

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TORISEL® 25 mg/mL i.v. infüzyonluk çözelti içeren flakon
Steril
Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her konsantrat flakon 25 mg/mL (toplamda 30 mg) temsirolimus içerir.
Kullanım için hazırlandığında, çözelti 10 mg/mL temsirolimus içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Konsantre İnfüzyon Çözeltisi:

Her bir mL'de;
Susuz etanol (394,6 mg)

Konsantre İnfüzyon Çözeltisi İçin Seyreltici:

Her bir flakon çözücü (2,2 mL);
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, ilerlemiş renal hücreli karsinom tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Öncelikle 10 mg/mL temsirolimus elde etmek için TORISEL konsantresi tedarik edilen flakonun içinden alınan 1,8 mL seyreltici ile seyreltilmelidir. Elde edilen çözüldenden gereken miktar (10 mg/mL temsirolimus içerir) alınır ve hızla (%0,9) 9 mg/mL enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltinin içinde enjekte edilir.

Hazırlama talimatları ve doğru dozlama için bölüm 6.6'ya bakınız.

Uygulama şekli:

TORISEL intravenöz olarak uygulanır. Dilüe edilerek uygulanmalıdır. Temsirolimusun her bir dozuna başlamadan yaklaşık 30 dakika önce intravenöz olarak 25 mg-50 mg arasında difenhidramin (ya da benzer bir antihistaminik) verilmelidir. (Bkz. Bölüm 4.4)

Bu tedavi, hastanın tedaviden fayda sağlayamadığı veya beklenmeyen toksisite meydana geldiği zamana kadar sürdürülmelidir.

İlerlemiş renal hücreli karsinom için önerilen TORISEL dozu haftada bir kez 30–60 dakikalık sürede infüzyon olarak uygulanmak üzere 25 mg'dır (Bkz. Bölüm 6.6).

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 alınamıyorsa, 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).

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalara özgül doz ayarlaması önerilmemektedir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda TORISEL için doz ayarlaması gerekmemektedir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

TORISEL hepatik yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.4) Temsirolimus başlıca karaciğer yoluyla metabolize edilmektedir.

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)

4.3. Kontrendikasyonlar

Temsirolimus veya onun metabolitlerine (sirolimus dahil) veya içerisinde bulunan maddelerden birine ya da polisorbata 80'e aşırı duyarlılığı olduğu bilinenlerde kontrendikedir.

Temsirolimus, bilirubin düzeyi $>1,5 \times \text{NÜS}$ (normalin en üst sınırı) olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Geriyatrik 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).

Böbrek yetmezliği

Temsirolimusun böbrek ile atılımı ihmal edilebilir düzeydedir. Değişik seviyede böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışma yapılmamıştır. TORISEL hemodiyalize giren hastalarda çalışılmamıştır.

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

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği 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 aspartat aminotransferaz (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 NÜS'ünün 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 NÜS'ünün 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 intravenöz infüzyon ile verilir (Bkz. Bölüm 4.2).

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.

Anemi

RCC hastalarında anemi vakaları raporlanmıştır (Bkz. Bölüm 4.8). Tam kan sayımı temsirolimus ile tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında periyodik olarak önerilir.

Enfeksiyonlar

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

Katarakt

Interferon- α (IFN- α) ve temsirolimusu beraber kullanan bazı hastalarda katarakt gözlenmiştir.

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. TORISEL 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.

Temsirolimus öncesi difenhidramin (antihistaminik) uygulamasına 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 veya benzer bir antihistamin) 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.

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.

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

Hiperglisemi / Glukoz intoleransı /Diabetes mellitus

Hastalar, diyabetli olsun ya da olmasın TORISEL kullanımının kan 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.

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. Ayrıca hastalar herhangi yeni bir solunum semptomu gelişir veya var olan kötüleşirse hemen bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Klinik açıdan önemli solunum semptomları gelişirse, semptomlar iyileşene ve pnömoni ile ilgili radyografik bulgular düzeline kadar temsirolimus tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir. PCP gibi fırsatçı enfeksiyonlar ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Kortikosteroid ve/veya antibiyotiklerle ampirik tedavi düşünülebilir. Kortikosteroid tedavisi gereksinimi bulunan hastalarda, PCP profilaksisi düşünülmelidir.

Hiperlipidemi

Renal hücreli karsinom hastalarında TORISEL kullanımı serum trigliseritlerinde ve kolesterolde artışla ilişkilendirilmiştir. RHK klinik çalışma 1'de, 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. Temsirolimusun hiperlipidemi ile bilinen ilişkisi miyokardiyal enfarktüse yatkınlığa sebep olabilir.

Yaraların iyileşmesinde komplikasyonlar

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

Malignite

Lenfoma ve özellikle derideki diğer malignitelerin olası gelişimi immünosüpresyonun bir sonucu olabilir. Genel olarak deri kanseri riski artmış olan hastalar için güneş ışığına ve ultraviyole (UV) ışığa maruziyet, koruyucu kıyafetler giyerek ve yüksek koruyuculu güneş kremi kullanılarak en aza indirilmelidir.

Temsirolimusun sunitinib ile eş zamanlı 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 3 hastadan 2'sinde, doz-sınırlayıcı toksisite (grade 3/4 eritemli makülopapüler döküntü, hospitalizasyonu gerektiren gut/selülit) gözlenmiştir.

Anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ve /veya kalsiyum kanal blokörlerinin eş zamanlı kullanımı

Eş zamanlı olarak temsirolimus ve ADE inhibitörleri (örn. ramipril) ve/veya kalsiyum kanal blokörleri (örn. amlodipin) alan bazı hastalarda anjiyonörotik ödem-benzeri reaksiyonlar (tedaviye başladıktan iki ay sonra ortaya çıkan gecikmiş reaksiyonlar dahil) gözlenmiştir. Bu sebeple bu tür kullanımlarda dikkatli olunmalıdır (Bkz Bölüm 4.5 ve 4.8).

CYP3A metabolizmasını indükleyen ajanlar

Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, 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 (Bkz. Bölüm 4.5).

CYP3A metabolizmasını inhibe eden ajanlar

Proteaz inhibitörleri (nelfinavir, ritonavir), antifungaller (itakonazol, 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 (örn. aprepitant, eritromisin, flukonazol, verapamil ve greyfurt suyu) ile eş zamanlı tedavi, ancak 25 mg almakta olan hastalarda ve dikkatli olarak uygulanmalı ve 25 mg'dan daha yüksek temsirolimus dozları almakta olan hastalarda, eş zamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır. CYP3A4 inhibisyon potansiyeli olmayan ajanlar ile alternatif tedaviler düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Aşılamalar

İmmünoşüpresanlar aşı cevabını etkileyebilir. TORISEL tedavisi sırasında aşı daha az etkili olabilir. TORISEL ile tedavi sırasında canlı aşılardan kaçınılmalıdır. Canlı aşı örnekleri arasında, kızamık, kabakulak, kızamıkçık, oral çocuk felci, Bacillus Calmette-Guérin (BCG), verem, sarıhumma, suçiçeği ve TY21a tifo aşılıları yer almaktadır.

Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürünün toplam hacminin (1,2 mL konsantre infüzyon çözeltisi ve 1,8 mL seyreltici si birlikte) %35'i etanoldür; ki bu da her doz için, 0,693 g etanole karşılık gelmektedir. Bu oran doz başına 18 mL biraya 7 mL şaraba eşittir. Alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir.

Bu ilaçtaki etanol miktarının yetişkinler ve ergenler üzerinde bir etkisi olması muhtemel değildir ve çocuklardaki etkilerinin fark edilmesi pek olası değildir. Yenidoğanlarda ve küçük çocuklarda somnolans gibi bazı etkileri olabilir.

Bu tıbbi ürünlerdeki etanol içeriği, etanolle ilişkili yan etki açısından daha yüksek risk altında olabilecek aşağıdaki hasta gruplarında dikkatle değerlendirilmelidir:

- Hamile veya emziren kadınlar (Bkz. Bölüm 4.6)
- Alkol bağımlılığı olan hastalar.

Bu durum 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.

Örn. propilen glikol veya etanol içeren ilaçlarla birlikte kullanım, özellikle metabolik kapasitesi düşük veya olgunlaşmamış küçük çocuklarda etanol birikimine yol açabilir ve yan etkilere neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yalnız yetişkinlerde yapılmıştır.

Temsirolimus'un sunitinib ile eş zamanlı 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 3 hastadan 2'sinde, doz-sınırlayıcı toksisite (grade 3/4 eritemli makülopapüler döküntü, hospitalizasyon gerektiren gut/selülit) gözlenmiştir (Bkz Bölüm 4.4).

Anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ve /veya kalsiyum kanal blokörlerinin eş zamanlı kullanımı

Eş zamanlı olarak temsirolimus veya diğer mTOR inhibitörleri ve ADE inhibitörleri (örn. ramipril) ve/veya kalsiyum kanal blokörleri (örn. amlodipin) alan bazı hastalarda anjiyotetik ödem-benzeri reaksiyonlar (tedaviye başladıktan iki ay sonra ortaya çıkan gecikmiş reaksiyonlar dahil) gözlenmiştir (Bkz Bölüm 4.4 ve 4.8).

CYP3A4 metabolizmasını indükleyen ajanlar

TORISEL'in, güçlü bir CYP3A4/5 indükleyicisi olan rifampisin ile birlikte uygulanmasının, intravenöz uygulamadan sonra temsirolimus maksimum konsantrasyon (C_{maks}) ve eğri altında alan (EAA) üzerine anlamlı etkisi olmamıştır, ancak yalnız temsirolimus tedavisiyle karşılaştırıldığında sirolimusun C_{maks} 'ını %65 ve EAA'nı ise %56 oranında azaltmıştır. Dolayısıyla, CYP3A4/5 indüksiyonu potansiyeli olan ajanlar (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampisin, St.John's Wort) ile birlikte tedaviden kaçınılmalıdır. Alternatif tedavi uygulanamıyorsa, renal hücreli karsinomu olan hastalarda haftalık 50 mg'a kadar intravenöz doz düşünülmelidir. (Bkz. Bölüm 4.4)

CYP3A4 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 EAA_{toplam} (temsirolimus + sirolimus) yalnız TORISEL tedavisine göre 2,3 kat artmıştır. Sirolimus bağlanmamış konsantrasyonları üzerindeki etki belirlenmemiştir, ancak kırmızı kan hücrelerine olan doyurulabilir bağlanmadan dolayı bu etkinin tüm kan konsantrasyonu üzerine olan etkiden daha büyük olması beklenir. Etki aynı zamanda 25 mg dozda daha fazla söylenebilir. Bu yüzden 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 (Bkz. Bölüm 4.4).

Orta düzeyde CYP3A4 inhibitörleri (örn., diltiazem, verapamil, klaritromisin, eritromisin, aprepitant, amidaron) ile eş zamanlı tedavi, sadece 25 mg almakta olan hastalarda ve dikkatli olarak uygulanmalı ve 25 mg'dan daha yüksek temsirolimus dozları almakta olan hastalarda eş zamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır.

CYP3A4/5 ve CYP2D6 tarafından metabolize edilen ilaçlarla etkileşimler

23 sağlıklı gönüllüde desipraminin (bir CYP2D6 substratı) konsantrasyonu 25 mg temsirolimus ile beraber kullanıldığında etkilenmemiştir. Aralıklı alınan numuneler baz alınarak yapılan popülasyon farmakokinetik analizi sonucu temsirolimus CYP2D6 substratı olan desipraminin EAA ve C_{maks} değerleri üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki göstermemiştir. Temsirolimus CYP2D6 tarafından metabolize edilen ajanlar ile birlikte uygulandığında klinik olarak anlamlı bir etki beklenmemektedir.

75 mg veya 175 mg temsirolimus dozunun CYP3A4/5 substratı üzerine etkisi çalışılmamıştır. Fakat insan karaciğer kromozomunda yapılan *in vitro* çalışmaları takiben yapılan fizyolojik temelli farmakokinetik modelleme 175 mg temsirolimus uygulamasının ardından elde edilen kan konsantrasyonunun büyük bir olasılıkla CYP3A4/5'in ilgili inhibisyonuna yönlendireceğini belirtir (Bkz. Bölüm 5.2). Bu sebeple 175 mg temsirolimusun CYP3A4/5 ile metabolize edilen diğer ürünlerle ve dar terapötik indeksi olan ürünlerle birlikte kullanılması sırasında dikkatli olunmalıdır.

P-glikoprotein substratı olan ilaçlarla etkileşimler

Bir *in vitro* çalışmada temsirolimus, P-glikoprotein (P-gp) substratlarının transportunu 2 μ M IC_{50} değeri ile inhibe etmiştir. P-gp inhibisyonunun *in vivo* etkileri klinik bir ilaç-ilaç etkileşim çalışması ile araştırılmamıştır. Ancak, lenalidomid (25 mg) ve temsirolimus (20 mg) kombine uygulandığı faz 1 bir çalışmanın son verileri *in vitro* bulguları desteklemekte ve advers etkilerin görülme riskinin arttığını göstermektedir. Bu nedenle, temsirolimus ile P-glikoprotein (P-gp) substratları (digoksin, vinkristin, kolşisin, dabigatran, lenalidomid ve paklitaksel gibi) 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 artırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: D

Gebe kadınlarda temsirolimus kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Erken hamilelikte potansiyel maruz kalma ile ilgili risk bilinmediğinden çocuk sahibi olma yaşındaki kadınların TORISEL kullanırken hamile kalmamaları tavsiye edilir. Bu dönemde tıbbi olarak kabul gören bir gebelikten korunma yöntemi kullanılmalıdır.

Eşinin gebe kalma ihtimali bulunan ve TORISEL kullanan erkekler, tedavi süresince tıbbi olarak kabul gören bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.3).

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda temsirolimus kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi göstermiştir. Hayvanlarda yapılan üreme çalışmalarında temsirolimus sıçan ve tavşanlarda mortalite ve fetus ağırlığında azalma (iskelet sisteminde gecikmeler ile bağlantılı) ile kendini gösteren embriyo/fetotoksositeye sebep olmuştur. Tavşanlarda teratojenik etki (omfalosel) görülmüştür (Bkz. Bölüm 5.3).

İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. TORISEL, gebelik döneminde, anneye olan potansiyel yarar, embriyo/fetüs için potansiyel riskten fazla değilse kullanılmamalıdır. TORISEL ile tedavi sırasında hasta gebe kalırsa, doktoru tarafından alternatif seçenekler ve temsirolimusun gelişmekte olan embriyo/fetusa potansiyel riskleri konusunda detaylı olarak aydınlatılmalıdır.

Bu ilacın etanol içeriği de gebe kadınlar için dikkate alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

TORISEL, propilen glikol içerir. Propilen glikolün hayvanlarda veya insanlarda üreme veya gelişimsel toksisiteye neden olduğu gösterilmemiştir, ancak fetüse ulaşabilir. Gebe kadınlara ≥ 50 mg/kg/gün propilen glikol uygulaması, yalnızca vaka bazında değerlendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Temsirolimusun insan sütüne geçtiğine dair bilgi yoktur. Temsirolimusun süte geçişi hayvanlarda incelenmemiştir. Bunun yanında temsirolimusun ana metaboliti olan sirolimus emziren sıçanlarda süte geçmektedir. Pek çok ilaç insan sütüne geçtiğinden ve temsirolimusun insan sütüne geçmesinin etkileri incelenmediğinden, TORISEL alırken, kadınlar emzirmeyi durdurmalıdır.

Bu ilacın etanol içeriği de emziren kadınlarda dikkate alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

TORISEL, propilen glikol içerir. Propilen glikolün hayvanlarda veya insanlarda üreme veya gelişimsel toksisiteye neden olduğu gösterilmemiştir, ancak süte bulunmuştur ve emzirilen bir bebek tarafından ağız yoluyla alınabilir. Emziren kadınlara ≥ 50 mg/kg/gün propilen glikol uygulaması, yalnızca vaka bazında değerlendirilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Erkek sıçanlarda fertilitenin azaldığı, geriye dönüşlü olarak sperm sayısının azaldığı gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma kabiliyeti üzerinde bilinen bir etkisi yoktur.

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, interstisyel 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 IFN- α 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.

Aşağıdaki liste klinik çalışmalarda görülen istenmeyen etkileri içermektedir. TORİSEL intravenöz tedavisi ile nedensel bir ilişkisi olmasından şüphe edilen olaylar bu listeye dahil edilmiştir.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

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

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar (enfeksiyon, viral enfeksiyon, selülit, herpes zoster, oral herpes, influenza, herpes simpleks, oftalmik herpes zoster, herpes virüs enfeksiyonu, bakteriyel enfeksiyon, bronşit*, apse, yara enfeksiyonu, operasyon sonrası yaralarda enfeksiyon,), pnömoni^a (interstisyel 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: Hiperglisemi, hiperkolesterolemi, hipokalemi, hipertrigliseridemi, iştah ta azalma
Yaygın: Hipofosfatemi, diabetes mellitus, dehidratasyon, hipokalsemi, hiperlipidemi

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın: İnsomnia.
Yaygın: Depresyon, anksiyete.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Disguzi (tat almada bozukluk), baş ağrısı
Yaygın: Aguzi (tat alma duygusunu kaybetme), sersemlik, parestezi, somnolans
Yaygın olmayan: İntrakraniyal kanama

Göz hastalıkları

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

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Perikardiyal efüzyon

Vasküler hastalıklar

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Dispnea^a, öksürük, epistaksis**
Yaygın: Plevral efüzyon^{a,b}, interstisyel akciğer hastalığı^{a****}
Yaygın olmayan: Pulmoner emboli^a

Gastrointestinal hastalıklar

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: İntestinal^a/duodenal 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 bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

- Yaygın: Böbrek yetmezliği^a

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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

Araştırmalar

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

^a Bir ölüm vakası

^b Manto hücre lenfoması kolunda düşük dozda (175/25 mg) ölüm ile sonuçlanan bir plevral efüzyon vakası görülmüştür.

* Uluslararası Kanser Enstitüsü –Kriterlerin ortak terminolojisi (UKE-KOT) Grade 3 ve üstü reaksiyonların birçoğu manto hücre lenfomasında temsirolimus ile yapılan klinik çalışmalarda gözlenmiştir.

** UKE-KOT tüm Grade reaksiyonlarının birçoğu manto hücre lenfomasında temsirolimus ile yapılan klinik çalışmalarda gözlenmiştir.

*** UKE-KOT Grade 1 ve 2 reaksiyonlarının hepsi manto hücre lenfomasında temsirolimus ile yapılan klinik çalışmalarda gözlenmiştir.

**** İnterstisyel akciğer hastalığı ilgili tercih edilen terimler kümesi ile ifade edilmiştir. Bu terimler: interstisyel akciğer hastalığı (n=6), pnömonit^a (n=7), alveolit (n=1), alerjik alveolit (n=1), pulmoner fibroz (n=1) ve eozinofilik pnömoni (n=0)

Pazarlama sonrası ve diğer klinik deneyimler

Pazarlama sonrası görülen yan etkiler aşağıda sıralanmıştır.

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Seyrek: *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem tipi reaksiyonlar

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu

Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Rabdomiyoliz

Temsirolimus ile birlikte ADE inhibitörü alan bazı hastalarda anjiyonörotik ödem tipi reaksiyonlar rapor edilmiştir.

Bazıları ölümcül sonuçlanan PCP vakaları bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

TORİSEL, faz I/II bir çalışmada 10mg/m²'den 150mg/m² doz aralığı uygulanan toplam 71 pediyatrik hastada (59 tanesi 1 ila 17 yaş, 12 tanesi 18 ila 21 yaş) incelenmiştir: (Bkz. Bölüm 5.1)

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.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

TORİSEL doz aşımının spesifik bir tedavisi yoktur. TORİSEL renal kanser hastalarında 220 mg/m²'ye kadar çıkabilen yüksek dozlarda güvenle uygulanabilmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antinöplastik ajanlar-Protein kinaz inhibitörleri

ATC kodu: L01XE09

Etki mekanizması:

Temsirolimus mTOR'un (memelilerde rapamisininin hedefi) seçici inhibitörüdür. Temsirolimus bir hücre içi proteine (FKBP-12) bağlanır ve protein-temsirolimus kompleksi bağlanarak hücre bölünmesini kontrol eden mTOR aktivitesini 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 translyasyonunda 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 mikroçevrelerine uyum sağlama ve anjiojenik faktör olan vasküler endotelyal 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, 3 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 1 yıldan az, Karnofsky performans skalası 60 veya 70, hemoglobün normalin alt sınırının altında, düzeltilmiş kalsiyum 10 mg/dL'den fazla, laktat dehidrogenaz > normalin üst sınırının 1,5 katı, 1'den 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 3 gruba ayrılmıştır ve rastgele (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.

Çalışma 1'de, ikinci önceden belirlenmiş ara analiz (n=446 olay, p= 0,0078) 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.

TORISEL 15 mg ve INF- α kombinasyonu yalnız INF- α ile karşılaştırıldığında genel sağkalımda ne ara analizlerde (medyan 7,3 aya karşı 8,4 ay, hazard oranı=0,96, p=0,6965) ne de final analizde (medyan 7,3 aya karşı 8,4 ay, hazard oranı=0,93, p=0,4902) anlamlı bir artış sergilememiştir. Temsirolimus ve INF- α 'nın kombinasyonu ile yapılan tedavi, INF- α veya temsirolimusun 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.

Temsirolimus Renal Hücre Karsinomu Klinik Çalışma 1'deki etkililik özeti

Parametreler	Temsirolimus N=209	IFN- α N= 207	P değeri ^a	Risk oranı (%95 GA) ^b
Daha önceden belirlenmiş ara analiz				
Medyan genel sağkalım, ay (%95 GA)	10,9 (8,6-12,7)	7,3 (6,1-8,8)	0,0078	0,73 (0,58-0,92)
Final analizi				
Medyan genel sağkalım, ay (%95 GA)	10,9 (8,6-12,7)	7,3 (6,1-8,8)	0,0252	0,78 (0,63-0,97)
Bağımsız bir değerlendirmeye göre medyan progresyonsuz sağkalım ay (%95 GA)	5,6 (3,9-7,2)	3,2 (2,2-4,0)	0,0042	0,74 (0,60-0,91)
Araştırmacı değerlendirmesine göre medyan progresyonsuz sağ kalım, ay (%95 GA)	3,8 (3,6-5,2)	1,9 (1,9-2,2)	0,0028	0,74 (0,60-0,90)
Bağımsız değerlendirmeye göre genel yanıt oranı % (%95 GA)	9,1 (5,2-13,0)	5,3 (2,3-8,4)	0,1361 ^c	NA

GA: güven aralığı, NA= geçerli değildir.

^a : geçirilmiş nefrektomi ve bölgeye göre katmanlandırılmış log-rank testini baz alır

^b : geçirilmiş nefrektomi ve bölgeye (%95 GA sadece tanımlayıcıdır) göre katmanlandırılmış Cox orantılı risk modelini baz alır

^c : geçirilmiş nefrektomi ve bölgeye göre katmanlandırılmış Cochran-Mantel-Hansel testini baz alır.

Renal hücreli karsinom çalışma I'de temsirolimus ile tedavi edilen hastaların %31'i 65 yaş ve üstüdür. 65 yaş altındaki hastalarda IFN- α ile tedavi edilenler ile karşılaştırıldığında medyan genel sağkalım 12 ay (%95 GA 9,9-14,2), risk oranı ise 0,67 (%95 GA 0,52-0,87)'dir. 65 yaş üstündeki hastalarda IFN- α ile tedavi edilenler ile karşılaştırıldığında medyan genel sağkalım 8,6 ay (% 95 GA 6,4-11,5), risk oranı ise 1,15 (% 95 GA 0,78-1,68)'dir.

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, güvenlilik ve farmakokinetiğini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Birincil etkililik sonlanım noktası objektif cevap oranıdır (ORR) ve OS de değerlendirilmiştir. Yüz on bir hasta (111) rasgele 1:1:1 oranında, haftalık 25 mg, 75 mg veya 250 mg intravenöz temsirolimus alacak şekilde dağılmıştır. 25 mg kolunda (n=36), tüm hastaların metastatik hastalığı vardır; 4'ü (%11) daha önce kemoterapi 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).

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 poliekspansiyonlu düşüş sergilemektedir ve bu durum kan hücrelerindeki FKBP-12'ye tercihli 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 bağlıdır 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. *In vitro* temsirolimus metabolizma çalışmalarında, sirolimus, seko-temsirolimus ve seko-sirolimus metabolitleri gözlenmiştir; ek metabolik yollar hidrosilasyon, 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 \pm SD sistemik (CV) klerensi $11,4 \pm 2,4$ l/s'tir. Temsirolimus ve sirolimus ortalama yarılanma ömürleri sırasıyla 17,7 ve 73,3 saattir. ^{14}C 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.

3 hafta boyunca 175 mg ve takip eden 3 hafta boyunca 75 mg temsirolimus uygulamasının ardından model tahminli plazma klerens değeri sırasıyla yaklaşık 1,2 ng/mL ve 10,7 ng/mL'lik temsirolimus ve sirolimus metabolit dolaşım konsantrasyonlarını gösterir.

Temsirolimus ve sirolimusun P-gp substratları oldukları *in vitro* olarak gösterilmiştir.

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişkiler

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 IC_{50} değerleri sırasıyla 48 ve 100 μM olmuştur. Fizyolojik bazlı farmakokinetik modelleme, midazolamın temsirolimus tedavisine başlanmasından birkaç saat sonra alınmasını kapsayan temsirolimus ile dört haftalık tedavi sonrası EAA değeri 3-4 kat ve C_{maks} değeri ise 1,5 kat artabilir. 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

Karaciğer yetmezliği

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 (Bkz Bölüm 4.2 ve 4.4).

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.

Cinsiyet:

Temsirolimus ve sirolimus farmakokinetikleri cinsiyetten anlamlı şekilde etkilenmez.

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 tüm kan çukur konsantrasyonu, iki-kat fazla bulunmuştur.

İrk:

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

Geriyatrik popülasyon:

79 yaşına kadar olan hastalara ait temsirolimus ve sirolimus için farmakokinetik veriler mevcuttur. Geriyatrik popülasyona ait farmakokinetik verilerin analizlerine göre, yaşın temsirolimus veya sirolimus dağılımında belirgin bir etkisi mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda yetişkinlere nazaran temsirolimus klerensi daha düşük, maruz kalma (EAA) ise daha yüksektir. Bunun tersine, sirolimusa maruziyet pediyatrik hastalarda orantılı şekilde azalmıştır; temsirolimus ve sirolimus EAA'larının toplamıyla (toplam EAA) ölçülen net maruziyet, erişkinlerdekine 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 inflamasyonu ile beraber diyare gözlenmiş olup bu, inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir ve normal intestinal floradaki bir bozukluktan kaynaklanmış olabilir.

Bazı olgularda bu klinik patoloji değişiklikleri yukarıda belirtildiği üzere cilt veya intestinal inflamasyondan 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 inflamasyonu gösteren spesifik klinik gözlemler veya histolojik değişiklikler bulunmamaktadır.

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.

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.

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 ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Konsantre İnfüzyon Çözeltisi:

susuz alkol (etanol, susuz)
dl-alfa tokoferol (vitamin E)
propilen glikol
susuz sitrik asit

Konsantre İnfüzyon Çözeltisi için Seyreltici:

polisorbat 80
propilen glikol 400 (makrogol 400)
susuz alkol (etanol, susuz)

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 eklemeyen önce TORISEL konsantre infüzyon çözeltisi her zaman beraberinde gelen 1,8 mL seyreltici ile karıştırılmalıdır. TORISEL seyreltici ile kombine edildikten sonra sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk solüsyonuna eklenebilmektedir.

TORISEL seyreltildiğinde, polivinil klorürden (PVC) di-(2-etilheksil) ftalat ekstraksiyonu (DEHP) hızını artırdığı bilinen, polisorbat 80 içermektedir. Bu geçimsizlik TORISEL'in hazırlanması ve uygulanması sırasında dikkate alınmalıdır.

PVC çantalar ve medikal cihazlar polisorbat 80 içeren müstahzarların uygulanmasında kullanılmamalıdır. Çünkü polisorbat 80 PVC'den DEHP sızmasına sebep olur.

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

Açılmamış flakon

36 ay

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

1,8 mL seyreltici ile ilk seyreltmeden sonra

25°C'nin altında saklanmalıdır. 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 saklanmalıdır. Işıktan 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:

1.2 mL konsantre içeren bütül lastik tıpalı şeffaf cam flakon (tip 1 cam) ve geçmeli alüminyum conta.

Seyrelticiye ait kap kapak sistemi:

2.2 mL seyreltici içeren bütül lastik tıpalı şeffaf cam flakon (tip 1 cam) ve geçmeli alüminyum conta.

Ambalaj boyutu:

1 flakon konsantre ve 1 flakon 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.

TORISEL hazırlandığında, polivinil klorürden (PVC) di-(2-etilheksil)ftalat ekstraksiyonu (DEHP) hızını artırdığı bilinen, polisorbata 80 içermektedir. Bu durum TORISEL'in hazırlanması ve uygulanması sırasında dikkate alınmalıdır.

PVC çantalar ve medikal cihazlar polisorbata 80 içeren müstahzarların uygulanmasında kullanılmamalıdır. Çünkü polisorbata 80 PVC'den DEHP sızmasına sebep olur.

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

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.

-Uygulama talimatları:

TORISEL sodyum klorür çözeltisine eklenmeden önce kutunun içinden çıkan seyreltici ile seyreltilmelidir.

Partikül maddesi veya renk kaybı gözleendiği takdirde kullanmayınız.

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

Aşama 1: TORISEL KONSANTRESİNİN KUTUNUN İÇİNDEN ÇIKAN SEYRELTİCİ İLE SEYRELTİLMESİ

- 1,8 mL seyreltici flakondan çekilir.
- 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 konsantresinin 1,2 mL'si toplam 30 mg müstahzar içermektedir. 1,2 mL ilaç konsantresi 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 konsantresi–seyreltici karışımı, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 24 saate kadar stabildir.

Aşama 2: KONSANTRESİ–SEYRELTİCİ KARIŞIMININ SODYUM KlorÜR İNFÜZYONU İÇİNE KARIŞTIRILMASI

- Aşama 1'den gereken miktarda çözelti (10 mg/mL temsirolimus içerir) alınır. (örn. 25 mg temsirolimus dozu için 2,5 mL)
- Alınan çözelti hızla 250 mL %0,9'luk enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi içine enjekte edilir ve uygun karışım sağlanır.

Torba veya şişe ters çevrilerek bu karışım karıştırılır. Aşırı çalkalama köpüklenmeye neden olabileceğinden, kaçınılmalıdır.

Uygulamadan önce çantanın veya şişenin içindeki final çözelti gözle incelenerek, partikül maddesi ve renk kaybı olup olmadığı denetlenmelidir. Muameleler ve karışımların hazırlanması sırasında TORISEL aşırı oda ışığı ve güneş ışığından korunmalıdır.

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

Uygulama

- Son haline seyreltilmiş çözeltinin uygulaması, TORISEL 9 mg/mL (%0,9) 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 kullanımındır.
- 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 (PVC) di-(2-etilheksil) ftalat ekstraksiyonu (DEHP) hızını artırdığı bilinen, polisorbitat 80 içermektedir. Bu durum TORISEL'in hazırlanması ve uygulanması sırasında dikkate alınmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş. 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 : 31.10.2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ