

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TORISEL® 25 mg/ml i.v. infüzyonluk çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakon 25 mg/ml temsirolimus içerir.

Kullanım için hazırlandığında, çözelti 10 mg/ml temsirolimus içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Konsantre İnfüzyon Çözeltisi:

Her bir ml'de;

Susuz etanol (394,6mg)

Propilen glikol (503,3 mg) içerir.

Konsantre İnfüzyon Çözeltisi İçin Seyreltici:

Her bir flakon çözücü (2.2ml);

Susuz etanol (438 mg) içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti içeren flakon.

Konsantre berrak, renksiz-açık sarı renkte çözeltidir, görünür partikül içermez.

Seyreltici berrak-hafif bulanık olabilen, açık sarı-sarı renkte çözeltidir, görünür partikül içermez.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TORISEL, metastatik renal hücreli karsinom tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Bu tedavi, hastanın tedaviden fayda sağlayamadığı veya beklenmeyen toksisite meydana geldiği zamana kadar sürdürülmelidir. İncelenen popülasyonların hiçbiri için (ör, cinsiyet, yaşlılık) özel doz ayarlaması gerekmez.

Uygulama şekli:

TORISEL intravenöz olarak uygulanır. Dilüe edilerek uygulanmalıdır.

İlerlemiş renal hücreli karsinom için önerilen TORISEL dozu haftada bir kez 30–60 dakikalık sürede infüzyon olarak uygulanmak üzere 25 mg'dır.

TORISEL antineoplastik ilaçların kullanımı konusunda deneyimli bir doktorun gözetimi altında uygulanmalıdır.

Şüphelenilen advers reaksiyonların kontrol altına alınması için temsirolimus tedavisinin geçici olarak kesilmesi ve/veya dozunun azaltılması gerekebilir. Şüphelenilen reaksiyon dozun geçici olarak kesilmesi ile kontrol altına alınmıyorsa, TORISEL dozu 5 mg/hafta azaltılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Temsirolimusun, pediyatrik hastalarda renal hücreli karsinom tedavisinde kullanımı bulunmamaktadır.

Temsirolimus; nöroblastom, rabdomyosarkom ya da yüksek dereceli gliyomu olan pediyatrik hastalarda, mevcut verilere göre etkililiğinin yetersiz olması nedeniyle kullanılmamalıdır. (bkz. Bölüm 5.1, Farmakodinamik özellikler)

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalara özgü doz ayarlaması önerilmemektedir.

Böbrek yetmezliği:

Intravenöz olarak ¹⁴C işaretli 25 mg temsirolimus uygulanan sağlıklı deneklerde, uygulanan dozun % 4.6 böbreklerle atılmıştır. Böbreklerle atılım minör atılım yoludur, bu yüzden böbrek fonksiyon bozukluğunun ilaca maruz kalmayı belirgin şekilde etkilemesi beklenmemektedir ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda TORISEL için doz ayarlaması gerekmemektedir. Değişik derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışma yapılmamıştır. Hemodiyaliz alan hastalarda TORISEL çalışması yapılmamıştır. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

TORISEL hepatik yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. (bkz. Bölüm 4.4, Özel uyarılar ve önlemler) Temsirolimus başlıca karaciğer yoluyla atılmaktadır.

Hafif – orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan renal hücreli karsinom (RHK) hastalarında TORISEL için herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir. İleri derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu görülen ve başlangıçta trombosit sayısı $\geq 100 \times 10^9/l$ olan RHK hastalarında önerilen doz 10 mg'dır. Haftada bir kez 30-60 dakikalık bir sürede I.V. infüzyon ile verilir. (bkz. Bölüm 5.2, Farmakokinetik özellikler)

4.3. Kontrendikasyonlar

Temsirolimus veya içerisinde bulunan maddelerden birine aşırı duyarlılığı olduğu bilinenlerde kontrendikedir.

Temsirolimus, bilirubin düzeyi $>1.5 \times ULN$ (normalin en üst sınırı) olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı Duyarlılık/infüzyon reaksiyonları

Cilt kızarması, göğüs ağrısı, nefes almada güçlük, hipotansiyon, solunumun durması, bilinç kaybı, aşırı duyarlılık ve anafilaksiyi kapsayan fakat bunlarla sınırlı olmayan aşırı duyarlılık/infüzyon reaksiyonları temsirolimus uygulaması ile ilişkilendirilmiştir (bazen yaşamı tehdit eden nadiren de öldürücü olan reaksiyonları içerir).

Bu reaksiyonlar, ilk infüzyonun başlangıcında görülebildiği gibi, aynı zamanda takip eden infüzyonlarla da görülebilmektedir. Hastaların, infüzyonun başlangıcından itibaren takip edilmesi gerekir ve uygun destekleyici bakım hazır olmalıdır. Temsirolimus infüzyonunun, şiddetli infüzyon reaksiyonları görülen tüm hastalarda kesilmesi ve uygun bir tıbbi tedavinin yapılması gerekir. Şiddetli veya yaşamı tehdit eden reaksiyonları olan hastalarda, temsirolimus tedavisinden önce bir yarar-risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

Sirolimus temsirolimusun ana metabolitidir; dolayısıyla, temsirolimus sirolimusa aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalara dikkatle uygulanmalıdır.

İntravenöz temsirolimus infüzyonuna başlamadan önce hastalara antihistaminik uygulanması önerildiğinden, temsirolimus herhangi bir antihistaminige aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda veya başka tıbbi sebeplerle antihistaminik alamayan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır.

Bu tedaviye rağmen TORISEL infüzyonu sırasında hastada aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişirse, infüzyon durdurulmalı ve hasta en az 30–60 dakika arası (reaksiyonun şiddetine bağlı olarak) gözlem altında tutulmalıdır. Doktorun takdirine göre, TORISEL infüzyonuna tekrar başlamadan yaklaşık 30 dakika önce, daha önce uygulanmadıysa H1-reseptör antagonisti (örneğin difenhidramin) ve/veya H2-reseptör antagonisti (örneğin intravenöz famotidin 20 mg veya intravenöz ranitidin 50 mg) uygulanarak tedaviye devam edilebilir. Her ne kadar bu durumda kortikosteroid tedavisinin etkililiği belirlenmemiş olsa da, kortikosteroid verilmesi düşünülebilir. İnfüzyon hızı azaltılmalı (60 dakikaya kadar) ve 9 mg/ml (%0,9) sodyum klorür solüsyonuna TORISEL eklenmesini takiben 6 saat içerisinde tamamlanmalıdır.

Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar, anjiyoödem, ekzfoliyatif dermatit ve hipersensitivite vaskülitisi dahil hipersensitivite reaksiyonları sirolimusun oral kullanımı ile ilişkilendirilmiştir.

Hiperglisemi / Glukoz intoleransı

Hastalar, TORISEL kullanımının serum glukoz seviyesinde artışla ilişkilendirildiğine dair bilgilendirilmelidir. Renal hücreli karsinomda yapılan faz 3 bir çalışmada hastaların % 26'sında istenmeyen etki olarak hiperglisemi bildirilmiştir. Bu durum, insülin ve/veya oral hipoglisemik ajan tedavisine başlanması veya dozunun artırılması gereğini doğurabilir.

Hastalar aşırı susama veya idrar hacminde veya idrara çıkma sıklığında artış olursa, bu durumu bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır.

Enfeksiyonlar

Hastaların bağışıklık sistemleri baskılanabilir, dolayısıyla fırsatçı enfeksiyonlar da dahil, enfeksiyon oluşumu açısından dikkatle gözlenmelidir. Çoğunluğu temsirolimus ile birlikte kortikosteroid veya diğer immünosupresan ajan kullanan hastalarda olmak üzere, bazıları ölümcül sonuçlanan *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi gözlenmiştir. Kortikosteroid veya diğer immünosupresan ajanları kullanma gereksinimi bulunan hastalarda, *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi profilaksisi düşünülmelidir.

İnterstisiyel akciğer hastalığı

Haftalık intravenöz TORISEL alan hastalarda nadiren fatal olabilen, spesifik olmayan interstisiyel pnömoni vakaları görülmüştür. Bilgisayarlı tomografi taraması veya akciğer röntgeninde pnömoni tespit edilen bazı hastalarda semptom görülmemiştir veya minimum sayıda görülmüştür. Diğerlerinde, nefes almada güçlük, öksürük ve ateş gibi semptomlar gözlenmiştir. Bazı hastalarda TORISEL'in kesilmesi veya kortikosteroidler ve/veya antibiyotikler ile tedavi gerekmiş, bazı hastalarda ilave bir müdahale yapılmaksızın tedaviye devam edilmiştir.

Temsirolimus tedavisine başlanmadan önce hastaların bilgisayarlı tomografi taraması veya akciğer grafisi aracılığıyla temel radyografik değerlendirmelerden geçmeleri önerilir. Bu değerlendirmeler solunum semptomları yokluğunda dahi düzenli olarak yapılmalıdır.

Hastaların klinik solunum semptomları açısından yakından takibi önerilir.

Klinik açıdan önemli solunum semptomları gelişirse, semptomlar iyileşene ve pnömoni ile ilgili radyografik bulgular düzeline kadar temsirolimus tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir. *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi gibi fırsatçı enfeksiyonlar ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Kortikosteroid ve/veya antibiyotiklerle ampirik tedavi düşünülebilir. Kortikosteroid tedavisi gereksinimi bulunan hastalarda, *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi profilaksisi düşünülmelidir.

Hiperlipidemi

Renal hücreli karsinom hastalarında TORISEL kullanımı serum trigliseritlerinde ve kolesterolde artışla ilişkilendirilmiştir. RHK Faz 3 çalışmasında, hastaların % 27'sinde istenmeyen etki olarak hiperlipidemi bildirilmiştir. Bu durum lipit düşürücü ajan tedavisine başlanması veya dozunun artırılması gereğini doğurabilir. Serum kolesterol ve trigliserit seviyeleri TORISEL ile tedaviden önce ve tedavi boyunca ölçülmelidir.

Barsak Perforasyonu

Temsirolimus alan hastalarda barsak perforasyonu vakaları (fatal sonuçlananlar dahil) görülmüştür.

Yaraların iyileşmesinde komplikasyonlar

TORISEL kullanımı yaraların iyileşmesinde anormallik ile ilişkilendirilmiştir. Dolayısıyla, cerrahi müdahale öncesinde, esnasında veya sonrasında TORISEL kullanımına dikkat edilmelidir.

İntraserebral kanama

Merkezi sinir sistemi tümörleri olan (primer MSS tümörleri veya metastazlar) ve/veya antikoagülan tedavi uygulanmakta olan hastalarda, temsirolimus tedavisi sırasında intraserebral kanama (fatal sonuçlananlar dahil) gelişme riski yüksektir.

Trombositopeni ve nötropeni

Temsirolimus tedavisi gören, başlangıçta zaten nötropenik olan hastalarda febril nötropeni riski olabilir.

Böbrek yetmezliği

İlerlemiş renal hücreli karsinom nedeniyle temsirolimus alan ve/veya daha-önceden böbrek yetmezliği olup temsirolimus uygulanan hastalarda böbrek yetmezliği (fatal sonuçlananlar dahil) gözlenmiştir.

Karaciğer bozukluğu

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Temsirolimus başlıca karaciğer yoluyla atılmaktadır. Karaciğer fonksiyonları normal veya bozulmuş olan ve ilerlemiş maligniteleri bulunan 110 hastada yürütülen açık etiketli bir faz I doz yükseltme çalışmasında, yüksek AST veya bilirubin seviyeleri olan hastalarda temsirolimus ve metaboliti olan sirolimus konsantrasyonları yükselmiştir. Temsirolimus tedavisine başlamadan önce ve sonrasında periyodik olarak AST ve bilirubin seviyelerinin ölçülmesi önerilir.

Orta ve şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda ölüm vakaları oranında yükselme gözlenmiştir. Ölüm vakaları, hastalığın ilerlemesine bağlı olayları içermektedir fakat karaciğer bozukluğu ile nedensel ilişki göz ardı edilemez.

Faz I çalışmaya dayanarak, başlangıç platelet sayımı $\geq 100 \times 10^9 /l$ olan ve hafif ila orta derecede karaciğer bozukluğu (AST'de herhangi bir anormallik ile birlikte normalin üst sınırının 3 katına kadar yükselmiş olan bilirubin düzeyi ya da Child-Pugh sınıfı A veya B) olan RHK hastalarında temsirolimus dozunun ayarlanması önerilmemektedir. İleri derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu ve RHK görülen (AST'de herhangi bir anormallik ile birlikte normalin üst sınırının 3 katından daha fazla bilirubin veya Child-Pugh sınıfı C) başlangıçta trombosit sayısı $\geq 100 \times 10^9 /l$ olan hastalarda önerilen doz 10 mg'dır. Haftada bir kez 30-60 dakikalık bir sürede i.v. infüzyon ile verilir (bkz. Bölüm 4.2, Pozoloji ve uygulama şekli)

Temsirolimus'un sunitinib ile eşzamanlı kullanımı

Temsirolimus ve sunitinib kombinasyonu, doz-sınırlayıcı toksisite ile sonuçlanmıştır. Bir faz I çalışmanın ilk kohortunda, haftada 15 mg intravenöz temsirolimus ve günde 25 mg oral sunitinib (1-28 günler arasındaki tedavinin ardından 2-haftalık dinlenme dönemi) alan üç hastadan ikisinde, doz-sınırlayıcı toksisite (grade 3 eritemli makülopapüler döküntü, hospitalizasyonu gerektiren gut/selülit) gözlenmiştir.

Anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımı

Eşzamanlı olarak temsirolimus ve ADE inhibitörleri alan bazı hastalarda anjiyonörotik ödem-benzeri reaksiyonlar (tedaviye başladıktan iki ay sonra ortaya çıkan gecikmiş reaksiyonlar dahil) gözlenmiştir.

Geriatrik popülasyon

Faz 3 renal hücreli karsinom çalışmasının sonuçlarına dayanılarak, yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) ödem, diyare ve pnömoni gibi bazı istenmeyen etkilerin ortaya çıkma olasılığının daha fazla olduğu söylenebilir.

Pediyatrik popülasyon:

Güvenliliğe ilişkin deneyimin yetersiz olması nedeniyle, pediyatrik hastalarda kullanılması tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.8 ve 5.1).

Katarakt

Temsirolimus ve interferon alfa kombinasyonu alan bazı hastalarda katarakt gözlemlenmiştir.

CYP3A metabolizmasını indükleyen ajanlar

Karbamazepin, fenitoin, barbituratlar, rifabutin, rifampisin ve St John's Wort (sarı kantaron/*Hypericum perforatum*) CYP3A4/5'in güçlü indükleyicileridir ve etkin madde temsirolimus ve metaboliti sirolimusun etkililiğini azaltabilirler. Dolayısıyla, renal hücreli karsinomu olan hastalarda CYP3A4/5 indüksiyonu potansiyeli olan ajanlar ile birlikte 5-7 günden daha uzun süreli tedaviden kaçınılmalıdır. Alternatif tedavi uygulanamıyorsa, TORISEL intravenöz dozunun haftalık 50 mg'a kadar artırılması düşünülmelidir (bakınız bölüm 4.5).

CYP3A metabolizmasını inhibe eden ajanlar

Proteaz inhibitörleri (nelfinavir, ritonavir), antifungaller (itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), makrolid antibiyotikler (klaritromisin, azitromisin), nefazodon ve seçici serotonin re-uptake (geri-alım) inhibitörleri güçlü CYP3A4 inhibitörleridir ve etkin madde temsirolimus ve metaboliti sirolimusun kan konsantrasyonlarını yükseltebilirler. Dolayısıyla, CYP3A4 inhibisyonu potansiyeli olan ajanlar ile birlikte tedaviden kaçınılmalıdır. Orta düzeyde CYP3A4 inhibitörleri ile eşzamanlı tedavi, ancak 25 mg almakta olan hastalarda ve dikkatli olarak uygulanmalı ve 25 mg'dan daha yüksek temsirolimus dozları almakta olan hastalarda, eşzamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır. CYP3A4 inhibisyon potansiyeli olmayan ajanlar ile alternatif tedaviler düşünülmelidir (Bkz. bölüm 4.5).

Aşılamalar

TORISEL ile tedavi sırasında canlı aşılardan kaçınılmalıdır. Canlı aşı örnekleri arasında, kızamık, kabakulak, kızamıkçık, oral çocuk felci, verem, sarıhumma, suçiçeği ve TY21a tifo aşılı yeri almaktadır.

Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürünün toplam hacminin (1,2 ml konsantre infüzyon çözeltisi ve 1,8 ml seyreltici birlikte) hacim olarak %35'i etanoldür; ki bu da her doz için, 693 mg etanole karşılık gelmektedir. Bu oran doz başına 17,6 ml biraya 7,3 ml şaraba eşittir. Alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir. Hamile veya emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalar için dikkate alınmalıdır. Bu ilacın içindeki alkol diğer ilaçların etkisini değiştirebilir.

Bu tıbbi ürün propilen glikol içermektedir. Alkol benzeri semptomlara neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yalnız yetişkinlerde yapılmıştır.

Temsirolimus'un sunitinib ile eşzamanlı kullanımı

Temsirolimus ve sunitinib kombinasyonu, doz-sınırlayıcı toksisite ile sonuçlanmıştır. Bir faz I çalışmanın ilk kohortunda, haftada 15 mg intravenöz temsirolimus ve günde 25 mg oral sunitinib (1-28 günler arasındaki tedavinin ardından 2-haftalık dinlenme dönemi) alan üç hastadan ikisinde, doz-sınırlayıcı toksisite (grade 3 eritemli makülopapüler döküntü, hospitalizasyon gerektiren gut/selülit) gözlenmiştir.

Anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımı

Eşzamanlı olarak temsirolimus ve ADE inhibitörleri alan bazı hastalarda anjiyörotik ödem-benzeri reaksiyonlar (tedaviye başladıktan iki ay sonra ortaya çıkan gecikmiş reaksiyonlar dahil) gözlenmiştir.

CYP3A metabolizmasını indükleyen ajanlar:

TORISEL'in, güçlü bir CYP3A4/5 indükleyicisi olan rifampisin ile birlikte uygulanmasının, intravenöz uygulamadan sonra temsirolimus C_{maks} (maksimum konsantrasyon) ve EAA (Eğri altında alan) üzerine anlamlı etkisi olmamıştır, ancak sirolimus C_{maks} % 65 ve EAA % 56 oranında azalmış, toplam EAA (temsirolimus EAA + sirolimus EAA) yalnız temsirolimus tedavisine göre % 41 azalmıştır. Dolayısıyla, CYP3A4/5 indüksiyonu potansiyeli olan ajanlar ile birlikte tedaviden kaçınılmalıdır. Alternatif tedavi uygulanamıyorsa, renal hücreli karsinomu olan hastalarda haftalık 50 mg'a kadar intravenöz doz düşünülmelidir. (bakınız bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

CYP3A metabolizmasını inhibe eden ajanlar:

TORISEL'in güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol ile birlikte uygulanmasının, temsirolimus C_{maks} ve EAA üzerine anlamlı etkisi olmamıştır; ancak sirolimus EAA 3.1 kat artmış ve toplam EAA yalnız TORISEL tedavisine göre 2.3 kat artmıştır. CYP3A4 aktivitesinin güçlü inhibitörü olan maddeler (örneğin, proteaz inhibitörleri (nelfinavir, ritonavir), antifungaller (itakonazol, ketokonazol, vorikonazol), makrolit antibiyotikler(klaritromisin, azitromisin), nefazodon ve seçici serotonin geri-alım inhibitörleri) sirolimus kan konsantrasyonlarını artırmaktadır.

TORISEL ve güçlü CYP3A4 inhibisyonu potansiyeli olan ajanların birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır (bakınız bölüm 4.4). Orta düzeyde CYP3A4 inhibitörleri (örn., diltiazem, verapamil, klaritromisin, eritromisin, aprepitant, amidaron) ile eşzamanlı tedavi, sadece 25 mg almakta olan hastalarda ve dikkatli olarak uygulanmalı ve 25 mg'dan daha yüksek temsirolimus dozları almakta olan hastalarda eşzamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır.

CYP2D6 tarafından metabolize edilen ilaçlarla etkileşimler:

23 sağlıklı denekte, 25 mg temsirolimus ile birlikte uygulandığında CYP2D6 substratı olan desipramin konsantrasyonu etkilenmemiştir. Renal hücreli karsinomlu hastalarda CYP2D6 tarafından metabolize edilen ajanlar TORISEL ile birlikte uygulandığında, klinik olarak anlamlı bir etki beklenmemektedir.

P-glikoprotein substratı olan ilaçlarla etkileşimler

Bir *in vitro* çalışmada temsirolimus, P-glikoprotein (P-gp) substratlarının (digoksin, vinkristin, kolşisin, paklitaksel gibi) transportunu 2 μ M IC_{50} değeri ile inhibe etmiştir. P-gp inhibisyonunun *in vivo* etkileri araştırılmamıştır. Ancak, lenalidomid (25 mg) ve temsirolimusun (20 mg) kombine uygulandığı faz 1 bir çalışmanın son verileri *in vitro* bulguları desteklemekte ve advers etkilerin riskini arttırdığını göstermektedir. Bu nedenle, temsirolimus ile P-glikoprotein (P-gp) substratları birlikte uygulandığında, advers etkiler yakın takip edilmelidir.

Amfifilik ajanlar:

Temsirolimus sıçanlarda fosfolipidozis ile ilişkilendirilmiştir. Temsirolimus verilen fare veya maymunlarda ya da temsirolimus tedavisi gören hastalarda fosfolipidozis görülmemiştir. Temsirolimus verilen hastalarda fosfolipidozis bir risk olarak gösterilmemiş olmasına rağmen,

temsirolimusun amiodaron veya statinler gibi diğer amfifilik ajanlarla birlikte verilmesi amfifilik pulmoner toksisite riskini arttırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: X

Gebe kadınlarda temsirolimus kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi göstermiştir. İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. Çocuk sahibi olma yaşındaki kadınlar, tedavi süresince ve 3 ay sonrasına kadar, tıbbi olarak kabul gören bir gebelikten korunma yöntemi kullanmalıdır. Çocuk sahibi olma potansiyeli bulunan erkekler, tedavi süresince ve 3 ay sonrasına kadar, tıbbi olarak kabul gören bir gebelikten korunma yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

TORISEL gebelik sırasında ancak, potansiyel yarar, embriyo/fetüs için potansiyel riskten fazlaysa kullanılmalıdır. TORISEL ile tedavi sırasında hasta gebe kalırsa, doktoru tarafından alternatif seçenekler ve temsirolimusun gelişmekte olan embriyo/fetusa potansiyel riskleri konusunda detaylı olarak aydınlatılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Temsirolimusun insan sütüne geçtiğine dair bilgi yoktur. Temsirolimusun süte geçişi hayvanlarda incelenmemiştir. Pek çok ilaç insan sütüne geçtiğinden ve temsirolimusun insan sütüne geçmesinin etkileri incelenmediğinden, TORISEL alırken, kadınlar emzirmemeleri konusunda uyarılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Erkek sıçanlarda fertilitenin azaldığı, geriye dönüşlü olarak sperm sayısının azaldığı gözlenmiştir. Erkekler TORISEL ile tedaviye başlamadan önce tam olarak bilgilendirilmeli ve fetüs ve sperm üzerine etkisi bilinmeyen bir ilacı almanın potansiyel tehlikelerini tam olarak anlamalıdır. Çocuk sahibi olma potansiyeli mevcut eşleri olan erkekler, temsirolimus ile tedavi süresince ve son temsirolimus dozundan 3 ay sonrasına kadar tıbbi olarak kabul gören bir gebelikten korunma yöntemi kullanmalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma kabiliyeti üzerinde bilinen bir etkisi yoktur. Ancak, çok yaygın yan etkileri bulantı, kusma, uykuya dalma ve uyuma güçlüğüdür. Eğer bulantı, kusma veya uykuya dalma ve uyuma güçlüğü yaşıyorsanız araç ve makine kullanırken dikkatli olunuz. İçerdiği alkol miktarı araç ve makine kullanma kabiliyetinizi etkileyebilir (TORISEL'in içeriğinde bulunan bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgiler bölümüne bakınız)

4.8. İstenmeyen etkiler

TORİSEL'in klinik araştırmalarında en sık gözlenen advers etkiler, hipersensitivite/infüzyon reaksiyonları (bazı yaşamı tehdit edici ve seyrek ölümcül reaksiyonlar dahil), hiperglisemi/glukoz intoleransı, enfeksiyonlar, interstisiyel akciğer hastalığı (pnömonit), hiperlipidemi, intrakraniyal hemoraji, böbrek yetmezliği, intestinal perforasyon, yaraların iyileşmesinde komplikasyonlar, trombositopeni, nötropeni (febril nötropeni dahil) ve pulmoner embolidir.

Ruhsatlandırma çalışmalarında hastaların en az %20'sinde gözlenen advers etkiler anemi, bulantı, döküntü (döküntü, pruritik döküntü, makulopapüler döküntü, pustular döküntü dahil), iştahta azalma, ödem, asteni, bitkinlik, trombositopeni, diyare, pireksi, epistaksis, mukozal inflamasyon, stomatit, kusma, hiperglisemi, hiperkolesterolemi, disguzi, prurit, öksürme, enfeksiyon, pnömoni ve dispnedir.

Temsirolimus ve interferon alfa kombinasyonu alan bazı hastalarda katarakt gözlemlenmiştir.

Faz 3 çalışmaların sonuçlarına dayanılarak, yaşlı hastalarda yüz ödemi, pnömoni, plevral efüzyon, anksiyete, depresyon, insomnia, dispne, lökopeni, lenfopeni, miyalji, artralji, aguzi, sersemlik, üst solunum yolu enfeksiyonu, mukozit ve rinit bazı istenmeyen etkilerin ortaya çıkma olasılığının daha fazla olduğu söylenebilir.

İlerlemiş renal hücreli karsinom hastaları ile yapılan klinik çalışmalarda gözlenen ciddi advers etkiler, anafilaksi, yara iyileşmesinde bozulma, ölümcül böbrek yetmezliği ve pulmoner embolidir.

Ařađdaki liste klinik çalışmalarda görülen istenmeyen etkileri içermektedir. TORİSEL intravenöz tedavisi ile nedensel bir ilişki olmasından şüphelenilen olaylar bu listeye dahil edilmiştir.

İstenmeyen etkiler aşağdaki kategorilere göre listelenmiştir:

Çok yaygın:	≥ 1/10
Yaygın:	≥ 1/100 ila < 1/10
Yaygın olmayan:	≥ 1/1000 ila < 1/100
Seyrek:	≥ 1/10000 ila < 1/1000
Çok Seyrek:	< 1/10000
Bilinmiyor:	Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Çok yaygın:	Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar (selülit, herpes zoster, herpes simpleks, sinüzit, abse, enfeksiyon, viral enfeksiyon, oral herpes, influenza, oftalmik herpes zoster, herpes virüs enfeksiyonu, bakteriyel enfeksiyon, yara enfeksiyonu, operasyon sonrası yaralarda enfeksiyon), pnömoni (interstisiyel pnömoni dahil)
Yaygın:	Sepsis (septik şok dahil), kandidiyaz (oral ve anal kandidiyaz dahil) ve fungal enfeksiyon/fungal deri enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları (sistit dahil), üst solunum yolu enfeksiyonu, sinüzit, rinit, folikülit, farenjit
Yaygın olmayan:	Larenjit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Nötropeni, anemi, trombositopeni.
Yaygın: Lökopeni, lenfopeni.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Hipersensitivite reaksiyonları/ ilaç hipersensitivitesi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Anoreksi, hiperglisemi, hiperkolesterolemi, hipokalemi,
hipertrigliseridemi, iştahta azalma
Yaygın: Hipofosfatemi, diabetes mellitus, dehidratasyon, hipokalsemi,
hipofosfatemi, hiperlipidemi

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın: İnsomnia.
Yaygın: Depresyon, anksiyete.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Disguzi (kötü tat), baş ağrısı
Yaygın: Ağuzi (tat alma duygusunu kaybetme), sersemlik, parestezi, konvülsiyon
Yaygın olmayan: İntrakraniyal kanama, somnolans

Göz hastalıkları

Yaygın: Konjunktivit (, konjunktivit ve lakrimal hastalık dahil)
Yaygın olmayan: Göz hemorajisi

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Perikardiyal efüzyon (müdahale gerektiren, hemodinamik açıdan anlamlı perikardiyal efüzyon dahil).

Vasküler hastalıkları

Yaygın: Hipertansiyon, venöz tromboembolizm (derin ven trombozu, venöz tromboz dahil), tromboflebit.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok yaygın: Dispne, öksürük, epistaksis.
Yaygın: Pnömoni (fatal pnömoni dahil) (bakınız bölüm 4.4), plevral efüzyon,
interstisiyel akciğer hastalığı
Yaygın olmayan: Pulmoner emboli

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Bulantı, ishal, karın ağrısı, kusma, stomatit, kabızlık
Yaygın: Gastrointestinal hemoraji (anal, rektal, hemoroidal, dudak ve ağız hemorajisi, gingival kanama dahil), gastrit, disfaji, abdominal distansiyon, gingivit, ağızda ağrı, aftöz stomatit.
Yaygın olmayan: Barsak perforasyonu.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

- Çok yaygın: Döküntü (döküntü, pruritik döküntü, makulopapüler döküntü, yaygın döküntü, maküler döküntü, papüler döküntü dahil), prurit (yaygın prurit dahil), kuru cilt
- Yaygın: Dermatit, ekfoliyatif döküntü, tırnak bozuklukları, akne, ekimoz, peteşi

Kas-iskelet bozukluklar ve bağ doku ve kemik hastalıkları

- Çok yaygın: Sırt ağrısı, atralji
- Yaygın: Miyalji

Böbrek ve idrar hastalıkları

- Yaygın: Böbrek yetmezliği (fatal sonuçlananlar dahil)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

- Çok yaygın: Bitkinlik, ödem (yaygın ödem, yüzde ödem, periferik ödem, skrotal ödem, genital ödem dahil), asteni, ağrı, pireksi, göğüs ağrısı, mukozal inflamasyon (mukozitis), titreme
- Yaygın: Yaraların iyileşmesinde yavaşlama,

Laboratuvar testleri

- Çok yaygın: Kan kreatinininde yükselme.
- Yaygın: Aspartat aminotransferazında artış ve alanin aminotransferazında artış.

* Vücutta görülen advers etkilerin tümünün toplamı, tek tek istenmeyen yan etkilerin toplamı olmayabilir. Çünkü bir hasta aynı anda birden fazla yan etki bildirebilir.

**Hastalar, diyabeti olan veya olmayanlarda kan glukoz seviyelerinde artışın, TORİSEL tedavisi ile ilişkili olabileceği hakkında bilgilendirilmelidir.

Pazarlama sonrası ve diğer klinik deneyimler

Temsirolimus alan hastalarda bilinmeyen sıklıkta Stevens-Johnson sendromu, rabdomiyoliz ve anjiyonötik ödem tipi reaksiyonlar rapor edilmiştir.

Bazıları ölümcül sonuçlanan *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi vakaları seyrek olarak bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Hastalar, TORİSEL'in diyabeti olan ya da olmayanlarda kan glukoz düzeylerini yükseltebileceği konusunda bilgilendirilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

TORİSEL, faz I/II bir çalışmada 10mg/m²'den 150mg/m² doz aralığı uygulanan toplam 71 pediyatrik hastada (1 ila 21 yaş) incelenmiştir: (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler)

TORİSEL ile ilişkilendirilen yan etkiler, genellikle yetişkinlerde görülenlerle aynıdır. En yüksek oranda raporlanan yan etkiler: hematolojik olanlar (anemi, lökopeni, nötropeni, trombositopeni), metabolik olanlar (hiperkolesterolemi, hiperlipidemi, hiperglisemi, serum

aspartat aminotransferazların (AST) ve alanin amitransferazların (ALT) plazma seviyelerinin artışı ve sindirim (mukozit, stomatit, bulantı, kusma) ile ilgili olanlardır.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

TORISEL intravenöz doz aşımının spesifik bir tedavisi yoktur. TORISEL kanserli hastalara 220 mg/m²'ye kadar yüksek tekrarlayan intravenöz dozlarda güvenle uygulanmıştır. TORISEL renal kanser hastalarında 220 mg/m²'ye kadar çıkabilen yüksek dozlarda güvenle uygulanabilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Protein kinaz inhibitörleri
ATC kodu: L01XE09

Etki mekanizması:

Temsirolimus mTOR'un (memelilerde rapamisin'in hedefi) seçici inhibitörüdür. Temsirolimus bir hücre içi proteine (FKBP-12) bağlanır ve protein-ilaç kompleksi hücre bölünmesini kontrol eden mTOR aktivitesini bağlanarak inhibe eder. Temsirolimus, FKBP-12'nin yokluğunda, yüksek konsantrasyonlarda (10-20 µM), in vitro olarak mTOR'a bağlanabilir ve inhibe edebilir. Hücre büyümesi inhibisyonunda bifazik doz yanıtı gözlenmiştir. Yüksek konsantrasyonlar, in vitro olarak hücre büyümesinde tam inhibisyon ile sonuçlanmıştır; buna karşılık tek başına FKBP-12/temsirolimus kompleksinin aracılık ettiği inhibisyon, hücre proliferasyonunda yaklaşık %50 azalma sağlamıştır. mTOR aktivitesinin inhibisyonu, D tipi siklinler, c-myc ve ornitin dekarboksilaz gibi hücre döngüsünü düzenleyici proteinlerin translasyonunda seçici kesilmeye sebep olarak, tedavi edilen tümör hücrelerinde G1 büyümesinin durmasıyla sonuçlanır. Aktivitesi inhibe edildiğinde, fosforilleme yeteneği ve dolayısıyla hücre bölünmesini kontrol eden protein translasyon faktörlerinin (4E-BP1 ve S6K, PI3 kinaz/AKT) yolunda her ikisi de mTOR'un genetik zincirde ilerleme bölgesidir) aktivitesini kontrol etme özelliği bloke edilmiş olur.

Hücre döngüsü proteinlerini düzenlemenin yanı sıra, mTOR HIF-1 ve HIF-2 alfa (hypoxia-inducible factor) translasyonunu da düzenlemektedir. Bu transkripsiyon faktörleri, tümörlerin hipoksik mikroçevrelere uyum sağlama ve anjiyogenik faktör olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretme kabiliyetini düzenlemektedir. Dolayısıyla, temsirolimusun anti tümör etkisinin bir kısmı da, tümörde ve tümör mikroçevresinde HIF ve VEGF seviyelerini baskılama ve böylece damar gelişimini zayıflatma özelliğinden kaynaklanmaktadır.

Farmakodinamik etkiler

Klinik etkililik

Renal hücreli karsinom

İlerlemiş renal hücreli karsinom tedavisinde TORISEL'in etkililik ve güvenliliği aşağıda belirtilen iki randomize klinik çalışmada incelenmiştir:

Çalışma 1

Çalışma 1, faz 3, çok merkezli, üç kollu, randomize, açık etiketli bir çalışmadır ve ilerlemiş renal hücreli karsinomu daha önce tedavi edilmemiş ve önceden seçilmiş 6 prognostik risk faktöründen (ilk renal hücreli karsinomu teşhisinden randomizasyona kadar geçen süre bir yıldan az, Karnofsky performans skalası 60 veya 70, hemoglobinin normalin alt sınırının altında, düzeltilmiş kalsiyum 10 mg/dL'den fazla, laktat dehidrogenaz > normalin üst sınırının 1.5 katı, birden fazla metastatik organ bölgesi) en az 3'üne sahip olan hastalarda yapılmıştır. Birincil çalışma sonlanım noktası genel sağkalımdır (OS). İkincil sonlanım noktaları arasında, progresyonsuz sağkalım (PFS), objektif cevap oranı (ORR), klinik fayda oranı, tedavi başarısız olana kadar geçen süre (TTF) ve kaliteye göre ayarlanmış sağkalım ölçümü yer almaktadır. Hastalar nefrektomi geçmişlerine göre coğrafi olarak üç gruba ayrılmıştır ve rasgele (1:1:1), yalnız interferon alfa (INF- α) (n=207), yalnız TORISEL (haftalık 25 mg; n=209) veya INF- α ve TORISEL kombinasyonu (n=210) alacak şekilde düzenlenmiştir.

Kombinasyon kolu, INF- α ile karşılaştırıldığında klinik olarak pozitif bir yarar-risk oranı sergilememiştir. 15 mg temsirolimus ve INF- α 'nın kombinasyonu ile yapılan tedavi, INF- α veya 25 mg temsirolimus tek başına uygulanmasıyla gözlenen yan etkilerle karşılaştırıldığında bazı grad 3-4 yan etkilerin insidansında (kilo kaybı, anemi, nötropeni, trombositopeni ve mukozal yangı) istatistiki açıdan önemli bir artışla sonuçlanmıştır. TORISEL 15 mg ve INF- α kombinasyonu yalnız INF- α ile karşılaştırıldığında genel sağkalımda anlamlı bir artış sergilememiştir (medyan 7.3 aya karşı 8.4 ay, hazard oranı=0.95, p=0.6965).

Çalışma 1'de, TORISEL birincil sonlanım noktası olan OS'de (randomizasyondan ölüme kadar geçen süre) INF- α ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir avantajla ilişkilendirilmiştir. TORISEL kolu INF- α kolu ile karşılaştırıldığında, medyan OS'de % 49 artış sergilemiştir.

Temsirolimusun aynı zamanda PFS (randomizasyondan hastalığın ilerlemesi veya ölüme kadarki süre, son tümör değerlendirme tarihinde durdurulmuş), TTF (randomizasyondan hastalığın ilerlemesi, ölüm, istemeyen bir etkiden dolayı tedaviden çekilme, gönüllü onayın çekilmesi veya takipte kayba kadarki süre) ve yarar oranı (tam cevap, kısmi cevap veya stabil hastalık \geq 24 hafta)'nin ikinci bitiş noktasında, INF- α üzerine istatistiksel olarak önemli avantajlar sağlar. PFS, ORR ve klinik yarar oranının değerlendirmeleri, tümör cevabının RECIST (solid tümörlerde yanıt değerlendirme kriterleri) temelli kriterleri kullanılarak yapılan körleştirilmiş bağımsız radyolojik değerlendirmesine dayanmaktadır. TTF, hastalığın ilerlemesi üzerine araştırmacının değerlendirmesini ölçmektedir.

Çalışma 2

Çalışma 2, randomize, çift kör, çok merkezli, ayakta hasta çalışmasıdır ve daha önce tedavi gören ilerlemiş renal hücre karsinomu hastalarına uygulandığında, temsirolimusun üç farklı doz seviyesinin etkililik, güvenilirlik ve farmakokinetiğini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Birincil etkililik sonlanım noktası objektif cevap oranıdır (ORR). Klinik fayda oranı, PFS ve OS de değerlendirilmiştir. PFS, ilk TORISEL dozundan hastalığın progresyonu veya ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Yüz on bir hasta (111) rasgele 1:1:1 oranında, haftalık intravenöz 25 mg, 75 mg veya 250 mg TORISEL alacak şekilde dağılmıştır. 25 mg kolunda, tüm hastaların metastatik hastalığı vardır; 4'ü (%11) daha önce kemo veya immünoterapi görmemiştir; 17'si (%47) daha önce bir tedavi görmüştür ve 15'i (%42) renal hücreli karsinom için 2 veya daha çok tedavi görmüştür. 27'si (%27.75) nefrektomi

geçirmiştir. 24'ünde (%24.67) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skalası (PS)=1'dir, ve 12'sinde (%33) ECOG PS=0'dır.

Haftalık 25 mg TORISEL ile tedavi edilen hastalarda, medyan genel sağkalım (OS) 13.8 aydır (% 95 GA: 9.0, 18.7 ay);

Konsantrasyon-Etki İlişkisi

30 sağlıklı denekte, damar içi yolla uygulanan temsirolimus tedavisinin kan dolaşımındaki lenfositlerde bulunan S6-ribozomal proteininin fosforilasyonundaki inhibisyon üzerine etkileri incelenmiştir. Elde edilen veriler, protein-fosforilasyonundaki inhibisyonun hızlı ve doza bağımlı olduğunu göstermiştir. Temsirolimusun 25 mg'lık tek bir enjeksiyonunu tabiken S6-ribozomal proteininin, %20 ve %50 oranında ve en az 8 ve 3 gün süre ile olmak üzere inhibe edildiği gösterilmiştir.

Kardiyak repolarizasyon üzerindeki etkiler (Ayrıntılı QT/QTc Çalışması)

Randomize, kontrol grubuna plasebo ve moxifloksasin verilen, 2 dönemi çapraz, 3. dönemi ardışık olarak yapılan çalışmada 58 sağlıklı gönüllüye tek doz 25 mg IV temsirolimus uygulanmıştır. QT/QTc interval süreleri üzerinde konsantrasyonla ilişkili etki gözlemlenmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Kanserli hastalarda tek doz intravenöz 25 mg TORISEL dozunun uygulanmasını takiben, kanda ortalama C_{maks} 585 ng/ml (varyasyon katsayısı, CV=%14) ve kanda ortalama EAA 1627 ng.h/ml'dir (CV=%26). 3 hafta süreyle 175 mg ve ardından haftada 75 mg alan hastalarda, 1. haftada infüzyon sonu kan C_{maks} 2457 ng/ml, 3. haftada ise 2574 ng/ml olarak bulunmuştur.

Dağılım:

Temsirolimus tam kan konsantrasyonları ve dağılımda poliekspansiyonel düşüş sergilemektedir ve bu durum kan hücrelerindeki FKBP-12'ye tercihi bağlanmasından kaynaklanabilmektedir. Bağlanmanın ortalama (standart sapma, SD) ayrışma sabiti (Kd) 5.1 (3.0) ng/ml'dir ve kan hücrelerindeki bağlanma yerlerinin %50'sinin dolu olduğu konsantrasyonu belirtmektedir. Temsirolimus dağılımı doza bağımlıdır ve kan hücrelerinde ortalama (yüzde 10, yüzde 90) maksimal spesifik bağlanma 1.4 mg'dır (0.47–2.5 mg). Tek doz intravenöz 25 mg dozu takiben, kanserli hastalarda tam kanda ortalama kararlı durum dağılım hacmi 172 litredir.

Biyotransformasyon:

İnsanlarda intravenöz tedaviyi takiben ana metabolit olarak, temsirolimus ile eş güçte metabolit olan sirolimus gözlenmiştir. İn vitro temsirolimus metabolizma çalışmalarında, sirolimus, seko-temsirolimus ve seko-sirolimus metabolitleri gözlenmiştir; ek metabolik yollar hidroksilasyon, indirgenme ve demetilasyondur. Kanserli hastalarda tek doz 25 mg intravenöz dozun ardından, sirolimus EAA'sı temsirolimus EAA'sının 2.7 katıdır, bu da temelde sirolimusun yarılanma ömrünün daha uzun olmasından kaynaklanmaktadır.

Eliminasyon:

Kanserli hastalarda tek doz 25 mg intravenöz dozun ardından, temsirolimus ortalama sistemik (CV) klerensi 16.2 (%22) l/s'tir. Temsirolimus ve sirolimus ortalama yarılanma ömürleri sırasıyla 17.7 ve 73.3 saattir. ¹⁴C ile işaretlenmiş temsirolimus uygulamasını takiben, eliminasyon başlıca feçes (%78) yoluyla, ilaç ve metabolitlerinin renal atılımı uygulanan dozun % 4.6'sına karşılık gelmektedir. İnsan feçes örneklerinde sülfat veya glukuronat konjugatlarına rastlanmamıştır. Bu da sülfasyon ve glukuronidasyonun, temsirolimus atılımında rol oynayan ana yollar olmadığını düşündürmektedir. Dolayısıyla bu metabolik yollar üzerine etkili inhibitörlerin, temsirolimus eliminasyonunu etkilememesi beklenmektedir.

Temsirolimus ve sirolimusun P-gp substratları oldukları *in vitro* olarak gösterilmiştir. P-gp inhibisyonunun temsirolimus ve sirolimusun *in vivo* eliminasyonları üzerine etkileri araştırılmamıştır.

CYP izoformlarının inhibisyonu

İnsan karaciğer mikrozomları ile yapılan *in vitro* çalışmalarda temsirolimus, CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C9 ve CYP2C8'nin katalitik aktivitelerini sırasıyla 3.1, 1.5, 14 ve 27 µM Ki değerleri ile inhibe etmiştir. CYP2B6 ve CYP2E1'in temsirolimus tarafından inhibisyonunun IC₅₀ değerleri sırasıyla 48 ve 100 µM olmuştur. i.v. temsirolimus uygulanması ile oluşan tam kan temsirolimus konsantrasyonunun, eş zamanlı olarak kullanılan CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 veya CYP2E1 substratı olan ilaçların metabolik klerensini inhibe etme ihtimali düşüktür.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Temsirolimus'un i.v. uygulaması takiben, EAA toplamı gibi C_{maks} ve EAA değerleri doz orantısallığından daha az artış göstermiştir. Sirolimus majör metabolittir ve genellikle EAA değerleri etkin madde değerlerini aşmaktadır. İnsanlarda, haftada tek doz i.v. temsirolimus uygulandığı bir çalışmada artan doz ile total klerens artmış ve bu artış yalnızca hastalar arasındaki hafiften ortaya değişen farklılıklar ile ilişkili bulunmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik popülasyona ait farmakokinetik verilerin analizlerine göre, yaşın temsirolimus veya sirolimus dağılımında belirgin bir etkisi mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Relaps/refrakter solid tümörleri olan pediyatrik hastalarda temsirolimusun klerensi düşüktür ve maruziyet (EAA) erişkinlerdekine göre yüksektir. Bunun tersine, sirolimusa maruziyet pediyatrik hastalarda orantılı şekilde azalmıştır; temsirolimus ve sirolimus EAA'larının toplamıyla (toplam EAA) ölçülen net maruziyet, erişkinlerdekine benzerdir.

Cinsiyet:

Popülasyon farmakokinetik çalışmalarını temel alan analizler cinsiyetin temsirolimus ve sirolimus'un dispozisyonuna önemli etkisi olmadığını göstermektedir.

Vücut Ağırlığı:

Popülasyona ait farmakokinetik-bazlı veri analizinde, vücut ağırlığı artmış olan hastalarda (38.6-158.9 kg arasındaki vücut ağırlıkları için) temsirolimusun başlıca metaboliti olan sirolimus'un çukur konsantrasyonu, iki-kat fazla bulunmuştur (8.28'den 16.7 ng/ml'ye).

Irk:

Beyaz ırktan elde edilen veriler Japon ve siyahi ırktan elde edilenlerle kıyaslandığında aralarında belirgin bir fark yoktur.

Böbrek yetmezliği:

Temsirolimus'un böbreklerden atılımı düşüktür. Kreatinin klerensindeki farklılıkların temsirolimus'un dağılımını etkilememesinden dolayı, böbrek fonksiyonlarında bozukluk olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bakınız bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Karaciğer yetmezliği veya karaciğer fonksiyonlarında gerileme olan hastalarda kullanım:

Temsirolimus, karaciğer bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Temsirolimus ağırlıklı olarak karaciğer tarafından metabolize edilir.

Temsirolimus ve sirolimus farmakokinetiği, karaciğer fonksiyonları normal veya bozulmuş olan ve ilerlemiş maligniteleri bulunan 110 hasta üzerinde yürütülen açık etiketli bir doz yükseltme çalışmasında araştırılmıştır. İleri derecede karaciğer yetmezliği bulunan (Organ Disfonksiyonu Çalışma Grubu, grup D) ve 10 mg doz almakta olan 7 hastada, temsirolimus ortalama EAA düzeyi, karaciğer fonksiyonları hafif düzeyde bozulmuş olan 7 hastaya (Organ Disfonksiyonu Çalışma Grubu, grup B) kıyasla ~1.7 kat daha yüksek bulunmuştur. Normal karaciğer fonksiyonuna sahip hastalarda 25 mg'lık dozu takiben görülen düzeylere (ortalama EAA_{top} 6580 ng.s/ml, n=6) yakın bir temsirolimus ve sirolimus düzeyi sağlayabilmek için (EAA_{top} yaklaşık olarak 6510 ng.s/ml, n=7), ileri derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda temsirolimus dozunun 10 mg'a düşürülmesi önerilmektedir.

25 mg temsirolimus alan hafif ila orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda 8. günde temsirolimus ve sirolimusun EAA_{top} değeri, 75 mg alan karaciğer bozukluğu olmayan hastalarda gözlenenlere (ortalama EAA_{top} hafif: yaklaşık 9770 ng.s/ml, n=13; orta: yaklaşık 12380 ng.s/ml, n=6; normal: yaklaşık 10580 ng.s/ml, n=4) benzerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik çalışmalarda advers reaksiyonlar gözlenmemiştir ancak hayvanlarda, klinik kullanım ile ilişkili olma ihtimali olan, klinik maruziyet seviyelerine benzer maruziyet düzeylerinde veya klinik maruziyet seviyesinden daha düşük maruziyet düzeylerinde dahi görülen advers reaksiyonlar şunlardır: pankreatik adacık hücre vaküolasyonu (sıçan), testiküler tübüler dejenerasyon (fare, sıçan ve maymun), lenfoid atrofi (fare, sıçan ve maymun), kolonun/çekumun mikst hücre enflamasyonu (maymun) ve pulmoner fosfolipidoz (sıçan).

Maymunlarda çekumun veya kolonun karışık hücre enflamasyonu ile beraber diyare gözlenmiş olup bu, enflamatuvar yanıt ile ilişkilidir ve normal intestinal floradaki bir bozukluktan kaynaklanmış olabilir.

Bazı olgularda bu klinik patoloji değişiklikleri yukarıda belirtildiği üzere cilt veya intestinal enflamasyondan kaynaklanmış olsa da, fare, sıçan ve maymunlarda fibrinojen ve nötrofil artışı ve/veya serum protein düzeylerindeki değişikliklerle gösterilen genel inflamatuvar yanıtlar gözlenmiştir. Bazı hayvanlar için enflamasyonu gösteren spesifik klinik gözlemler veya histolojik değişiklikler bulunmamaktadır.

Hamilelik

Sıçanlarda oral gelişim toksisitesi çalışmalarında, 0.45 mg/kg/gün'e eşit veya daha yüksek dozlarda (mg/kg/gün bazında önerilen en yüksek insan dozunun 1.1 katı ve mg/m² bazında önerilen en yüksek dozun 0.16 katı), embriyo/fetal mortalitede artış ve fetal büyümede azalma görülmüştür.

Tavşanlarda yapılan tablet geliştirme toksisitesi çalışmalarında, >0.6 mg/kg/gün dozlarda (mg/kg/gün bazında önerilen en yüksek insan dozunun 1.4 katı ve mg/m² bazında önerilen en yüksek dozun 0.34 katı), embriyo/fetal mortalitede artış ve fetal büyümede azalma görülmüştür. Tavşanlarda, >0.9 mg/kg/gün dozlarda (mg/kg/gün bazında önerilen en yüksek insan dozunun 2.1 katı ve mg/m² bazında önerilen en yüksek dozun 0.34 katı), abdomenden intestinal protrüzyon vakalarında artış gözlenmiştir.

Karsinojenite

Temsirolimus ile karsinojenisite çalışmaları yürütülmemiştir ancak temsirolimusun insanlardaki majör metaboliti sirolimus fare ve sıçanlarda karsinojeniktir. Yürütülen karsinojenisite çalışmaları kapsamında fare ve/veya sıçanlarda şu etkiler bildirilmiştir: granülositik lösemi, lenfoma, hepatoselüler adenom ve karsinom ve testiküler adenom.

Mutajenite

Temsirolimus, in vitro (*Salmonella typhimurium* ve *Escherichia coli*'de bakteriyel ters mutasyon, fare lenfoma hücrelerinde ileri mutasyon ve Çin hamsteri over hücrelerinde kromozom kısalmaları) ve in vivo (fare mikroçekirdeği) deneylerde genotoksik bulunmamıştır.

Fertilite

Erkek sıçanlarda, ≥ 0.5 mg/kg/gün dozlarda (mg/kg/gün bazında önerilen en yüksek insan dozunun 1.2 katı ve mg/m² bazında önerilen en yüksek dozun 0.16 katı), fertilitede düşüş görülmüştür. 5 mg/kg/gün dozunda (mg/kg/gün bazında önerilen en yüksek insan dozunun 11.9 katı ve mg/m² bazında önerilen en yüksek dozun 1.6 katı), fertilite mevcut değildir. Erkek fertilitesine olan bu etkilerin yanı sıra, >0.5 mg/kg/gün dozlarda, testiküler tüplerinde dejenerasyon, sperm konsantrasyonunda ve motilitede azalma, ve üreme organlarının ağırlığında azalma saptanmıştır.

Dişi sıçanlarda, >0.7 mg/kg/gün dozlarda (mg/kg/gün bazında önerilen en yüksek insan dozunun 1.7 katı ve mg/m² bazında önerilen en yüksek dozun 0.27 katı), implantasyon öncesi ve sonrası kayıp vakalarında artış ve dolayısıyla canlı fetüs sayısında azalma saptanmıştır. ≥ 1 mg/kg/gün dozlarda (mg/kg/gün bazında önerilen en yüksek insan dozunun 2.4 katı ve mg/m² bazında önerilen en yüksek dozun 0.39 katı) fetal ağırlıklar azalmıştır.

Fare, sıçan ve maymunlarda testiküler ağırlıkta ve/veya histolojik lezyonlarda (örneğin tübüler atrofi ve tübüler dev hücreler) azalma gözlenmiştir. Sıçanlarda bu değişikliklere aksesori cinsiyet organlarının (epididimid, prostat, seminal veziküller) ağırlığında bir azalma da eşlik etmiştir. Hayvanlarla yapılan üreme toksisitesi çalışmalarında, erkek sıçanlarda fertilitede azalma ve sperm sayısında kısmen geri dönüşlü düşüş bildirilmiştir. Hayvanlardaki maruziyet, temsirolimusun klinik olarak ilgili dozlarını alan insanlarda görülenden daha düşüktür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Konsantre İnfüzyon Çözeltisi:

susuz etanol
dl-alfa-tokoferol (E 307)
propilen glikol
susuz sitrik asit (E 330)

Konsantre İnfüzyon Çözeltisi için Seyreltici:

polisorbat 80 (E 433)
makrogol 400
susuz etanol

6.2. Geçimsizlikler

TORISEL infüzyon çözeltisi doğrudan sulu infüzyon çözeltilerine eklenmemelidir. TORISEL'in doğrudan sulu infüzyon çözeltilerine eklenmesi ilacın çökmesine (presipitasyona) sebep olacaktır. İnfüzyon çözeltilerine eklemekten önce TORISEL konsantre infüzyon çözeltisi her zaman beraberinde gelen seyreltici ile karıştırılmalıdır. TORISEL seyreltici ile kombine edildikten sonra sodyum klorür 9 mg/ml (%0.9 enjeksiyonluk solusyonuna eklenebilmektedir.

TORISEL'in diğer infüzyon çözeltilerinde stabilitesi incelenmemiştir. Diğer ilaçlar veya beslenme ajanlarının TORISEL ve sodyum klorür enjeksiyonluk çözelti karışımına eklenmesi araştırılmamıştır ve bundan kaçınılmalıdır. TORISEL hem asitler hem de bazlar tarafından bozunmaktadır ve dolayısıyla TORISEL'in, çözeltinin pH'ını değiştirebilecek ajanlar ile kombine edilmesinden kaçınılmalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

TORISEL 2–8°C arası sıcaklıklarda (buzdolabında) saklanmalıdır.

1.8ml çözücüsüyle ilk seyreltme işlemi yapılmış olan seyreltilmiş ürün, 20°C- 25°C arası kontrollü oda ısısında 24 saate kadar stabildir ve daha sonraki seyreltilme aşamasına kadar ışıktan korunmalıdır.

Sonraki seyreltme işlemlerinde, ürün (% 0.9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi ile hazırlandıktan sonra 25°C'nin altında, aşırı güneş ışığından korunarak saklanmalı ve 6 saat içinde kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

TORISEL 2–8°C arası sıcaklıklarda (buzdolabında) saklanmalıdır.

Dondurulmamalıdır.

Flakonlar, ışıktan korumak için dış kutunun içinde saklanmalıdır.

Seyreltilmiş ürünün saklama koşulları için 6.3. Raf ömrü bölümüne bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Konsantreye ait kap kapak sistemi:
Bütül lastik tıpalı 4 ml'lik şeffaf cam flakon (tip 1 cam) ve geçmeli alüminyum conta.

Seyrelticiye ait kap kapak sistemi:
Bütül lastik tıpalı 3 ml'lik şeffaf cam flakon (tip 1 cam) ve geçmeli alüminyum conta

Ambalaj boyutu:
1 flakon 1.2 ml Torisel 25 mg/ml konsantre ve 1 flakon 2.2 ml seyreltici.

6.6. Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

“Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Uygulama talimatları:
TORISEL 2–8°C arası sıcaklıklarda (buzdolabında) saklanmalı ve ışıktan korunmalıdır.
Muameleler ve karışımların hazırlanması sırasında TORISEL aşırı oda ışığı ve güneş ışığından korunmalıdır.

Uygulamadan önce çözeltinin ve kabın elverdiği ölçüde, TORISEL gözle incelenerek, partikül maddesi ve renk kaybı olup olmadığı denetlenmelidir.

Partikül maddesi veya renk kaybı gözleendiği takdirde kullanmayınız. Yeni bir flakon kullanınız.

TORISEL ile temas eden torba/şişeler cam, polyolefin veya polietilenden üretilmiş olmalıdır.

Her TORISEL dozunun başlangıcından 30 dakika önce, hastaya 25–50 mg intravenöz difenhidramin (veya benzeri antihistamin) tedavisi uygulanmalıdır. TORISEL infüzyonu sırasında aşırı duyarlık reaksiyonları gelişirse infüzyon durdurulmalıdır.

Seyreltme

Her TORISEL flakonu aşağıdaki talimatlara göre seyreltici ile seyreltilmelidir.

Her flakondan elde edilen gerekli miktar (% 0.9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltinin 250 ml'si içinde enjekte edilmelidir.

TORISEL uygulama çözeltisi hazırlanırken, aşağıda belirtilen iki aşamalı seyreltme süreci aseptik şekilde izlenmelidir:

Aşama 1:

Birlikte gelen seyrelticiden 1.8 ml, TORISEL flakonuna enjekte edilir. Flakon ters çevrilerek iyice karıştırılır. Tıbbi ürün konsantrasyonu 10 mg/ml olacaktır. Hava kabarcıklarının dinmesi için yeterli süre verilir. Çözelti berraktan hafif bulanığa, renksiz ila açık sarı – sarı renktedir ve görünür partiküller içermez. İlaç konsantrasyonunun 1.2 ml'si toplam 30 mg müstahzar içermektedir. 1.2 ml ilaç konsantrasyonu 1.8 ml seyreltici ile birleştiğinde, toplam 3.0 ml'lik hacim elde edilir. 3.0 ml'de 30 miligram (30 mg) müstahzar = 10 mg/ml müstahzara eşittir. Tıbbi ürün konsantrasyonu–seyreltici karışımı, 20° - 25°C oda sıcaklığında 24 saate kadar stabildir.

Aşama 2:

Aşama 1'den gereken miktarda çözelti çekilerek, hızla (% 0.9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltinin 250 ml'si içinde enjekte edilir ve uygun karışım sağlanır. Torba veya şişe ters çevrilerek bu karışım karıştırılır. Aşırı çalkalama köpüklenemeye neden olabileceğinden, kaçınılmalıdır.

Uygulama

- Son haline seyreltilmiş çözeltinin uygulaması, TORISEL sodyum klorür çözeltisine eklendiği andan itibaren altı saat içinde tamamlanmalıdır.
- TORISEL haftada bir kez 30–60 dakikalık sürede uygulanır. İlacın doğru verilmesinin sağlanması için tercih edilen uygulama yolu, infüzyon pompası kullanımıdır.
- Uygun uygulama malzemeleri, aşırı ilaç kaybından kaçınmak ve di-(2-etilheksil)ftalat (DEHP) ekstraksiyonunun hızını düşürmek amacıyla cam, poliyolefin veya polietilenden üretilmiş olmalıdır.

Uygulama malzemeleri, uygun filtre ile donanmış, di-(2-etilheksil)ftalat olmayan, polivinil klorür olmayan tüplerden oluşmalıdır.

Uygulama için, çapı 5 mikrondan büyük olmayan iç filtre önerilmektedir. Eğer uygulama setinin kendi içinde in-line filtresi yoksa, karışım hastanın damarına ulaşmadan önce setin sonunda bir noktaya filtre eklenmelidir (son-filtre). Por büyüklüğü 0.2 mikronla 5 mikron arası değişen farklı son-filtreler kullanılabilir. İn-line filtre ve son-filtrenin birlikte kullanımı önerilmemektedir.

- TORISEL hazırlandığında, polivinil klorürden di-(2-etilheksil)ftalat ekstraksiyonu hızını artırdığı bilinen, polisorbitat 80 içermektedir. Bu durum TORISEL'in hazırlanması ve uygulanması sırasında, hazırlanmanın ardından polivinil klorür kapta saklama süresini de içerecek şekilde dikkate alınmalıdır.

Bölüm 4.2'de belirtilen önerilerin yakından takip edilmesi önem taşımaktadır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer İlaçları Ltd. Şti. Muallim Naci Cad. No:55 34347 Ortaköy-İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

126/48

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 31.12.2008

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ