

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TORISEL 25 mg/ml концентрат и разредител за инфузионен разтвор.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 флакон TORISEL 25 mg/ml концентрат съдържа:  
30 mg темсиролимус (*temsirolimus*) разтворен в краен обем от 1,2 ml.  
Следователно 1 ml от TORISEL концентрат съдържа 25 mg темсиролимус.

След разреждане на TORISEL 25 mg/ml концентрат с 1,8 ml изтеглен разредител, концентрацията на темсиролимус е 10 mg/ml.

### Помощни вещества:

1 флакон TORISEL 25 mg/ml концентрат съдържа 474 mg безводен етанол.  
1 флакон от осигурения разредител съдържа 358 mg безводен етанол.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат и разредител за инфузионен разтвор.

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

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

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Бъбречноклетъчен карцином

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

#### Мантелноклетъчен лимфом

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

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

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

**Целият обем (1,2 ml) на 1 флакон TORISEL 25 mg/ml концентрат трябва да се разреди с 1,8 ml от изтегления разредител, за да се получи концентрация на темсиролимус от 10 mg/ml. Изтеглете нужното количество от сместа темсиролимус 10 mg/ml и след това инжектирайте бързо в инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).**

### **За указания за приготвяне, вижте точка 6.6.**

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

Лечението с TORISEL трябва да продължи, докато пациентът престане да получава клинична полза от терапията или докато настъпи неприемлива токсичност. Не се налага специално адаптиране на дозата за никоя от проучваните групи (пол, старческа възраст).

#### Бъбречноклетъчен карцином

Препоръчаната доза темсиролимуc при напреднал бъбречноклетъчен карцином, прилагана интравенозно, е 25 mg, инфузирани за период от 30 до 60 минути веднъж седмично (вж. точка 6.6 за указания за разреждане, прилагане и изхвърляне).

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

#### Мантелноклетъчен лимфом

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

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

#### **Нива на намаляване на дозата**

<b>Ниво на намаляване на дозата</b>	<b>Начална доза 175 mg</b>	<b>Продължаваща доза<sup>a</sup> 75 mg</b>
-1	75 mg	50 mg
-2	50 mg	25 mg

<sup>a</sup>В клиничното проучване на МКЛ се допускат до две нива на намаляване на дозата за пациент.

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

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

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

Съкращение: АБН = абсолютен брой неутрофили.

#### Педиатрични пациенти

Опитът при педиатрични пациенти е ограничен. Безопасността и ефективността при педиатрични пациенти не са установени. Ето защо употребата на TORISEL при педиатрични пациенти не се препоръчва, докато не се получи допълнителна информация за ефективност и безопасност.

#### Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо специално адаптиране на дозата.

#### Бъбречно увреждане

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

#### Чернодробно увреждане

Темсиролимуc трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане. Не се препоръчва употребата на темсиролимуc при пациенти с умерено (общ билирубин над 1,5-3 пъти горната граница на нормата [ГГН] и която и да е AST над ГГН) или тежко (общ билирубин над 3 пъти ГГН и която и да е AST над ГГН) чернодробно увреждане (вж. точка 4.4).

### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към темсиролимуc, метаболитите му (включително сиролимуc), полисорбат 80, или към някое от помощните вещества на TORISEL.

Не се препоръчва употребата на темсиролимуc при пациенти с мантелноклетъчен лимфом с умерено или тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.4).

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

### Педиатрични пациенти

Темсиролимус не се препоръчва за употреба при педиатрични пациенти поради недостатъчно данни за безопасност.

### Пациенти в старческа възраст

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

### Бъбречно увреждане

Елиминирането на темсиролимус чрез бъбреците е незначително; не са провеждани проучвания при пациенти с различни форми на бъбречни увреждания (вж. точки 4.2 и 5.2). TORISEL не е проучван при пациенти на хемодиализа.

### Бъбречна недостатъчност

Наблюдавана е бъбречна недостатъчност (включително с фатален изход) при пациенти, получаващи TORISEL за напреднал бъбречноклетъчен карцином и/или със съществуваща бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8).

### Чернодробно увреждане

Темсиролимус се очиства главно през черния дроб. Понастоящем липсват данни по отношение на влиянието на чернодробната дисфункция и/или чернодробни метастази върху изхвърлянето на темсиролимус. Не се препоръчва употребата на темсиролимус 25 mg i.v. при пациенти с тежко (общ билирубин  $>3$  пъти ГГН и която и да е AST над ГГН) чернодробно увреждане. Не се препоръчва употребата на темсиролимус в дози  $>25$  mg i.v. при пациенти, които имат умерено (общ билирубин  $>1,5$ -3 пъти над горната граница на нормата [ГГН] и която и да е AST  $>$  ГГН) или тежко (общ билирубин  $>3$  пъти ГГН и която и да е AST  $\gg$  ГГН) чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

### Вътремозъчен кръвоизлив

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

### Тромбоцитопения и неутропения

Степени 3 и 4 тромбоцитопения и/или неутропения са наблюдавани при клиничното проучване на МКЛ (вж. точка 4.8). Пациенти на темсиролимус, които развият тромбоцитопения, може да са изложени на повишен риск от кървене, включително епистаксис (вж. точка 4.8). Пациенти на темсиролимус с неутропения на изходното ниво може да са изложени на риск от развитие на фебрилна неутропения.

### Инфекции

Пациентите могат да бъдат имunosупресирани и трябва да се наблюдават внимателно за поява на инфекции, включително опортюнистични инфекции. Сред пациентите, получаващи 175 mg/седмично за лечение на МКЛ, инфекциите (включително инфекции от степен 3 и 4) са значително увеличени в сравнение с по-ниските дози и с конвенционалната химиотерапия.

### Катаракти

Катаракти се наблюдават при някои пациенти, които са получавали комбинация от темсиролимус и интерферон- $\alpha$ .

### Реакции на свръхчувствителност/реакции, свързани с инфузията

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

Ако пациент развие реакция на свръхчувствителност по време на инфузията на TORISEL, независимо от премедикацията, инфузията трябва да се спре и пациентът трябва да се наблюдава за поне 30 до 60 минути (в зависимост от тежестта на реакцията). По преценка на лекаря лечението може да се продължи след прилагане на  $H_1$ -рецепторен антагонист (дифенилхидрамин или подобен антихистамин) и  $H_2$ -рецепторен антагонист (фамотидин 20 mg интравенозно или ранитидин 50 mg интравенозно) приблизително 30 минути преди възобновяване на инфузията на TORISEL. Може да се обсъди прилагане на кортикостероиди; ефективността на лечението с кортикостероиди обаче при тези условия не е установена. След това инфузията може да се продължи с по-ниска скорост (до 60 минути) и трябва да се завърши в рамките на шест часа от момента, когато TORISEL за пръв път се добави към инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Тъй като се препоръчва  $H_1$  антихистаминовото средство да се прилага преди започване на интравенозната инфузия на темсиролимус, темсиролимус трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с известна свръхчувствителност към антихистаминовото средство или при пациенти, които не могат да получават антихистаминово средство по други медицински причини.

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

### Хипергликемия/глюкозна непоносимост/захарен диабет

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

### Интерстициална белодробна болест

Има случаи на неспецифичен интерстициален пневмонит, включително редки фатални случаи, настъпващи при пациенти, които получават интравенозен TORISEL веднъж седмично. Някои пациенти са били асимптомни, като пневмонит е открит чрез компютърен томографски скенер или рентгенография на гръдния кош. Други са проявили симптоми като диспнея, кашлица и повишена температура. При някои пациенти се налага спиране на TORISEL или лечение с кортикостероиди и/или антибиотици, докато други продължават лечението без допълнителна интервенция. Пациентите трябва да се проследяват за клинични респираторни симптоми.

### Хиперлипемия

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

### Усложнения на зарастването на рани

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

### Едновременна употреба на темсиролимул и сунитиниб

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

### Едновременна употреба на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE инхибитори)

При някои пациенти, получавали едновременно темсиролимул и ACE инхибитори, се наблюдават реакции от типа на ангионевротичен оток (включително забавени реакции, проявяващи се два месеца след започване на лечението) (вж. точка 4.5).

### Средства, индуциращи CYP3A метаболизма

Средства като карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин и жълт кантарион са силни индуктори на CYP3A4/5 и могат да понижат комбинираната експозиция на активните съединения, темсиролимул и неговия метаболит сиролимул. Затова при пациенти с бъбречноклетъчен карцином продължително приложение повече от 5-7 дни на средства, които имат потенциал да индуцират CYP3A4/5, трябва да се избягва. При пациенти с мантелноклетъчен лимфом се препоръчва едновременното приложение на индуктори на CYP3A4/5 да се избягва поради по-високата доза темсиролимул (вж. точка 4.5).

### Средства, инхибиращи CYP3A метаболизма

Средства като протеазни инхибитори (нелфинавир, ритонавир), противогъбични (напр. итраконазол, кетоконазол, вориконазол) и нефазодон са силни инхибитори на CYP3A4 и могат да повишат концентрацията на двете активни съединения темсиролимул и неговия метаболит сиролимул в кръвта. Затова едновременното лечение със средства, които имат силен

потенциал да инхибират CYP3A4, трябва да се избягва. Едновременното лечение с умерени инхибитори на CYP3A4 (напр. апрепитант, еритромицин, флуконазол, верапамил, сок от грейпфрут) трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, получаващи 25 mg, и трябва да се избягва при пациенти, получаващи дози темсиrolимус по-високи от 25 mg (вж. точка 4.5). Трябва да се обмисли алтернативно лечение със средства, които нямат потенциал за инхибиране на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

#### Ваксинации

Имуносупресорите могат да повлияят на отговора към ваксината. По време на лечението с TORISEL ваксинацията може да бъде по-малко ефективна. По време на лечението с TORISEL употребата на живи ваксини трябва да се избягва. Примери за живи ваксини са ваксини срещу морбили, заушка, рубеола, перорална полиомиелитна ваксина, БЦЖ, ваксина срещу жълта треска, варицела и TY21a ваксина срещу тифоидна треска.

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт (концентрат-смес на разтворителя) съдържа 35 об. % етанол (алкохол); т.е. до 693,5 mg на доза, което е еквивалентно на 17,6 ml бира, 7,3 ml вино на доза.

Вредно за хора, страдащи от алкохолизъм.

Трябва да се има предвид при бременни или кърмещи жени, деца и високорискови групи като пациенти с чернодробно заболяване или епилепсия.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

#### Едновременна употреба на инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE)

Ангioneвротични реакции от вида на едем (включително забавени реакции, проявяващи се два месеца след започване на лечението) се наблюдават при някои пациенти, получавали едновременно темсиrolимус и ACE инхибитори (вж. точка 4.4).

#### Средства, индуциращи CYP3A метаболизма

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

#### Средства, инхибиращи CYP3A метаболизма

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

кръвните концентрации на сиролимус. Едновременното лечение с TORISEL и тези средства трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

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

#### Взаимодействие с лекарствени продукти, метаболизиращи от CYP2D6

При 23 здрави лица концентрацията на дезипрамин, който е субстрат на CYP2D6, не е била повлияна, когато е приложен едновременно с 25 mg темсиролимус. Не се очаква клинично значим ефект, когато TORISEL се прилага едновременно със средства, които се метаболизират от CYP2D6 при пациенти с бъбречноклетъчен карцином. При пациенти с мантилоклетъчен лимфом ефектът на доза от 175 или 75 mg темсиролимус върху CYP2D6 или 3A4 субстрати не е проучен.

#### Взаимодействия с лекарства, които са субстрати на Р-гликопротеин

В едно проучване *in vitro* темсиролимус инхибира транспортирането на субстрати на Р-гликопротеин с IC<sub>50</sub> стойност на 2 µM. Клиничната значимост на тази констатация не е известна..

#### Амфифилни средства

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

## **4.6 Бременност и кърмене**

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

Потенциалният риск при хора не е известен. TORISEL не трябва да се използва по време на бременност, освен ако рискът за плода оправдава очакваната полза за майката.

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

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

Не е известно дали темсиролимус се екскретира в кърмата. Екскрецията на темсиролимус в млякото при животни не е проучвана. Сиролимус обаче, който е главният метаболит на темсиролимус, се екскретира в млякото на лактиращи плъхове. Поради възможността за

нежелани реакции към темсиролимуc при кърмачета, кърменето трябва да се спре по време на терапията.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Поради различните одобрени дозировки за БКК и МКЛ и дозовата зависимост на честотата и тежестта на нежеланите реакции, нежеланите лекарствени реакции са дадени поотделно.

##### Бъбречноклетъчен карцином

Общо 626 пациенти са определени произволно в едно фаза 3, рандомизирано, открито проучване с три рамена само на интерферон алфа (IFN- $\alpha$ ), само на TORISEL, и на TORISEL и IFN- $\alpha$ . Общо 616 пациенти са получили лечение: 200 пациенти са получавали IFN- $\alpha$  веднъж седмично; 208 са получавали TORISEL 25 mg веднъж седмично; а 208 пациенти са получавали комбинация от IFN- $\alpha$  и TORISEL веднъж седмично. Въз основа на резултатите от фаза 3 проучването е възможно при пациентите в старческа възраст да има по-голяма вероятност за получаване на определени нежелани реакции, включително фащиален оток и пневмония.

Най-сериозните реакции, наблюдавани при TORISEL, са реакции на свръхчувствителност/реакции, свързани с инфузията (включително някои животозастрашаващи и редки реакции с фатален изход), хипергликемия/глюкозна непоносимост, инфекции, интерстициална белодробна болест (пневмонит), хиперлипемия, вътремозъчен кръвоизлив, бъбречна недостатъчност, перфорация на дебелото черво и усложнения при заздравяването на раните.

Най-често срещаните ( $\geq 30\%$ ) нежелани реакции (от всички степени), наблюдавани с TORISEL, включват анемия, гадене, обрив (включително обрив, сърбящ обрив, макулопапулозен обрив, пустулозен обрив), анорексия, едема (в т.ч. фащиална едема и периферна едема) и астения.

Наблюдават се катаракти при някои пациенти, които са получавали комбинация от темсиролимуc и интерферон- $\alpha$ .

Вижте точка 4.4 за допълнителна информация относно сериозни нежелани реакции, включително съответните действия, които да се предприемат при възникване на конкретни реакции.

Следният списък съдържа нежеланите реакции, наблюдавани при клинично проучване на БКК 1. Изброени са само реакции, за които най-малко има основателно подозрение за причинно-следствена връзка с интравенозното лечение с TORISEL.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нежеланите реакции са изброени съгласно следните категории:

Много чести:  $\geq 1/10$

Чести:  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$

Нечести:  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$

<b>Нежелани реакции при клинично проучване на БКК 1</b>				
<b>Системо-органични класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелани реакции</b>	<b>Всички степени n (%)</b>	<b>Степени 3 и 4 n (%)</b>
<b>Инфекции и инфестации</b>	Много чести	Бактериални и вирусни инфекции (включително инфекция, целулит, херпес зостер, херпес симплекс, бронхит, синусит, абсцес)*	42 (20)	6 (3)
	Много чести	Инфекции на пикочните пътища (включително дизурия, хематурия, цистит, често уриниране, инфекция на пикочните пътища)*	31 (15)	4 (2)
	Много чести	Фарингит	25 (12)	0 (0)
	Много чести	Ринит	20 (10)	0 (0)
	Чести	Пневмония	17 (8)	5 (2)
	Чести	Инфекция на горните дихателни пътища	14 (7)	0 (0)
	Чести	Фоликулит	4 (2)	0 (0)
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	Много чести	Тромбоцитопения	28 (14)	3 (1)
	Много чести	Анемия	94 (45)	41 (20)
	Чести	Неутропения	15 (7)	6 (3)
	Чести	Левкопения	13 (6)	1 (1)
	Чести	Лимфопения	11 (5)	9 (4)
<b>Нарушения на имунната система</b>	Чести	Алергични реакции/реакции на свръхчувствителност	18 (9)	0 (0)
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	Много чести	Хипокалемия	20 (10)	7 (3)
	Много чести	Анорексия	66 (32)	6 (3)
	Много чести	Хипергликемия/захарен диабет**	53 (26)	22 (11)
	Много чести	Хиперхолестеролемия	51 (24)	1 (1)
	Много чести	Хиперлипемия	57 (27)	8 (4)
	Чести	Хипофосфатемия	17 (8)	11 (5)
<b>Психични нарушения</b>	Много чести	Безсъние	24 (12)	1 (1)
	Чести	Тревожност	16 (8)	0 (0)
	Чести	Депресия	9 (4)	0 (0)
<b>Нарушения на нервната система</b>	Много чести	Дизгеузия	31 (15)	0 (0)
	Чести	Сомнолентност	14 (7)	3 (1)
	Чести	Парестезия	13 (6)	1 (1)
	Чести	Замайване	19 (9)	1 (1)
	Чести	Агеузия	11 (5)	0 (0)
	Нечести	Вътремозъчен кръвоизлив	1 (1)	1 (1)
<b>Нарушения на очите</b>	Чести	Конюнктивит (включително конюнктивит, нарушения на слъзоотделянето)*	15 (7)	1 (1)
<b>Сърдечни нарушения</b>	Нечести	Перикарден излив (включително хемодинамично значими перикардни изливи, изискващи интервенция)	2 (1)	1 (1)
<b>Съдови нарушения</b>	Чести	Венозна тромбоемболия (включително тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия, тромбоза)*	6 (3)	3 (1)
	Чести	Хипертония	14 (7)	3 (1)

<b>Нежелани реакции при клинично проучване на БКК 1</b>				
<b>Системо-органни класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелани реакции</b>	<b>Всички степени n (%)</b>	<b>Степени 3 и 4 n (%)</b>
	Чести	Тромбофлебит	2 (1)	0 (0)
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	Много чести	Диспнея	58 (28)	18 (9)
	Много чести	Елиптаксис	25 (12)	0 (0)
	Много чести	Кашлица	54 (26)	2 (1)
	Чести	Пневмонит [включително фатален пневмонит] (вж. точка 4.4)	4 (2)	1 (1)
	Чести	Плеврален излив	8 (4)	5 (2)
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Много чести	Коремна болка	44 (21)	9 (4)
	Много чести	Повръщане	40 (19)	4 (2)
	Много чести	Стоматит*	42 (20)	3 (1)
	Много чести	Диария	57 (27)	3 (1)
	Много чести	Гадене	77 (37)	5 (2)
	Чести	Коремна дистензия	9 (4)	1 (1)
	Чести	Болка в устата	5 (2)	0 (0)
	Чести	Гингивит	5 (2)	0 (0)
	Чести	Афтозен стоматит	8 (4)	1 (0)
	Нечести	Перфорация на дебелото черво	1(0,5)	1(0,5)
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	Много чести	Обрив (включително обрив, сърбящ обрив, макулопапулозен обрив, пустулозен обрив)*	88 (42)	10 (5)
	Много чести	Сърбеж	40 (19)	1 (1)
	Много чести	Акне	21 (10)	0 (0)
	Много чести	Нарушение на ноктите	28 (14)	0 (0)
	Много чести	Суха кожа	22 (11)	1 (1)
	Чести	Ексфолиативен дерматит	16 (8)	0 (0)
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	Много чести	Болки в гърба	41 (20)	6 (3)
	Много чести	Артралгия	37 (18)	2 (1)
	Чести	Миалгия (включително миалгия, крампи на краката)*	17 (8)	1 (1)
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	Чести	Бъбречна недостатъчност [включително с фатален изход] (вж. точка 4.4)	4 (2)	2 (1)
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Много чести	Оток (включително оток, фациален оток, периферен оток)*	72 (35)	7 (3)
	Много чести	Астения	106 (51)	23 (11)
	Много чести	Болка	59 (28)	11 (5)
	Много чести	Пирексия	51 (24)	1 (1)
	Много чести	Мукозит	39 (19)	2 (1)
	Много чести	Гръдна болка	34 (16)	2 (1)
	Чести	Студени тръпки	17 (8)	1 (1)
	Чести	Нарушаване на заздравяването на раните	3 (1)	0 (0)
<b>Изследвания</b>	Много чести	Повишаване на креатинина в кръвта	30 (14)	6 (3)
	Чести	Повишена аспаргатаминотрансфераза	17 (8)	3 (1)

Нежелани реакции при клинично проучване на БКК 1				
Системо-органични класове	Честота	Нежелани реакции	Всички степени n (%)	Степени 3 и 4 n (%)
	Чести	Повишена аланинаминотрансфераза	12 (6)	1 (1)

\*Общите резултати за системите на организма не са непременно сума от отделните нежелани събития, тъй като един пациент може да съобщи за две или повече различни нежелани събития в една и съща система на организма.

\*\* Пациентите трябва да бъдат посъветвани, че лечението с TORISEL може да се асоциира с увеличение на нивата на кръвната глюкоза при диабетни и недиабетни пациенти.

#### Мантелноклетъчен лимфом

Общо 54 пациенти са лекувани със 175/75 mg TORISEL в клинично проучване на МКЛ, фаза 3, с три рамена, рандомизирано, открито проучване на TORISEL, сравняващо 2 различни схеми на прилагане на темсиролимус, с избрано от изследователя лечение при пациенти с рецидивирал и/или рефракторен мантелноклетъчен лимфом. Въз основа на резултатите от фаза 3 проучването при пациентите в старческа възраст ( $\geq 65$  години) има по-голяма вероятност от получаване на някои нежелани реакции, включително плеврален излив, тревожност, депресия, безсъние, диспнея, левкопения, лимфопения, миалгия, артралгия, загуба на вкуса, замайване, инфекция на горните дихателни пътища, мукозит и ринит.

Най-сериозните реакции, наблюдавани при TORISEL, са тромбоцитопения, неутропения, инфекции, интерстициално белодробно заболяване (пневмонит), перфорация на дебелото черво, реакции на свръхчувствителност и хипергликемия/глюкозна непоносимост.

Най-честите ( $\geq 30\%$ ) нежелани реакции (всички степени), наблюдавани при TORISEL, включват тромбоцитопения, астения, анемия, диария, бактериални и вирусни инфекции\*, обрив\*, пирексия, анорексия, епистаксис, мукозит, едем\* и стоматит\*.

Възникването на нежелани реакции след дозата от 175 mg TORISEL/седмица за МКЛ, напр. степен 3 или 4 инфекции или тромбоцитопения, се свързва с по-висока честота от наблюдаваната при 75 mg TORISEL/седмица или конвенционалната химиотерапия.

\*Вижте таблицата по-долу за допълнителните термини, включени с тези нежелани реакции.

Вижте точка 4.4 за допълнителна информация относно сериозни нежелани реакции, включително подходящите действия, които да се предприемат, ако възникнат специфични реакции.

Следващият списък съдържа нежелани реакции, наблюдавани при клиничното проучване на МКЛ. Включени са само събития, за които съществува най-малко логично предположение за причинно-следствена връзка с интравенозното лечение с TORISEL.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нежеланите реакции са изброени съгласно следните категории:

Много чести:  $\geq 1/10$

Чести:  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$

<b>Нежелани реакции при клиничното проучване на МКЛ</b>				
<b>Системо-органични класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелани реакции</b>	<b>Всички степени n (%)</b>	<b>Степен 3 и 4 n (%)</b>
<b>Инфекции и инфестации</b>	Много чести	Бактериални и вирусни инфекции (включително инфекция, целулит, бронхит, синусит, херпес зостер, херпес симплекс)*	23 (43)	8 (15)
	Много чести	Пневмония (включително интерстициална пневмония)**	8 (15)	6 (11)
	Много чести	Инфекция на пикочните пътища (включително дизурия, често уриниране, инфекция на пикочните пътища, неотложно уриниране)*	8 (15)	0 (0)
	Много чести	Фарингит	4 (7)	0 (0)
	Много чести	Инфекция на горните дихателни пътища	8 (15)	0 (0)
	Чести	Сепсис (включително сепсис, септичен шок)*	3 (6)	3 (6)
	Чести	Ринит	5 (9)	0 (0)
	Чести	Фоликулит	1 (2)	0 (0)
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	Много чести	Тромбоцитопения**	39 (72)	32 (59)
	Много чести	Анемия	28 (52)	11 (20)
	Много чести	Неутропения**	13 (24)	8 (15)
	Много чести	Левкопения	8 (15)	4 (7)
	Много чести	Лимфопения	6 (11)	4 (7)
<b>Нарушения на имунната система</b>	Чести	Алергични реакции/реакции на свръхчувствителност	1 (2)	0 (0)
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	Много чести	Хипокалемия	10 (19)	4 (7)
	Много чести	Анорексия	20 (37)	1 (2)
	Много чести	Хипергликемия***	6 (11)	6 (11)
	Много чести	Хиперхолестеролемия	7 (13)	0 (0)
	Чести	Дехидратация	3 (6)	2 (4)
	Чести	Хипофосфатемия	3 (6)	0 (0)
	Чести	Хиперлипемия	5 (9)	1 (2)
	Чести	Хипокалцемия	5 (9)	1 (2)
<b>Психични нарушения</b>	Много чести	Безсъние	11 (20)	0 (0)
	Много чести	Тревожност	8 (15)	0 (0)
	Чести	Депресия	5 (9)	0 (0)
<b>Нарушения на нервната система</b>	Много чести	Дисгеузия	8 (15)	0 (0)
	Чести	Парестезия	4 (7)	0 (0)
	Чести	Замайване	3 (6)	0 (0)
	Чести	Агеузия	5 (9)	0 (0)
<b>Нарушения на очите</b>	Чести	Конюнктивит	4 (7)	0 (0)
	Чести	Очен кръвоизлив	2 (4)	0 (0)
<b>Съдови нарушения</b>	Чести	Тромбоза (включително тромбоза на дълбоките вени, тромбоза)*	3 (6)	1 (2)
	Чести	Хипертония	2 (4)	0 (0)
<b>Респираторни, гръдни и</b>	Много чести	Диспнея	10 (19)	4 (7)
	Много чести	Епистаксис	19 (35)	0 (0)

<b>Нежелани реакции при клиничното проучване на МКЛ</b>					
<b>Системо-органни класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелани реакции</b>	<b>Всички степени n (%)</b>	<b>Степен 3 и 4 n (%)</b>	
<b>медиастинални нарушения</b>	Много чести	Кашлица	14 (26)	0 (0)	
	Чести	Пневмонит****	2 (4)	0 (0)	
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Много чести	Коремна болка	11 (20)	1 (2)	
	Много чести	Повръщане	9 (17)	0 (0)	
	Много чести	Стоматит (включително афтозен стоматит, афти в устата, стоматит, глосит, болка в устата)*	16 (30)	1 (2)	
	Много чести	Диария	24 (44)	4 (7)	
	Много чести	Гадене	14 (26)	0 (0)	
	Чести	Перфорация на дебелото черво	1 (2)	1 (2)	
	Чести	Стомашно-чревен кръвоизлив (включително стомашно-чревен кръвоизлив, ректален кръвоизлив)*	6 (11)	2 (4)	
	Чести	Гингивит	2 (4)	0 (0)	
	Чести	Гастрит	3 (6)	1 (2)	
	Чести	Дисфагия	4 (7)	0 (0)	
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	Много чести	Обрив (включително обрив, обрив със сърбеж, макулопапуларен обрив, пустулозен обрив, екзема)*	22 (41)	4 (7)	
	Много чести	Пруритус	14 (26)	2 (4)	
	Много чести	Нарушение на ноктите	8 (15)	0 (0)	
	Много чести	Суха кожа	7 (13)	0 (0)	
	Чести	Акне	4 (7)	0 (0)	
	Чести	Монилиаза (включително монилиаза, орална монилиаза)*	2 (4)	0 (0)	
	Чести	Микотичен дерматит	1 (2)	0 (0)	
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	Чести	Екхимоза	4 (7)	0 (0)	
	Много чести	Болка в гърба	7 (13)	0 (0)	
	Много чести	Артралгия	11 (20)	1 (2)	
	Много чести	Миалгия (включително мускулни крампи, крампи на краката, миалгия)*	9 (17)	0 (0)	
	<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Много чести	Едем (включително едем, фациален едем, периферен едем, едем на скротума, генитален едем, генерализиран едем)*	19 (35)	1 (2)
		Много чести	Астения	34 (63)	7 (13)
		Много чести	Болка	15 (28)	1 (2)
Много чести		Пирексия	21 (39)	3 (6)	
Много чести		Мукозит	19 (35)	3 (6)	
Много чести		Студени тръпки	14 (26)	1 (2)	
<b>Изследвания</b>	Чести	Гръдна болка	4 (7)	0 (0)	
	Чести	Повишаване на креатинина в кръвта	4 (7)	0 (0)	
	Чести	Повишена аспаратаминотрансфераза	2 (4)	1 (2)	
	Чести	Повишена аланинаминотрансфераза	1 (2)	1 (2)	

\* Общите резултати за системите на организма не са непременно сума от отделните нежелани събития, тъй като един пациент може да съобщи за две или повече различни нежелани събития в една и съща система на организма.

\*\*Степени 3 и 4 (тромбоцитопения) се дефинират съответно като 50 000-25 000 тромбоцити/mm<sup>3</sup> и <25 000 тромбоцити/mm<sup>3</sup>. Степени 3 и 4 (неутропения) се дефинират съответно като 1 000-500 неутрофили/mm<sup>3</sup> и <500 неутрофили/mm<sup>3</sup>.

\*\*\*Пациентите трябва да бъдат уведомени, че лечението с TORISEL може да бъде свързано с повишение на нивата на кръвната глюкоза при диабетни и недиабетни пациенти.

\*\*\*\*Съобщава се за един случай на пневмонит с фатален изход при пациент с мантелноклетъчен лимфом, получаващ 175/25 mg/седмица, който не е включен в тази таблица.

Сериозните нежелани реакции, наблюдавани при клиничните проучвания на темсиролимус за напреднал бъбречноклетъчен карцином, но не и при клиничните проучвания на темсиролимус за мантелноклетъчен лимфом, включват: анафилаксия, нарушено заздравяване на раните, бъбречна недостатъчност с фатален изход и белодробна емболия.

#### Нежелани реакции, за които честотата е неопределена

Реакции от типа на ангионевротичен оток при някои пациенти, получавали едновременно темсиролимус и АСЕ-инхибитори.

### **4.9 Предозиране**

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

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Протеинкиназни инхибитори; АТС код: L01X E09

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

Освен регулацията на протеините на клетъчния цикъл, mTOR може да регулира транслацията на индуцируемите от хипоксия фактори HIF-1 и HIF-2 алфа. Тези транскрипционни фактори регулират способността на туморите да се приспособяват към хипоксична микросреда и да образуват ангиогенния фактор съдово-ендотелен растежен фактор (VEGF). Противотуморният ефект на темсиролимус следователно може също отчасти да се дължи на способността му да

потиска нивата на HIF и VEGF в тумора или туморната микросреда, като така нарушава развитието на кръвоносните съдове.

### Клинична ефикасност

#### *Бъбречноклетъчен карцином*

Безопасността и ефикасността на TORISEL при лечението на напреднал бъбречноклетъчен карцином (БКК) са проучени при следните две рандомизирани клинични проучвания:

#### Клинично проучване на БКК 1

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

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

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

**Обобщение на резултатите за ефикасност при клинично проучване на БКК 1 с TORISEL**

Параметър	TORISEL n = 209	IFN- $\alpha$ n = 207	P-стойност <sup>a</sup>	Коефициент на риска (95% ДИ) <sup>b</sup>
<b>Предварително определен междинен анализ</b>				
Медиана на общата преживяемост Месеци (95% ДИ)	10,9 (8,6, 12,7)	7,3 (6,1, 8,8)	0,0078	0,73 (0,58, 0,92)
<b>Окончателен анализ</b>				
Медиана на общата преживяемост Месеци (95% ДИ)	10,9 (8,6, 12,7)	7,3 (6,1, 8,8)	0,0252	0,78 (0,63, 0,97)
Медиана на преживяемостта без прогресия по независима оценка Месеци (95% ДИ)	5,6 (3,9, 7,2)	3,2 (2,2, 4,0)	0,0042	0,74 (0,60, 0,91)
Медиана на оценката на преживяемостта без прогресия по оценка на изследователя Месеци (95% ДИ)	3,8 (3,6, 5,2)	1,9 (1,9, 2,2)	0,0028	0,74 (0,60, 0, 90)
Степен на общо повлияване по независима оценка % (95% ДИ)	9,1 (5,2, 13,0)	5,3 (2,3, 8,4)	0,1361 <sup>c</sup>	NA

ДИ = доверителен интервал; NA = неприложимо.

<sup>a</sup>. Въз основа на логаритмично трансформиран ренков тест, стратифициран по предхождаща нефректомия и регион.

<sup>b</sup>. Въз основа на модел на Cox за пропорционален риск, стратифициран по предхождаща нефректомия и регион.

<sup>c</sup>. Въз основа на тест на Cochran-Mantel-Haenszel, стратифициран по предхождаща нефректомия и регион.

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

Клинично проучване на БКК 2

Клинично проучване на БКК 2 е рандомизирано, двойно-сляпо, многоцентрово проучване с амбулаторни пациенти за оценка на ефикасността, безопасността и фармакокинетиката на три дози TORISEL, прилагани на лекувани преди това пациенти с напреднал бъбречноклетъчен карцином. Първичната крайна точка за ефикасност е СОО, но ОП също е оценена. Сто и

единадесет (111) пациенти са случайно разпределени в отношение 1:1:1 да получават 25 mg, 75 mg или 250 mg темсирилимус интравенозно веднъж седмично. При рамото на 25 mg (n = 36) всички пациенти са имали метастатична болест; 4 (11%) не са имали предхождаща химио- или имунотерапия; 17 (47%) са имали един вид предхождащо лечение и 15 (42%) са имали 2 или повече вида предхождащо лечение за бъбречноклетъчен карцином. Двадесет и седем (27, 75%) са претърпели нефректомия. Двадесет и четири (24, 67%) са имали статус (PS) по скалата на Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) = 1, а 12 (33%) са имали ECOG PS = 0.

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

### Мантелноклетъчен лимфом

Безопасността и ефикасността на интравенозен (i.v.) темсирилимус за лечението на рецидивирал и/или рефракторен мантелноклетъчен лимфом са проучени в следното фаза 3 клинично проучване.

### Клинично проучване на МКЛ

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

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

Темсирилимус се свързва също със статистически значими предимства пред избора на изследователя по отношение на вторичната крайна точка степен на общо повлияване (СОП). Оценките на ПБП и СОП се основават на заслепен независим радиологичен анализ на повлияването на тумора с използване на критериите International Workshop Criteria.

**Обобщение на резултатите за ефикасност от клиничното проучване на TORISEL за МКЛ**

Параметър	Темсиролимус концентрат за инжекция 175/75 mg n = 54	Избор на изследователя n = 54	P-стойност	Коефициент на риска (97,5% ДИ) <sup>a</sup>
Медиана на преживяемост без прогресия <sup>b</sup> Месеци (97,5% ДИ)	4,8 (3,1, 8,1)	1,9 (1,6, 2,5)	0,0009 <sup>b</sup>	0,44 (0,25, 0,78)
Степен на обективно повлияване <sup>b</sup> % (95% ДИ)	22,2 (11,1, 33,3)	1,9 (0,0, 5,4)	0,0019 <sup>г</sup>	NA
Обща преживяемост Месеци (95% ДИ)	12,8 (8,6, 22,3)	10,3 (5,8, 15,8)	0,2970 <sup>b</sup>	0,78 (0,49, 1,24)
Преживяемост от една година % (97,5% ДИ)	0,47 (0,31, 0,61)	0,46 (0,30, 0,60)		

<sup>a</sup> В сравнение с INV CHOICE въз основа на пропорционалния модел на риска на Cox.

<sup>b</sup> Оценката на болестта се основава на радиографски преглед от независими радиолози и преглед на клиничните данни от независими онколози.

<sup>в</sup> В сравнение с INV CHOICE въз основа на логаритмично трансформиран ренков тест.

<sup>г</sup> В сравнение само с INV CHOICE въз основа на точния тест на Fisher.

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; NA = неприложимо.

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

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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

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

### Разпределение

Темсиролимус показва полиекспоненциално спадане на концентрацията в цяла кръв, а разпределението може да се обясни с преференциалното свързване с FKBP-12 в кръвните клетки. Средната (стандартно отклонение, CO) дисоциационна константа ( $K_d$ ) на свързване е 5,1

(3,0) ng/ml, отразяваща концентрацията, при която 50% от свързващите места в кръвните клетки са заети. Разпределението на темсиролимус е дозозависимо със средно (10-ти, 90-ти перцентил) максимално специфично свързване в кръвните клетки 1,4 mg (0,47 до 2,5 mg). След еднократна интравенозна доза от 25 mg темсиролимус средният стационарен обем на разпределение в цяла кръв при пациенти с рак е 172 литра.

### Метаболизъм

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

### Елиминиране

След еднократна интравенозна доза от 25 mg темсиролимус средният  $\pm$ CO системен клирънс на темсиролимус от цяла кръв е  $11,4 \pm 2,4$  l/час. Средният полуживот на темсиролимус и сиролимус са съответно 17,7 часа и 73,3 часа. След прилагане на [ $^{14}$ C] темсиролимус екскрецията е била основно с фецеса (78%), като на бъбречното елиминиране на активното вещество и метаболитите се падат 4,6% от приложената доза. Прогнозираните по модел стойности за клирънса от плазма след прилагане на доза от 175 mg за 3 седмици и впоследствие на 75 mg за 3 седмици показват най-ниски концентрации на метаболитите на темсиролимус и сиролимус от съответно приблизително 1,2 ng/ml и 10,7 ng/ml.

Установено е, че темсиролимус и сиролимус са субстрати на P-gp *in vitro*. Възможните ефекти от инхибирането на P-gp върху елиминирането на темсиролимус и сиролимус *in vivo* не са изследвани.

### Специални популации

#### *Чернодробно увреждане*

Фармакокинетиката на темсиролимус и сиролимус не е изследвана при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### *Пол, тегло, раса, възраст*

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

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

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

#### *Педиатрична популация*

Фармакокинетиката на темсиролимус и сиролимус не е изследвана при деца.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

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

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

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

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

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Концентрат:

Безводен етанол  
 $\alpha$ -токоферол рацемат (E 307)  
Пропиленгликол  
Безводна лимонена киселина (E 330)

#### Разредител:

Полисорбат 80 (E-433)  
Макрогол 400

Безводен етанол

## 6.2 Несъвместимости

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

TORISEL 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се прибавя директно към водни инфузионни разтвори. Директното прибавяне на TORISEL 25 mg/ml концентрат към водни разтвори ще доведе до преципитиране на лекарствения продукт.

Винаги разреждайте TORISEL 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор с осигурения разредител преди прибавянето му към инфузионни разтвори. TORISEL може да се прилага само в инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) след първоначалното разреждане на TORISEL 25 mg/ml концентрат с 1,8 ml изтеглен разредител.

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

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

## 6.3 Срок на годност

2 години

След първото разреждане на TORISEL 25 mg/ml концентрата с 1,8 ml изтеглен разредител: до 24 часа, когато се съхранява под 25°C и се предпазва от светлина.

След допълнително разреждане на сместа концентрат-разредител с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%): 6 часа, когато се съхранява под 25°C и се предпазва от светлина.

## 6.4 Специални условия на съхранение

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

Да не се замразява.

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

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

## 6.5 Данни за опаковката

TORISEL 25 mg/ml концентрат:

Прозрачен стъклен флакон (стъкло тип 1) със запушалка от бутилова гума и алуминиева обкатка с пластмасова отчупваща се капачка.

Разредител:

Прозрачен стъклен флакон (стъкло тип 1) със запушалка от бутилова гума и алуминиева обкатка с пластмасова отчупваща се капачка.

Размер на опаковката: 1 флакон с 1,2 ml TORISEL 25 mg/ml концентрат и 1 флакон с 2,2 ml разредител.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

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

Когато се разреди, TORISEL съдържа полисорбат 80, за който е известно, че повишава екстракцията на ди-(2-етилхексил)фталат (DEHP) от поливинилхлорид (PVC).

Следователно саковете и медицинските изделия от PVC не трябва да се използват за приготвяне, съхранение и прилагане на инфузионни разтвори с TORISEL.

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

### Разреждане

**TORISEL 25 mg/ml концентрат трябва да се разтвори с осигурения разредител преди прилагане в инфузия с натриев хлорид.**

Бележка: За мантелноклетъчен лимфом ще са необходими няколко флакона за всяка доза над 25 mg. Всеки флакон TORISEL трябва да се разреди в съответствие с дадените по-долу указания. Нужното количество смес от концентрат-разредител от всеки флакон трябва да се смеси в една спринцовка за бързо инжектиране в 250 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) (вж. точка 4.2).

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

### СТЪПКА 1: РАЗРЕЖДАНЕ НА TORISEL 25 MG/ML КОНЦЕНТРАТ С ОСИГУРЕНИЯ РАЗРЕДИТЕЛ

- Изтеглете 1,8 ml от осигурения разредител.
- Инжектирайте тези 1,8 ml разредител във флакона с TORISEL 25 mg/ml концентрат, който съдържа 30 mg темсиролимус (1,2 ml концентрат).
- Смесете разтворителя и концентрата добре чрез обръщане на флакона. Трябва да се осигури достатъчно време, за да се отделят въздушните мехурчета. Разтворът трябва да е бистър до леко опалесцентен, безцветен до жълт, практически без видими частици.

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

### СТЪПКА 2: ПРИЛОЖЕНИЕ НА СМЕСТА КОНЦЕНТРАТ-РАЗРЕДИТЕЛ В ИНФУЗИЯ С НАТРИЕВ ХЛОРИД

- Изтеглете необходимото количество от сместа концентрат-разредител (съдържащ темсиролимус 10 mg/ml) от флакона; т.е. 2,5 ml за доза темсиролимус от 25 mg.
- Инжектирайте изтегления обем бързо в 250 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за да се осигури правилно смесване.

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

Преди да се приложи, полученият разтвор трябва да се проверява визуално за частици и промяна в цвета винаги, когато разтворът и контейнерът позволяват. Сместа от TORISEL и инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) трябва да се предпазва от прекомерно излагане на изкуствена или естествена слънчева светлина.

### Прилагане

- Прилагането на крайния разреден разтвор трябва да се извърши до шест часа от времето на първото добавяне на TORISEL към инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).
- TORISEL се инфузира за период от 30 до 60 минути веднъж седмично. Предпочитаният метод за прилагане е използването на инфузионна помпа, за да се осигури точно количество от лекарствения продукт.
- Подходящите материали за прилагане трябва да се състоят от стъкло, полиолефин или полиетилен, за да се избегне прекомерната загуба на лекарствен продукт и да се понижи степента на екстракция на DEHP. Материалите за прилагане трябва да се състоят от система с подходящ филтър, която не съдържа DEHP и PVC. За прилагане се препоръчва вътрешен полиетерсулфонен филтър с размер на порите не повече от 5 микрона, за да се избегне възможността от инфузиране на частици по-големи от 5 микрона. Ако наборът за прилагане няма включен вътрешен филтър, в края на набора трябва да се добави филтър (т.е. краен филтър), преди сместа да стигне до вената на пациента. Могат да се използват различни крайни филтри с размер на порите на филтъра от 0,2 микрона до 5 микрона. Не се препоръчва използване и на вътрешен, и на краен филтър.
- След разреждане TORISEL съдържа полисорбат 80, за който е известно, че повишава степента на екстракция на DEHP от PVC. Това трябва да се има предвид при приготвянето и прилагането на TORISEL след разтварянето. Важно е препоръките в точка 4.2 да се спазват стриктно.

### Изхвърляне

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

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Wyeth Europa Ltd  
Huntercombe Lane South  
Taplow, Maidenhead  
Berkshire SL6 0PH  
Великобритания

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/424/001

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

Дата на първо разрешаване: 19 ноември 2007

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН  
ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**A. ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Wyeth Lederle S.p.A.  
Via Franco Gorgone  
Zona Industriale  
95100 Catania  
Италия

**Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

*Система за лекарствена безопасност*

ПРУ трябва да осигури наличието на системата за лекарствена безопасност, описана във версия 2.0, представена в Модул 1.8.1. от Заявлението за разрешаване за употреба, която да функционира преди появата на продукта на пазара и докато той е на пазара.

*План за управление на риска*

ПРУ се задължава да проведе изпитванията и допълнителните дейности по отношение на лекарствената безопасност, описани подробно в Плана за лекарствена безопасност, в съответствие с версия 2.4 на Плана за управление на риска (ПУР), представен в Модул 1.8.2. от Заявлението за разрешаване за употреба както и във всички следващи актуализации на ПУР, съгласувани с Комитета за лекарствени продукти за хуманната медицина (CHMP).

В съответствие с указанията на Комитета за лекарствени продукти за хуманната медицина (CHMP) за Системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманната медицина, актуализираният ПУР трябва да бъде подаден едновременно със следващия Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това актуализиран ПУР трябва да бъде подаден:

- когато се получи нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за намаляване на риска
- в рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (по отношение на лекарствената безопасност или минимизирането на риска)
- при поискване от ЕМЕА

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

## **А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

TORISEL 25 mg/ml концентрат и разредител за инфузионен разтвор  
Темсиролимуc

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всеки флакон от 1,2 ml TORISEL 25 mg/ml концентрат съдържа 30 mg темсиролимуc.

След първото разреждане на TORISEL 25 mg/ml концентрат с 1,8 ml изтеглен разредител, концентрацията на темсиролимуc е 10 mg/ml.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Останалите съставки на концентрата са: безводен етанол,  $\alpha$ -токоферол рацемат (E 307), пропиленгликол, безводна лимонена киселина (E 330).

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

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат и разредител за инфузионен разтвор

Съдържание:

Един флакон 1,2 ml TORISEL концентрат за инфузионен разтвор.

Един флакон 2,2 ml разредител.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За интравенозно приложение след разреждане и прилагане в инфузия.

Концентратът от 1,2 ml трябва да бъде разреден с 1,8 ml изтеглен разредител преди прилагане на дозата в инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

**Преди употреба прочетете листовката и указанията за разреждане.**

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ,АКО Е НЕОБХОДИМО**

Съдържа етанол. Вижте листовката за повече информация.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

Прочетете листовката за срока на годност на разредения продукт.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

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

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

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Wyeth Europa Ltd.  
Huntercombe Lane South  
Taplow, Maidenhead  
Berkshire, SL6 0PH  
Великобритания

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/424/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

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

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ФЛАКОН С КОНЦЕНТРАТ**

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

TORISEL 25 mg/ml концентрат.

Темсиролимус  
интравенозно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**РАЗРЕДЕТЕ ПРЕДИ УПОТРЕБА.**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1,2 ml

**6. ДРУГО**

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

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ФЛАКОН С РАЗРЕДИТЕЛ**

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

Разредител за TORISEL  
интравенозно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

2,2 ml

**6. ДРУГО**

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

## **Б. ЛИСТОВКА**

## ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

### TORISEL 25 mg/ml концентрат и разредител за инфузионен разтвор темсиролимус (temsirolimus)

**Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да получавате това лекарство.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

#### **В тази листовка:**

1. Какво представлява TORISEL и за какво се използва
2. Преди да получите TORISEL
3. Как се прилага TORISEL
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате TORISEL
6. Допълнителна информация

#### **1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА TORISEL И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА**

Вашият лекар е предписал TORISEL, защото Вие имате някой от следните видове рак:

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

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

#### **2. ПРЕДИ ДА ПОЛУЧИТЕ TORISEL**

##### **Не използвайте TORISEL**

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към темсиролимус, към полисорбат 80 или към някоя от останалите съставки на TORISEL
- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към сиролимус (използван за предпазване на организма от отхвърляне на трансплантирани бъбреци), тъй като сиролимус се освобождава от темсиролимус в организма.
- Ако имате умерени или тежки чернодробни проблеми.

##### **Обърнете специално внимание при употребата на TORISEL**

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към антихистамини или не можете да приемате антихистамини поради други медицински причини.
- Ако имате висок холестерол, TORISEL може да повиши триглицеридите и/или холестерола. Това може да наложи лечение с антилипемични средства (лекарства, използвани за понижаване на холестерола в кръвта).
- Ако Ви предстои операция, ако сте имали наскоро голяма хирургична намеса, или ако все още имате незаздравяла рана след хирургичната намеса, трябва да кажете на Вашия лекар преди да получите това лекарство, тъй като TORISEL може да повиши риска от проблеми със заздравяването на раните.

- Ако планирате да претърпите ваксинация по време на лечението с TORISEL, ваксинацията може да е с по-малка ефективност. Употребата на определени ваксини трябва да се избягва по време на лечението с TORISEL.
- Ако имате анамнеза за бъбречна недостатъчност или бъбречни проблеми.
- Ако имате анамнеза за чернодробни проблеми.
- Ако сте дете или юноша под 18-годишна възраст, Вашият лекар ще прецени потенциалната полза за Вас във връзка с евентуалния риск.
- Ако сте над 65-годишна възраст, може да има по-голяма вероятност да получите някои нежелани реакции включително оток на лицето, диария, пневмония, тревожност, депресия, задух, намален брой на белите клетки в кръвта, мускулна болка, промяна във вкусовите възприятия, инфекция на горните дихателни пътища, течност около белите дробове, афти и възпаление в устата и/или храносмилателния тракт и хрема, замайване и инфекции.
- Ако имате тумори на главния или гръбначния мозък или ако приемате лекарства за предотвратяване на съсирването на кръвта (например варфарин), може да има по-голяма вероятност да получите кървене в мозъка.

### **TORISEL може също**

- да повиши нивата на глюкозата в кръвта и да влоши захарния диабет. Това може да доведе до необходимост от лечение с инсулин и/или перорално антидиабетно средство. Кажете на Вашия лекар, ако получите прекомерна жажда или повишена честота и количеството на уриниране.
- да отслаби имунната Ви система; затова може да сте изложени на риск от развитие на инфекция, докато получавате TORISEL.
- да причини задух, кашлица или повишена температура. Кажете на Вашия лекар, ако получите тези симптоми.
- повишен риск от церебрална хеморагия (кървене в мозъка).
- да причини катаракт, когато се приема с интерферон - $\alpha$  (лекарство, използвано за лечението на хепатит и рак).
- да причини тежки алергични реакции. Кажете на Вашия лекар, ако почувствате затруднение при дишане и/или отичане на лицето.
- да причини намаляване на броя на клетките, които спомагат кръвосъсирването, което може да увеличи риска от кървене.

### **Употреба на TORISEL с други лекарства**

Някои лекарства могат да взаимодействат с разграждането или обмяната на TORISEL. По-специално трябва да уведомите Вашия лекар, ако приемате някое от следните:

- протеазни инхибитори, използвани при лечението на ХИВ
- антибиотици (включително рифампин) или противогъбични лекарства (включително кетоконазол), използвани за лечение на инфекции
- нефазодон или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина, използвани за лечение на депресия
- антиепилептични лекарства, включително карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал
- рифабутин, използван за лечение на инфекции при хора с ХИВ и други заболявания
- билкови лекарства или природни лекове, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), използван за лечението на лека депресия
- Ангиотензин конвертирация ензим (ACE)-инхибитори, използвани за лечението на високо кръвно налягане или други сърдечносъдови проблеми (като еналаприл, рамиприл, лизиноприл), амфифилни лекарства, използвани за лечението на сърдечни аритмии (като амиодарон), или статини, използвани за лечение на висок холестерол.

### **Употреба на TORISEL с храна и течности**

- Сокът от грейпфрут може да увеличи концентрацията на TORISEL в кръвта и трябва да се избягва.

Моля информирайте Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

### **Бременност и кърмене**

TORISEL не е проучван при бременни жени и не трябва да се използва по време на бременност. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна или планирате да забременеете, преди да получите TORISEL.

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

Жените не трябва да кърмят по време на лечението с TORISEL, тъй като това лекарство може да повлияе растежа и развитието на бебето. Помолете Вашия лекар за съвет, преди да кърмите Вашето бебе, тъй като не е известно дали TORISEL преминава в кърмата.

### **Шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания върху способността за шофиране и работа с машини. Много честите нежелани реакции, обаче, включват чувство за повдигане (гадене и повръщане) и проблеми при заспиване или по време на сън. Препоръчва се да не шофирате непосредствено след лечение.

### **Важна информация за някои от съставките на TORISEL**

Това лекарство съдържа етанол (алкохол), еквивалентен на 17,6 ml бира, 7,3 ml вино на доза. Вредно за страдащите от алкохолизъм. Да се има предвид при бременни жени или кърмачки, деца и високорискови групи като например пациенти с бъбречно заболяване или епилепсия.

## **3. КАК СЕ ПРИЛАГА TORISEL**

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

**TORISEL 25 mg/ml концентрат трябва да се разрежда с 1,8 ml от изтегления разредител, преди прилагане в инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) (вижте указанията за разреждане в края на листовката).**

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

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

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

Лечението с TORISEL трябва да продължи, докато вече нямате полза от терапията или до появата на недопустими странични реакции.

#### **Ако Ви е приложена по-висока доза TORISEL или пропуснете доза**

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

Ако имате притеснения относно това или мислите, че може да сте пропуснали доза, кажете незабавно на Вашия лекар.

#### **4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ**

Както всички лекарства, TORISEL може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежеланите реакции може да са по-силно проявени при по-високата доза от 175 mg /седмица по време на началното лечение за мантелноклетъчен лимфом.

#### **Много чести сериозни нежелани реакции, наблюдавани при повече от 1 на 10 пациенти, лекувани с TORISEL са:**

- Понижен брой на белите кръвни клетки, което може да повиши Вашия риск от инфекция.
- Повишени нива на глюкоза в кръвта при диабетни и недиабетни пациенти.
- Повишени нива на холестерол и триглицериди в кръвта.
- Понижен брой на кръвни клетки, които спомагат кръвосъсирването, което може да увеличи риска от кръвене\*\*.

#### **Чести сериозни нежелани реакции, наблюдавани при повече от 1 на 100 пациенти, лекувани с TORISEL са:**

- Кръвни съсиреци във вените.
- Алергични реакции (на свръхчувствителност)/ реакции, свързани с инфузията (включително някои животозастрашаващи и редки реакции с фатален изход [редки означава по-малко от 1 на 1000 пациенти]). Вие трябва да уведомите Вашия лекар незабавно, ако получите симптоми на ангиоедем като отичане на лицето, езика или фаринкса и затруднено дишане.
- Чревна перфорация (мантелноклетъчен лимфом)\*.
- Възпаление на белите дробове.
- Бъбречна недостатъчност или проблеми с бъбреците.
- Проблеми със заздравяването на раните.
- Плеврален излив (течност около белите дробове).

#### **При пациенти, лекувани с TORISEL, са наблюдавани следните нежелани реакции и честота:**

#### **Много чести нежелани реакции, настъпващи при повече от 1 от 10 пациенти са:**

Общо чувство за слабост, студени тръпки\*\*, подуване поради задръжка на течности, болки (включително коремна, в гърба, гърдите и ставите), чувство за повдигане (гадене и повръщане), диария, повишена температура, възпалено гърло, афти и възпаление в устата и/или храносмилателния тракт, кашлица, инфекция на горните дихателни пътища\*\*, пневмония\*\*, кръвотечение от носа, хрема, обрив, сърбеж, нарушение на ноктите, акне, суха кожа, анорексия, задух, ниски нива на калий в кръвта (което може да причини мускулна слабост), нисък брой червени кръвни клетки, понижен брой на белите кръвни клетки\*\*, понижен брой на лимфоцитите\*\*, висока кръвна захар, висок холестерол и други липиди в кръвта, абсцес, инфекции, инфекции на пикочните пътища, нарушена бъбречна функция (включително

бъбречна недостатъчност), промяна във вкуса, проблеми със заспиването или съня, тревожност\*\*, мускулна болка\*\*.

**Чести нежелани реакции, настъпващи при по-малко от 1 от 10 пациенти, но повече от 1 на 100 пациенти, са:**

Зачервяване и подуване на венците, болка в устата (включително афти в устата), подуване на стомаха, високо кръвно налягане, зачервяване и подуване на тъканите около очите, включително нарушението сълзене на очите, загуба на вкуса, зачервяване и подуване на фоликулите в кожата, алергични реакции (реакции на свръхчувствителност), тежко лющене на кожата и проблеми със заздравяването след хирургична намеса, повишено кръвосъсирване (включително тромбоза на вените, емболия в белия дроб), възпаление на белия дроб, инфекция в кръвта, обезводняване, депресия, сънливост, изтръпване и мравучкане по кожата, замайване, чревна перфорация\*, кървене от стомаха или червата, възпаление на стомашната лигавица, трудност при преглъщане, кръвоизливи в очите или по кожата (образуване на синини), дрождена инфекция, гъбична инфекция на кожата и изследвания на кръвта, които показват промени в начина, по който работят черният дроб или бъбреците, ниски нива на фосфати в кръвта, ниски нива на калций в кръвта.

\* възниква като нечеста реакция при бъбречноклетъчен карцином

\*\* възниква като честа реакция при бъбречноклетъчен карцином

**Нечестите нежелани реакции, които възникват при по-малко от 1 на 100 пациенти, но при повече от 1 на 1000 пациенти, са:**

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

Мозъчен кръвоизлив при пациенти с мозъчен тумор или които са на разреждащи кръвта лекарства

**Нежелани реакции, за които честотата не е определена, са:**

Оток на лицето, устните, езика и гърлото, евентуално причиняващо затруднено дишане.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

## **5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ TORISEL**

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте TORISEL след изтичане срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и кутията. Първите две цифри указват месеца, следващите четири цифри указват годината.

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

Да не се замразява.

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

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

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

## **6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ**

### **Какво съдържа TORISEL**

Активното вещество е темсиролимуc.

Всеки флакон с 1,2 ml TORISEL 25 mg/ml концентрат съдържа 30 mg темсиролимуc.

Другите съставки в TORISEL са безводен етанол,  $\alpha$ -токоферол рацемат (E 307), пропиленгликол и безводна лимонена киселина (E 330). Разредителят съдържа полисорбат 80 (E 433), макрогол 400 и безводен етанол.

### **Как изглежда TORISEL и какво съдържа опаковката**

TORISEL е концентрат за инфузия с осигурен разредител.

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

Всяка опаковка TORISEL съдържа един флакон с 1,2 ml концентрат и един флакон с 2,2 ml разредител.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Wyeth Europa Ltd  
Huntercombe Lane South  
Taplow, Maidenhead  
Berkshire SL6 0PH  
Великобритания

### **Производител**

Wyeth Lederle S.p.A.  
Via Franco Gorgone  
Zona Industriale  
95100 Catania, Италия

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

**België/Belgique/Belgien**

Luxembourg/Luxemburg  
Wyeth Pharmaceuticals  
S.A./N.V.  
Tél/Tel:+32 10 49 47 11  
Fax:+32 10 49 48 70

**Česká republika**

Wyeth Whitehall Czech s.r.o.  
Tel:+420 2 67 294 111  
Fax:+420 2 67 294 199

**Danmark**

Wyeth Danmark  
Tlf:+45 44 88 88 05  
Fax:+45 44 88 88 06

**Deutschland**

Wyeth Pharma GmbH  
Tel:+49 180 2 29 93 84  
Fax:+49 251 204 1128

**España**

Wyeth Farma S.A.  
Tel:+34 91 334 65 65  
Fax:+34 91 663 65 53

**France**

Wyeth Pharmaceuticals France  
Tél:+33 1 41 02 70 00  
Fax:+33 1 41 02 70 10

**Ireland**

Wyeth Pharmaceuticals  
Tel:+353 1 449 3500  
Fax:+353 1 449 3522

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel:+354 540 8000  
Fax:+354 540 8001

**Italia**

Wyeth Lederle S.p.A.  
Tel:+39 06 927151  
Fax:+39 06 23325555

**Magyarország**

Wyeth Kft  
Tel:+36 1 453 33 30  
Fax:+36 1 240 4632

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel:+35621 344610  
Fax:+35621 341087

**Nederland**

Wyeth Pharmaceuticals B.V.  
Tel:+31 23 567 2567  
Fax:+31 23 567 2599

**Polska**

Wyeth Sp. z o.o.  
Tel:+48 22 457 1000  
Fax:+48 22 457 1001

**Portugal**

Wyeth Lederle Portugal (Farma) Lda.  
Tel:+351 21 412 82 00  
Fax:+351 21 412 01 11

**Slovenská republika**

Wyeth Whitehall Export GmbH,  
organizačná zložka  
Tel:+42 1 2 654 128 16  
Fax:+42 1 2 654 128 17

**Suomi/Finland**

Wyeth  
Puh/Tel:+358 20 7414 870  
Fax:+358 20 7414 879

**Sverige**

Wyeth AB  
Tel:+46 8 470 3200  
Fax:+46 8 730 0666

**Norge**

Wyeth  
Tlf:+47 40 00 23 40  
Fax:+47 40 00 23 41

**Ελλάδα**

Wyeth Hellas A.E.B.E.  
Τηλ:+30 2 10 99 81 600  
Φαξ:+30 2 10 99 21 994

**United Kingdom**

Wyeth Pharmaceuticals  
Tel: +44 845 367 0098  
Fax:+44 845 367 0777

**Κύπρος**

Wyeth Hellas (Cyprus Branch) AEBE  
Τηλ:+357 22 817690  
Φαξ:+357 22 751855

**България/Eesti/Latvija/Lietuva/  
Österreich / România/ Slovenija**

Wyeth-Lederle Pharma GmbH  
Тел./Tel/Tālr:+43 1 89 1140  
Факс/Faks/Fakss/Faksas/Fax:+43 1 89 114600

**Дата на последно одобрение на листовката**

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

---

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

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

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

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

**Разреждане**

**TORISEL 25 mg/ml концентрат трябва да се разтваря с 1,8 ml от изтегления разредител преди прилагане в инжекционен разтвор на натриев хлорид (0,9%).**

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

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

**СТЪПКА 1: РАЗРЕЖДАНЕ НА КОНЦЕНТРАТА С ОСИГУРЕНИЯ РАЗРЕДИТЕЛ**

- Изтеглете 1,8 ml от осигурения разредител.
- Инжектирайте тези 1,8 ml от изтегления разредител във флакона с TORISEL 25 mg/ml концентрата, който съдържа 30 mg темсиролимус (1,2 ml концентрат).
- Смесете разредителя и концентрата добре чрез обръщане на флакона. Трябва да се осигури достатъчно време, за да се отделят въздушните мехурчета. Разтворът трябва да е бистър до леко мътен, безцветен до светло жълт до жълт, по принцип без видими частици.

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

**СТЪПКА 2: ПРИЛОЖЕНИЕ НА СМЕСТА КОНЦЕНТРАТ-РАЗРЕДИТЕЛ В ИНФУЗИЯ С НАТРИЕВ ХЛОРИД**

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

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

Полученият разтвор трябва да се провери визуално за частици и промяна в цвета, преди да се прилага, винаги когато разтворът и контейнерът позволяват. Сместа от TORISEL в

инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) трябва да се предпазва от прекомерно излагане на стайна или слънчева светлина.

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

### **Прилагане**

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

### **Изхвърляне**

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