet sedm (27, 75%) pacientů podstoupilo nefrektomii. Dvacet čtyři (24, 67%) patřilo do skupiny ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) s PS (performance status) = 1, a 12 (33%) patřilo do ECOG PS = 0.

U pacientů léčených jednou týdně 25 mg temsirolimu byl OS 13,8 měsíců (95% CI: 9,0, 18,7 měsíců); ORR byla 5,6% (95% CI: 0,7, 18,7%).

Lymfom z pláštěvých buněk

Bezpečnost a účinnost intravenózně podávaného temsirolimu v léčbě MCL, u kterého došlo k relapsu a/nebo který je refrakterní na léčbu, byly studovány v následujících klinických studiích fáze 3.

Klinická studie u MCL

Klinická studie u MCL je kontrolovaná, randomizovaná, otevřená, multicentrická studie u nehospitalizovaných pacientů, porovnávací 2 rozdílné dávkovací režimy temsirolimu s výběrem terapie zkoušejícím u pacientů s MCL v relapsu a/nebo refrakterním na léčbu. Pro studii byli vhodní pacienti s MCL (který byl potvrzen histologicky, imunofenotypově a analýzou D1 cyklinu), kteří absolvovali 2-7 předchozích terapií, zahrnujících antracykliny a alkylační látky, a rituximab (a mohly obsahovat transplantaci krvetvorných kmenových buněk), a jejichž onemocnění bylo v relapsu a/nebo refrakterní na léčbu. Pacienti byli náhodně rozděleni v poměru 1:1:1 a léčeni intravenózně temsirolimem v dávkách 175 mg (3 následné dávky za týden), následně 75 mg za týden (n = 54), intravenózně temsirolimem v dávkách 175 mg (3 po sobě následující týdenní dávky), následně 25 mg za týden (n=54), nebo podle výběru zkoušejícího jednosložkovou léčbou (podle specifikace v protokolu; n=54). Terapie podle výběru zkoušejícího obsahovala: gemcitabin (intravenózně: 22 [41,5%]), fludarabin (intravenózně: 12 [22,6%]), nebo perorálně: 2 [3,8%], chlorambucil (perorálně: 3 [5,7%]), kladribin (intravenózně: 3 [5,7%]), etoposid (intravenózně: 3 [5,7%]), cyklofosfamid (perorálně: 2 [3,8%]), thalidomid (perorálně: 2 [3,8%]), vinblastin (intravenózně: 2 [3,8%]), alemtuzumab (intravenózně: 1 [1,9%]) a lenalidomid (perorálně: 1 [1,9%]). Primárním cílovým parametrem studie bylo PFS, stanovené nezávislým radiologickým a onkologickým vyšetřením. Sekundární cílový parametr účinnosti představovalo OS a ORR.

Výsledky klinické studie u MCL jsou sumarizovány v následující tabulce. Temsirolimus v dávkách 175/75 (temsirolimus 175 mg za týden po dobu 3 týdnů a následně 75 mg za týden) vedl ke statisticky signifikantnímu zlepšení PFS v porovnání s pacienty s MCL v relapsu a/nebo refrakterním na léčbu, a kteří byli léčeni podle výběru zkoušejícího (poměr rizika = 0,44; hodnota p = 0,0009). PFS medián ve skupině pacientů, která dostávala dávky temsirolimu 175/75 mg (4,8 měsíců) byl prodloužen o 2,9 měsíců v porovnání se skupinou léčenou podle výběru zkoušejícího (1,9 měsíců). OS bylo podobné.

Temsirolimus byl také spojen se statisticky významnými výhodami oproti léčbě zvolené zkoušejícím v sekundárním cílovém parametru ORR. Hodnocení PFS a ORR bylo založeno na nezávislém

zaslepeném radiologickém hodnocení odpovědi tumoru při použití kritérií International Workshop Criteria.

Souhrn výsledků účinnosti temsirolimu v klinické studii u MCL

Parametr	Temsirolimus 175/75mg n = 54	Výběr zkoušejícího (výběr zk.) n = 54	P-hodnota	Poměr rizika (97,5% CI) ^a
Medián přežití bez progresu^b Měsíce (97,5% CI)	4,8 (3,1; 8,1)	1,9 (1,6; 2,5)	0,0009 ^c	0,44 (0,25; 0,78)
Míra objektivní odpovědi^b % (95% CI)	22,2 (11,1; 33,3)	1,9 (0,0; 5,4)	0,0019 ^d	NA
Celková doba přežití Měsíce (95% CI)	12,8 (8,6; 22,3)	10,3 (5,8; 15,8)	0,2970 ^c	0,78 (0,49; 1,24)
Míra přežití jednoho roku Měsíce (95% CI)	0,47 (0,31; 0,61)	0,46 (0,30; 0,60)		

^a Porovnání s výběrem zkoušejícího založené na Cox proporčním modelu rizika.

^b Hodnocení nemoci je založeno na radiografickém posouzení nezávislým radiologem a posouzení klinických údajů nezávislým onkologem.

^c Porovnání s výběrem zkoušejícího založené na log-rank testu.

^d Porovnání se samotným výběrem zkoušejícího založené na Fisherově exaktním testu.

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; NA = neuplatňuje se

V rameni, kde byl podáván temsirolimus 175 mg (3 po sobě následující týdenní dávky) a následně 25 mg za týden, nedošlo k signifikantnímu zvýšení PFS v porovnání se skupinou léčenou podle výběru zkoušejícího (medián 3,4 vs. 1,9 měsíců, míra rizika = 0,65, CI = 0,39, 1,10, p = 0,0618).

V klinické studii u MCL nebyl rozdíl v účinnosti u pacientů s ohledem na věk, pohlaví, rasu, zeměpisnou oblast, nebo na úvodní hodnoty onemocnění.

Pediatrická populace

V ověřovací studii bezpečnosti a účinnosti fáze 1/2 byl 71 pacientům (59 pacientů ve věku od 1 do 17 let a 12 pacientů ve věku 18 až 21 let) podáván temsirolimus jako 60 minutová intravenózní infuze jednou týdně ve třech týdenních cyklech. V části 1 dostávalo 14 pacientů ve věku od 1 do 17 let s pokročilými, recidivujícími/refrakterními solidními nádory temsirolimus v dávkách od 10 mg/m² do 150 mg/m². V části 2 byl podáván 45 pacientům ve věku od 1 do 17 let s recidivujícím/relabujícím rhabdomyosarkomem, neuroblastomem nebo s gliomem vysokého stupně malignity (high-grade gliomy) temsirolimus v týdenní dávce 75 mg/m². Nežádoucí účinky byly obecně podobné těm, které byly pozorovány u dospělých (viz bod 4.8).

Temsirolimus byl shledán neúčinným u pediatrických pacientů s neuroblastomem, rhabdomyosarkomem a u pacientů s gliomem vysokého stupně malignity (n = 52). U jedinců s neuroblastomem byla míra objektivní odpovědi 5,3% (95% CI: 0,1%, 26,0%). Po 12 týdnech léčby nebyla pozorována žádná odpověď na léčbu u pacientů s rhabdomyosarkomem nebo s gliomem vysokého stupně malignity. Žádná ze 3 skupin nesplnila kritérium postupu do druhé fáze 2-fázového plánu dle Simona.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Torisel u všech podskupin pediatrické populace s lymfomem z pláštěvých buněk (MCL) (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podání jedné dávky 25 mg temsirolimu pacientům s nádorovým onemocněním byla průměrná C_{max} v plné krvi 585 ng/ml (variační koeficient CV = 14%), a průměrná AUC v krvi byla 1627 ng•h/ml (CV = 26%). U pacientů léčených 175 mg na týden po dobu 3 týdnů a následně 75 mg na týden byla odhadovaná C_{max} v plné krvi na konci infuze 2 457 ng/ml v průběhu 1. týdne a 2 574 ng/ml v průběhu 3. týdne.

Distribuce

Temsirolimus vykazuje polyexponenciální pokles koncentrací v plné krvi a distribuce je důsledkem preferenční vazby na FKBP-12 v krvinkách. Průměr ± standardní odchylka (SD) disociační konstanty (K_d) vazby byla $5,1 \pm 3,0$ ng/ml, při koncentraci, kdy 50% vazebních míst v krvinkách bylo obsazeno. Distribuce temsirolimu je závislá na dávce s průměrným (10., 90. percentil) maximálním specifickým navázáním na krvinky při 1,4 mg (0,47 až 2,5 mg). Po jedné 25 mg intravenózní dávce temsirolimu byl průměrný distribuční objem v ustáleném stavu v plné krvi u pacientů s nádorovým onemocněním 172 litrů.

Biotransformace

Sirolimus, rovnocenně účinný metabolit temsirolimu, byl zjištěn jako hlavní metabolit u člověka po intravenózní léčbě. V průběhu metabolických *in vitro* studií s temsirolimem byly detekovány sirolimus, seco-temsirolimus a seco-sirolimus; vedlejšími metabolickými přeměnami byly hydroxylace, redukce a demethylace. Po podání jednotlivé intravenózní dávky 25 mg pacientům s karcinomem byla AUC sirolimu 2,7násobkem AUC temsirolimu, zejména kvůli delšímu poločasů vylučování sirolimu.

Eliminace

Po jednorázovém intravenózním podání 25 mg temsirolimu byla průměrná ±SD systémová clearance temsirolimu z plné krve $11,4 \pm 2,4$ l/h. Průměrný biologický poločas temsirolimu byl 17,7 hodiny a sirolimu 73,3 hodiny. Po podání značeného [^{14}C] temsirolimu probíhalo vylučování především stolicí (78%); vylučování léčivé látky a metabolitů ledvinami se podílelo na vylučování podané dávky ze 4,6%. To, že sulfátové nebo glukuronidové konjugáty nebyly diagnostikovány v lidských vzorcích stolice, naznačuje, že se sulfatace a glukuronidace nejeví jako hlavní cesty při vylučování temsirolimu. Proto se neočekává, že inhibitory těchto metabolických cest ovlivní vylučování temsirolimu.

Modelově předpovídané hodnoty clearance plazmy po podávání dávek 175 mg po dobu 3 týdnů a následně 75 mg po dobu 3 týdnů svědčí o koncentraci metabolitů temsirolimu přibližně 1,2 ng/ml a koncentraci metabolitů sirolimu přibližně 10,7 ng/ml.

Bylo zjištěno, že temsirolimus a sirolimus jsou substráty pro P-gp *in vitro*.

Farmakokinetický(é)/farmakodynamický(é) vztah(y)

Inhibice CYP izoforem

V *in vitro* studiích lidských jaterních mikrosomů inhiboval temsirolimus katalytickou aktivitu CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C9 a CYP2C8 s K_i hodnotami 3,1; 1,5; 14 a 27 μ mol v daném pořadí.

Hodnoty IC_{50} pro inhibici CYP2B6 a CYP2E1 temsirolimem byly 48 a 100 μmol v daném pořadí. Na základě střední hodnoty koncentrace C_{max} 2,6 μmol temsirolimu v plné krvi u pacientů s MCL, kteří jsou léčeni dávkou 175 mg, je potenciál pro interakce se současně podávanými léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A4/5 u pacientů léčených dávkami temsirolimu 175 mg (viz bod 4.5). Farmakokinetické modelování na fyziologickém základě prokázalo, že po čtyřech týdnech léčby temsirolimem se AUC midazolamu může zvýšit 3krát až 4krát a C_{max} přibližně 1,5krát v případě, když je midazolam podán v průběhu několika hodin po zahájení infuze temsirolimu. Je ale nepravděpodobné, že koncentrace temsirolimu v plné krvi po jeho intravenózním podání bude inhibovat metabolickou clearance současně podaných léčivých přípravků, které jsou substráty CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 nebo CYP2E1.

Zvláštní skupiny populace

Porucha funkce jater

Temsirolimus by měl být u pacientů s poruchou funkce jater podáván s opatrností.

Temsirolimus je vylučován především játry.

Farmakokinetika temsirolimu a sirolimu byla zjišťována v otevřené studii se zvyšováním dávek u 110 pacientů s pokročilými malignitami, a to buď s normální, nebo s poruchou funkce jater. U 7 pacientů s těžkou poruchou funkce jater (ODWG, skupina D) užívajících dávku temsirolimu 10 mg byla střední hodnota plochy pod křivkou (AUC) temsirolimu zhruba 1,7 krát vyšší ve srovnání se 7 pacienty s lehkou poruchou funkce jater (ODWG, skupina B). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se doporučuje snížení dávky temsirolimu na 10 mg pro zajištění expozice temsirolimu a sirolimu v krvi (průměrná AUC_{sum} přibližně 6510 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$; $n=7$), což se přibližuje expozici po dávce 25 mg (průměrná AUC_{sum} přibližně 6580 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$; $n=6$) u pacientů s normální funkcí jater (viz body 4.2 a 4.4).

AUC_{sum} temsirolimu a sirolimu 8. den u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater, kterým byl podáván temsirolimus v dávce 25 mg, byla podobná jako u pacientů bez poruchy funkce jater, kterým je podávána dávka 75 mg (průměrná AUC_{sum} mírná: přibližně 9770 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $n=13$; středně těžká: přibližně 12380 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $n=6$; normální: přibližně 10580 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $n=4$).

Pohlaví, hmotnost, rasa, věk

Farmakokinetika temsirolimu a sirolimu nebyla signifikantně ovlivněna pohlavím ani tělesnou hmotností. Nebyly zjištěny relevantní rozdíly při porovnávání kavkazské populace s japonskou nebo černošskou populací.

Analýza farmakokinetických údajů u populace ukázala, že zvýšená tělesná hmotnost (mezi 38,6 až 158,9 kg) byla spojena až s dvojnásobnou hodnotou průměrné koncentrace sirolimu v plné krvi.

Farmakokinetické údaje o temsirolimu a sirolimu jsou dostupné pro pacienty až do 79 let věku. Nezdá se, že by věk signifikantně ovlivňoval farmakokinetiky temsirolimu a sirolimu.

Pediatriká populace

U dětské populace clearance temsirolimu byla nižší a expozice (AUC) byla vyšší než u dospělých pacientů. Na rozdíl od toho byla expozice sirolimu úměrně snížena u dětských pacientů tak, že celková expozice, měřeno součtem temsirolimu a sirolimu AUC (AUC_{sum}), byla srovnatelná s expozicí u dospělých pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, ale byly pozorovány v pokusech na zvířatech po expozici podobné klinické expozici nebo dokonce nižší, a v možné souvislosti pro klinické použití, byly následující: vakuolizace buněk ostrůvků pankreatu (potkani), testikulární

tubulární degenerace (myši, potkani a opice), lymfoidní atrofie (myši, potkani a opice), kombinovaný zánět tračnicku/céka (opice) a plicní fosfolipidóza (potkani).

Průjem s kombinovaným zánětem céka nebo tračnicku byl pozorován u opic a byl spojen se zánětlivou odpovědí, a mohl by vznikat v důsledku narušení rovnováhy normální střevní flóry.

Celková zánětlivá reakce, podle zvýšené hladiny fibrinogenu a neutrofilů, a/nebo změn v hladině sérových proteinů, byla pozorována u myší, potkanů a opic, i když v některých případech byly tyto patologické změny připsány kožnímu nebo střevnímu zánětu, jak je uvedeno výše. U některých zvířat nebyly pozorovány specifické klinické ani histologické změny, které by nasvědčovaly zánětu.

Temsirolimus nebyl genotoxický v sérii testů *in vitro* (bakteriální reverzní mutace u *Salmonella typhimurium* a *Escherichia coli*, forward mutace u myších lymfomových buněk a chromozomové aberace ovárií čínských křečků) a *in vivo* (myší mikronukleus).

S temsirolimem nebyly provedeny studie kancerogenity, avšak sirolimus, hlavní metabolit temsirolimu u člověka, byl kancerogenní u myší a potkanů. Ve studiích kancerogenity u myší a/nebo potkanů byly pozorovány následující účinky: granulocytová leukemie, lymfom, hepatocelulární adenom a karcinom, a testikulární adenom.

U myší, potkanů a opic bylo pozorováno snížení hmotnosti varlat a/nebo histologické léze (např. tubulární atrofie a tubulární obří buňky). U potkanů byly tyto změny spojeny se snížením hmotnosti přídatných pohlavních orgánů (nadvarlata, prostata, semenné vajíčky). Ve studiích reprodukční toxicity na zvířatech byla zjištěna snížená fertilita a částečně reverzibilní snížení počtu spermií u samců potkanů. Dávky, kterým byla vystavena zvířata, byly nižší, než jsou klinicky významné dávky temsirolimu pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koncentrát

Ethanol
Tokoferol-alfa (E 307)
Propylenglykol
Kyselina citronová (E 330)

Rozpouštědlo

Polysorbát 80 (E 433)
Makrogol 400
Ethanol

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Přípravek Torisel 30 mg koncentrát se nesmí přímo přidávat do vodných infuzních roztoků. Přímé přidání koncentráту Torisel 30 mg do vodných infuzních roztoků má za následek precipitaci léčivého přípravku.

Vždy rozřeďte koncentrát přípravku Torisel 30 mg s 1,8 ml dodaného rozpouštědla předtím, než jej přidáte k infuznímu roztoku. Směs koncentrátu a rozpouštědla může být podávána pouze v injekčním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Po naředění přípravek Torisel obsahuje polysorbát 80, který zvyšuje míru vyluhování di-(2-ethylhexyl)ftalátu (DEHP) z polyvinylchloridu (PVC). Tuto inkompatibilitu je třeba zvážit při přípravě a podávání přípravku Torisel. Je důležité přesně dodržovat doporučení v bodech 4.2 a 6.6.

Vaky a zdravotnické prostředky z PVC nesmí být používány pro podávání přípravků obsahujících polysorbát 80, protože polysorbát 80 uvolňuje z PVC DEHP.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená lahvička

3 roky

Po prvním naředění koncentrátu přípravku Torisel 30 mg 1,8 ml dodaného rozpouštědla 24 hodin, je-li uchováván při teplotě do 25 °C a chráněn před světlem.

Po dalším rozředění s injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) 6 hodin, je-li uchováván při teplotě do 25 °C a chráněn před světlem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C)

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání po naředění léčivého přípravku, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Koncentrát

Čirá injekční lahvička ze skla (třídy 1) s pryžovou zátkou a plastovým krytem s hliníkovým uzávěrem obsahuje 1,2 ml koncentrátu.

Rozpouštědlo

Injekční lahvička (čirá, typ 1) s pryžovou zátkou a plastovým odtrhovacím krytem s hliníkovým uzávěrem obsahuje 2,2 ml rozpouštědla.

Velikost balení: 1 injekční lahvička koncentrátu a 1 injekční lahvička rozpouštědla.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Během zacházení a přípravy má být přípravek Torisel chráněn před nadměrným pokojovým a slunečním světlem.

Přípravek Torisel po rozpuštění obsahuje polysorbát 80, a proto je nutné při podávání používat správné materiály (viz body 6.1 a 6.2).

Vaky/nádoby, které přijdou do styku s přípravkem Torisel, musí být vyrobeny ze skla, polyolefinu nebo polyethylenu.

Torisel, koncentrát a rozpouštědlo mají být před podáním vizuálně zkontrolovány na přítomnost částic a změnu zbarvení.

Nepoužívejte v případě, že jsou přítomny částice nebo při změně zbarvení. Použijte novou injekční lahvičku.

Rozpouštění

Koncentrát pro infuzní roztok musí být zředěn dodaným rozpouštědlem před podáním v injekčním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Poznámka: Léčení MCL vyžaduje použití více injekčních lahviček pro každou dávku nad 25 mg. Obsah každé lahvičky přípravku Torisel se musí rozpustit podle níže uvedeného návodu. Požadované množství směsi koncentráту z injekční lahvičky a rozpouštědla se musí smísit v jedné injekční stříkačce na rychlou injekci s 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), (viz bod 4.2).

Směs koncentráту a rozpouštědla má být vizuálně zkontrolována na přítomnost pevných částic a změnu zbarvení.

Nepoužívejte v případě, že jsou přítomny částice nebo při změně zbarvení.

Následující 2 kroky při přípravě roztoku musí být provedeny v aseptických podmínkách podle národních standardů pro zacházení s cytotoxickými/cytostatickými léčivými přípravky:

KROK 1: ŘEDĚNÍ KONCENTRÁTU PRO INFUZNÍ ROZTOK DODANÝM ROZPOUŠTĚDLEM

- Stáhněte 1,8 ml dodaného rozpouštědla.
- Vstříkněte 1,8 ml rozpouštědla do injekční lahvičky koncentráту Torisel 30 mg koncentrát.
- Dobře promíchejte rozpouštědlo a koncentrát obrácením lahvičky. K odstranění vzduchových bublin je třeba ponechat dostatečný čas. Roztok má být čirý až mírně zakalený, bezbarvý nebo světle žlutý až žlutý, bez jakýchkoli viditelných mechanických částic.

Jedna injekční lahvička koncentráту Torisel obsahuje 30 mg temsirolimu: když se 1,2 ml koncentráту smísí s 1,8 ml dodaného rozpouštědla, výsledný objem je 3,0 ml a koncentrace temsirolimu je 10 mg/ml. Směs koncentráту a rozpouštědla je stabilní při teplotě do 25 °C po dobu až 24 hodin.

KROK 2: PODÁNÍ SMĚSI KONCENTRÁTU PRO INFUZNÍ ROZTOK S ROZPOUŠTĚDLEM V INJEKČNÍM ROZTOKU CHLORIDU SODNÉHO O KONCENTRACI 9 MG/ML (0,9%)

- Stáhněte požadované množství směsi koncentráту a rozpouštědla (obsahující temsirolimus 10 mg/ml) z injekční lahvičky, tj. 2,5 ml pro dávku temsirolimu 25 mg.
- Rychle vstříkněte stažený objem do 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), aby se zajistilo dostatečné promísení.

Vzniklá směs se následně promísí převrácením infuzního vaku nebo láhve. Přitom je třeba se vyhnout nadměrnému třepání, které by mohlo vyvolat tvorbu pěny.

Výsledný zředěný roztok ve vaku nebo v láhvi má být před podáním vizuálně zkontrolován na přítomnost částic a na změnu zbarvení. Připravený roztok přípravku Torisel v 0,9% injekčním roztoku chloridu sodného má být chráněn před nadměrným pokojovým a slunečním světlem.

Léčení MCL vyžaduje použití více injekčních lahviček pro každou dávku nad 25 mg.

Podání

- Podání připraveného roztoku má být skončeno do šesti hodin od doby prvního smísení přípravku Torisel s injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).
- Přípravek Torisel se podává v infuzi trvající 30-60 minut jednou za týden. K zabezpečení přesného podávání léčivého přípravku se dává přednost použití infuzní pumpy.
- Aby se předešlo nadměrné ztrátě léčiva a snížila se míra vyluhování DEHP, musí se při podávání používat správné materiály. Při podávání přípravku Torisel se musí používat zdravotnické prostředky neobsahující DEHP nebo PVC a hadičky s vhodným filtrem. Doporučuje se polyetersulfonový in-line filtr s velikostí pórů do 5 mikronů, aby se vyloučila možnost podání mechanických částic větších než 5 mikronů v infuzi. Pokud filtr není součástí použité soupravy pro podání, má být filtr připojen na konec soupravy (tj. koncový filtr) předtím, než směs dosáhne žíly pacienta. Mohou být použity koncové filtry různé velikosti pórů v rozmezí od 0,2 do 5 mikronů. Použití filtru, který je součástí soupravy, současně s koncovým filtrem, se nedoporučuje (viz body 6.1 a 6.2).
- Po zředění obsahuje přípravek Torisel polysorbát 80, a proto je nutné při podávání používat správné materiály (viz body 6.1 a 6.2). Je důležité přesně dodržovat doporučení v bodu 4.2.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/07/424/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. listopadu 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 13. července 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. ledna 2019

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>