

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TORISEL® 25mg/ml IV infüzyonluk çözelti içeren flakon.

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### **Etkin madde:**

Her flakon 25 mg/ml temsirolimus içerir.

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

#### **Yardımcı maddeler:**

#### **Konsantrat İnfüzyon Çözeltisi:**

Susuz etanol (396,4 mg), propilen glikol (503,3 mg).

#### **Konsantrat İnfüzyon Çözeltisi için Seyreltici:**

Susuz etanol (438 mg).

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti için flakon.

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

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

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

TORISEL, metastatik renal hücreli karsinom tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

#### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

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

#### **Uygulama şekli:**

TORISEL intravenöz olarak uygulanır.

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

TORISEL antineoplastik tıbbi ürünlerin kullanımı konusunda deneyimli bir doktorun gözetimi altında uygulanmalıdır.

Şüphelenilen ilaç etkileşimlerinin 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:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

İntravenöz olarak <sup>14</sup>C işaretli 25 mg temsirolimus uygulanan sağlıklı deneklerde, uygulanan dozun % 4.6 böbreklerle atılmıştır. Böbreklerle atılım minör atılım yoludur, bu yüzden böbrek yetmezliğinin ilaca maruz kalmayı belirgin şekilde etkilemesi beklenmemektedir ve böbrek yetmezliği olan hastalarda TORISEL için doz ayarlaması gerekmemektedir. Değişik derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışma yapılmamıştır. Hemodiyaliz alan hastalarda TORISEL çalışması yapılmamıştır.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Temsirolimus başlıca karaciğer yoluyla atılmaktadır. Hepatik fonksiyon bozukluğu ve/veya hepatik metastazların, temsirolimus dispoziyonu üzerine etkisine dair mevcut veri bulunmamaktadır. TORISEL hepatik yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. TORISEL'in ciddi hepatik yetmezliği olan hastalarda kullanımı tavsiye edilmemektedir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Güvenlilik ve etkinliğe ilişkin deneyimin sınırlı olması nedeniyle, pediyatrik hastalarda kullanılması tavsiye edilmemektedir.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalara özgü doz ayarlaması önerilmemektedir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Temsirolimus veya içerisinde bulunan maddelerden birine aşırıduyarlılığı olduğu bilinenlerde kontrendikedir.

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

#### **Aşırı Duyarlılık/infüzyon reaksiyonları**

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

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

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

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

Bu tedaviye rağmen TORISEL infüzyonu sırasında hastada aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişirse, infüzyon durdurulmalı ve hasta en az 30–60 dakika arası (reaksiyonun şiddetine bağlı olarak) gözlem altında tutulmalıdır. Doktorun takdirine göre, TORISEL infüzyonuna tekrar başlamadan yaklaşık 30 dakika önce, daha önce uygulanmadıysa H1-reseptör antagonisti (örneğin difenhidramin) ve/veya H2-reseptör antagonisti (örneğin intravenöz famotidin 20 mg veya intravenöz ranitidin 50 mg) uygulanarak tedaviye devam edilebilir. Her ne kadar bu durumda kortikosteroid tedavisinin etkinliği belirlenmemiş olsada,

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.

#### Hiperglisemi / Glukoz intoleransı

Hastalar, TORISEL kullanımının serum glukoz seviyesinde artışla ilişkilendirildiğine dair bilgilendirilmelidir. Klinik Çalışma 1’de, renal hücreli karsinomda yapılan bir faz 3 çalışmada (Çalışma 3066K1-304) hastaların % 26’sında istenmeyen etki olarak hiperglisemi bildirilmiştir. Bu durum, insülin ve/veya oral hipoglisemik ajan tedavisine başlanması veya dozunun artırılması gereğini doğurabilir. Hastalar aşırı susama veya idrar hacminde veya idrara çıkma sıklığında artış olursa, bu durumu bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır.

#### Enfeksiyonlar

Hastaların bağışıklık sistemleri baskılanabilir, dolayısıyla fırsatçı enfeksiyonlar da dahil, enfeksiyon oluşumu açısından dikkatle gözlenmelidir.

#### İnterstisiyel akciğer hastalığı

Haftalık intravenöz TORISEL alan hastalarda nadiren fatal bildirimleri de içeren, spesifik olmayan interstisiyel pnömoni vakaları görülmüştür. Bilgisayarlı tomografi taraması veya göğüs röntgeninde pnömoni tespit edilen bazı hastalarda semptom görülmemiştir. 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. Hastalar klinik olarak solunum sistemi semptomları açısından izlenmelidir.

#### Hiperlipemi

Renal hücre karsinomu hastalarında TORISEL kullanımı serum trigliseritlerinde ve kolesterolde artışla ilişkilendirilmiştir. Klinik çalışma 1’de, hastaların % 27’sinde istenmeyen etki olarak hiperlipemi bildirilmiştir. Bu durum lipit düşürücü ajan tedavisine başlanması veya dozunun artırılması gereğini doğurabilir. Serum kolesterol ve trigliserit seviyeleri TORISEL ile tedaviden önce ve tedavi boyunca ölçülmelidir.

#### Barsak Perforasyonu

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

#### Yaraların iyileşmesinde komplikasyonlar

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

#### İntraserebral kanama

Santral 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.

#### Böbrek yetmezliği

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

#### Temsirolimus’un sunitinib ile eşzamanlı kullanımı

Temsirolimus ve sunitinib kombinasyonu, doz-sınırlayıcı toksisite ile sonuçlanmıştır. Bir faz I çalışmasının ilk kohortunda, haftada 15 mg intravenöz temsirolimus ve günde 25 mg oral sunitinib (1-28 günler arasındaki tedavinin ardından 2-haftalık dinlenme dönemi) alan üç hastadan ikisinde, doz-sınırlayıcı toksisite (grade  $\frac{3}{4}$  eritemli makülopapüler döküntü, hospitalizasyon gerektiren gut/selülit) gözlenmiştir.

Anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımı  
Eşzamanlı olarak temsirolimus ve ADE inhibitörleri alan bazı hastalarda anjiyonörotik ödem-benzeri reaksiyonlar (tedaviye başlandıktan iki ay sonra ortaya çıkan gecikmiş reaksiyonlar dahil) gözlenmiştir.

#### Geriyatrik popülasyon

Bir faz 3 renal hücreli karsinom çalışmasının sonuçlarına dayanılarak, yaşlı hastalarda ödem, diyare ve pnömoni gibi bazı istenmeyen etkilerin ortaya çıkma olasılığının daha fazla olduğu söylenebilir.

#### Kataraktlar

Temsirolimus ve interferon alfa kombinasyonu alan bazı hastalarda kataraktlar gözlemlenmiştir.

#### Anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımı

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

#### CYP3A metabolizmasını indükleyen ajanlar

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

#### CYP3A metabolizmasını inhibe eden ajanlar

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

#### Aşılamalar

TORISEL ile tedavi sırasında canlı aşıların kullanımından kaçınılmalıdır. Canlı aşı örnekleri arasında, kızamık, kabakulak, kızamıkçık, oral çocuk felci, verem, sarıhumma, suçiçeği ve TY21a tifo aşıları yer almaktadır.

#### Gebelik

Sıçanlar ve farelerde yapılan hayvan toksisite çalışmalarında, embriyo/fetal mortalitede artış ve fetal büyümede azalma saptanmıştır (bakınız bölüm 5.3). Çocuk sahibi olma yaşındaki kadınlar, tedavi süresince ve 3 ay sonrasına kadar, tıbbi olarak kabul gören bir gebelikten korunma yöntemi kullanılmalıdır. TORISEL gebelik sırasında ancak, potansiyel yarar, embriyo/fetüs için potansiyel riski doğrulayacaksa kullanılmalıdır. TORISEL ile tedavi sırasında hasta gebe kalırsa, hasta ve doktoru teşhis, alternatif seçenekler ve temsirolimusun gelişmekte olan embriyo/fetusa potansiyel riskleri konusunda detaylı olarak tartışmalıdır.

Ek olarak, erkekler TORISEL ile tedaviye başlamadan önce tam olarak bilgilendirilmeli ve fetüs ve sperm üzerine etkisi bilinmeyen bir ilacı almanın potansiyel tehlikelerini tam olarak anlamalıdır. Çocuk sahibi olma potansiyeli mevcut eşleri olan erkekler, temsirolimus ile tedavi süresince ve son temsirolimus dozundan 12 hafta sonrasına kadar tıbbi olarak kabul gören bir gebelikten korunma yöntemi kullanılmalıdır.

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yalnız yetişkinlerde yapılmıştır.

CYP3A metabolizmasını indükleyen ajanlar:

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

CYP3A metabolizmasını inhibe eden ajanlar:

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

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

CYP2D6 tarafından metabolize edilen ilaçlarla etkileşimler:

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

P-glikoprotein substratı olan ilaçlarla etkileşimler

Bir in vitro çalışmada temsirolimus, bir P-gp substratı olan digoksin'in transportunu, 2 µM IC50 değeri ile inhibe etmiştir. P-gp substratlarıyla eşzamanlı uygulamanın klinikte yol açtığı sonuçlar bilinmemektedir.

#### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

##### Pediyatrik popülasyon:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### 4.6. Gebelik ve laktasyon

##### Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi:X

Gebe kadınlarda temsirolimus kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

##### Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi göstermiştir. İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. Çocuk sahibi olma yaşındaki kadınlar, tedavi süresince ve 3 ay sonrasına kadar, tıbbi olarak kabul gören bir gebelikten korunma yöntemi kullanılmalıdır. Çocuk sahibi olma potansiyeli bulunan erkekler, tedavi süresince ve 12 hafta sonrasına kadar, tıbbi olarak kabul gören bir gebelikten korunma yöntemi kullanılmalıdır.

##### Gebelik dönemi

TORISEL gebelik sırasında ancak, potansiyel yarar, embriyo/fetüs için potansiyel riski doğrulayacaksa kullanılmalıdır. TORISEL ile tedavi sırasında hasta gebe kalırsa, hasta ve doktoru teşhis, alternatif

seçenekler ve temsirolimusun gelişmekte olan embriyo/fetusa potansiyel riskleri konusunda detaylı olarak tartişmalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

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

### **Üreme yeteneği / Fertilite**

Erkekler TORISEL ile tedaviye başlamadan önce tam olarak bilgilendirilmeli ve fetüs ve spermu üzerine etkisi bilinmeyen bir ilacı almanın potansiyel tehlikelerini tam olarak anlamalıdır. ocuk sahibi olma potansiyeli mevcut eşleri olan erkekler, temsirolimus ile tedavi süresince ve son temsirolimus dozundan 12 hafta sonrasına kadar tıbbi olarak kabul gören bir gebelikten korunma yöntemi kullanmalıdır.

### **4.7. Araç ve makine kullanımıu üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanımıu üzerindeki etkilere ilişkin çalışma yapılmamıştır.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

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

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

Çok yaygın:	≥ 1/10
Yaygın:	≥ 1/100 ila < 1/10
Yaygın olmayan:	≥ 1/1000 ila < 1/100
Seyrek:	≥ 1/10000 ila < 1/1000
Çok Seyrek:	< 1/10000

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok yaygın: Asteni, ödem (yüzde görülen ve periferik ödem dahil)\*  
ağrı, pireksi, göğüs ağrısı, mukozal inflamasyon (mukozitis).  
Yaygın: Yaraların iyileşmesinde bozukluk, titreme.

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Anemi, trombositopeni.  
Yaygın: Nötropeni, lökopeni, lenfopeni.

### **Vasküler hastalıkları**

Yaygın: Hipertansiyon, venöz tromboembolizm (derin ven trombozu, pulmoner emboli)\*, tromboflebit.

### **Göz hastalıkları**

Yaygın: Konjunktivit (lakrimasyon dahil)\*.

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Perikardiyal efuzyon ( müdahale gerektiren, hemodinamik açıdan anlamlı perikardiyal efuzyon dahil).

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Çok yaygın: Bulantı, ishal, karın ağrısı, kusma, stomatit (aftöz stomatit, ağızda ülserasyon, stomatit, glossit, ağızda ağrı dahil)\*.  
Yaygın: Abdominal distansiyon, gingivit.  
Yaygın olmayan: Barsak perforasyonu.

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın: Alerjik (aşırı duyarlılık) /infüzyon reaksiyonları (hayatı tehdit eden ve nadir ölümcül reaksiyonlar dahil).

### **Enfeksiyon ve enfestasyonlar**

Çok yaygın: Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar (selülit, herpes zoster, herpes simpleks, bronşit, abse, enfeksiyon)\*, farenjit, idrar yolu enfeksiyonları (disüri, hematuri, sistit, sık idrara çıkma dahil), rinit.

Yaygın: Folikülit, pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu.

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok yaygın: Anoreksi, hiperlipemi, hiperglisemi, hiperkolesterolemi, hipokalemi,

Yaygın: Hipofosfatemi.

### **Araştırmalar**

Çok yaygın: Kan kreatinininde yükselme.

Yaygın: Aspartat aminotransferazında artış ve alanin aminotransferazında artış.

### **Kas-iskelet bozukluklar ve bağ doku ve kemik hastalıkları**

Çok yaygın: Sırt ağrısı, atralji

Yaygın: Miyalji (bacak krampları dahil)\*.

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Çok yaygın: Dispne, öksürük, epistaksis.

Yaygın: Pnömoni (fatal pnömoni dahil) (bakınız bölüm 4.4), plevral efüzyon.

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Çok yaygın: Döküntü ( kaşıntılı döküntü, makulopapüler döküntü, püstüler döküntü, egzema dahil)\*, pruritis, tırnak bozuklukları, kuru cilt, akne.

Yaygın: Eksfoliyatif dermatit.

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Disgeusia (kötü tat).

Yaygın: Ageusia ( tat alma duygusunu kaybetme).

Yaygın olmayan: Konvülsiyon.

### **Böbrek ve üriner hastalıklar**

Yaygın: Böbrek yetmezliği (fatal sonuçlananlar dahil).

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Çok yaygın: İnsomnia.

Yaygın: Depreyon, anksiyete.

\* Vücut sistemleri toplamı, her zaman bireysel istenmeyen etkilerin toplamı anlamına gelmeyebilir çünkü bir denek, aynı vücut sistemi ile ilişkili olarak iki veya daha fazla istenmeyen etki bildirebilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Hastalar, TORISEL'in diyabeti olan yada olmayanlarda kan glukoz düzeylerini yükseltebileceği konusunda bilgilendirilmelidir.

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

TORISEL intravenöz doz aşımının belirgin bir tedavisi yoktur. TORISEL kanserli hastalara 220 mg/m<sup>2</sup>'ye kadar yüksek tekrarlayan intravenöz dozlarda güvenle uygulanmıştır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Protein Kinaz İnhibitörleri  
ATC kodu: L01X E09

#### Konsantrasyon-Etki İlişkisi

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

#### Etki mekanizması:

Temsirolimus mTOR'un (memelilerde rapamisininin hedefi) seçici inhibitörüdür. Temsirolimus bir hücre içi proteine (FKBP-12) bağlanır ve protein-ilaç 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 translasyonunda seçici kesilmeye sebep olarak, tedavi edilen tümör hücrelerinde G1 büyümesinin durmasıyla sonuçlanır. Aktivitesi inhibe edildiğinde, fosforlaşma kabiliyeti 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 kabiliyeti bloke edilmiş olur.

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

#### Farmakodinamik etkiler

##### Klinik etkinlik

İlerlemiş renal hücre karsinomu tedavisinde TORISEL'in etkinlik ve güvenilirliği aşağıda belirtilen iki randomize klinik çalışmada incelenmiştir:

##### Çalışma 1

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

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

Yalnız TORISEL 25 mg ve yalnız INF- $\alpha$  kollarına ilişkin bilgi bu bölüme dahil edilmiştir. Demografik ve çalışma popülasyonunun karakteristik özellikleri Tablo 1' de gösterilmiştir. Temel demografik ve hastalık özellikleri tedavi kollarına karşı iyi derecede dengelenmiştir.

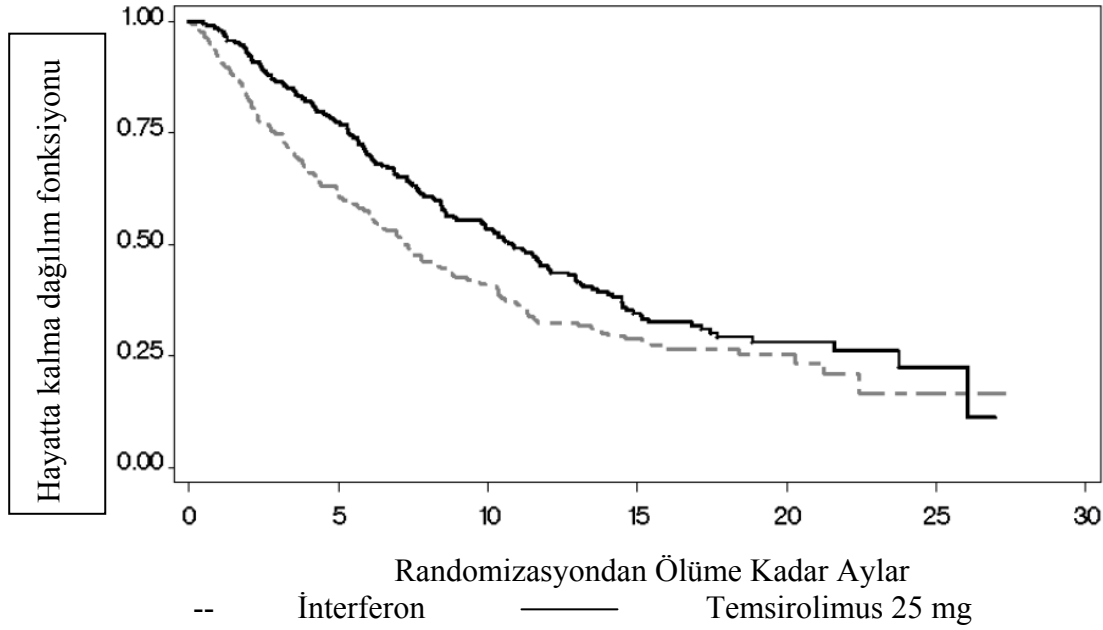
Tablo 1: Klinik Çalışma 1'deki Hastalar için Demografik ve Diğer Temel Özellikler

Özellikler	25 mg enjeksiyon için Temsirrolimus Konsantrasyonu n (%)	$\alpha$ -İFN n (%)
<b>Tedavi kolundaki toplam hasta sayısı</b>	209	207
<b>Yaş</b>		
< 65 yaş	145 (69.4)	142 (68.6)
$\geq$ 65 yaş	64 (30.6)	65 (31.4)
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	70 (33.5)	59 (28.5)
Erkek	139 (66.5)	148 (71.5)
<b>İrk</b>		
Beyaz	186 (89.0)	191 (92.3)
Asyalı	6 (2.9)	4 (1.9)
Siyah	9 (4.3)	8 (3.9)
Diğer	8 (3.8)	4 (1.9)
<b>Önceden nefrotomi yapılmış mı?</b>		
Hayır	70 (33.5)	68 (32.9)
Evet	139 (66.5)	139 (67.1)
<b>Temeldeki hastalığın safhası</b>		
Safha IV	200 (95.7)	201 (97.1)
Nükseden safha II	1 (0.5)	1 (0.5)
Nükseden safha III	8 (3.8)	5 (2.4)
<b>Başlıca hücre tipi</b>		
Açık	169 (82.0)	170 (82.5)
Belirsiz	24 (11.7)	23 (11.2)
Açık değil	13 (6.3)	13 (6.3)
Bilinmiyor	3	1

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

Resim 1, Çalışma 1'deki OS'nin bir Kaplan-Meier planıdır. Temsirolimusun aynı zamanda PFS (randomizasyondan hastalığın ilerlemesi veya ölüme kadarki süre, son tümör değerlendirme tarihinde durdurulmuş), TFF (randomizasyondan hastalığın ilerlemesi, ölüm, istemeyen bir etkiden dolayı tedaviden çekilme, gönüllü onayın çekilmesi veya takipte kayba kadarki süre) ve yarar oranı (tam cevap, kısmi cevap veya stabil hastalık  $\geq$ 24 hafta)'nin ikinci bitiş noktasında, INF- $\alpha$  üzerine istatistiki olarak önemli avantajlar ile ilgisi vardır. PFS, ORR ve klinik yarar oranının değerlendirilmesi, tümör cevabının RECIST temelli kriterleri kullanılarak yapılan körleştirilmiş bağımsız radyolojik değerlendirmesine dayanmaktadır. TTF, hastalığın ilerlemesi üzerine araştırmacının değerlendirmesini ölçmektedir. Etkinlik sonuçları Tablo2'de özetlenmiştir.

Resim 1: Genel Hayatta Kalım için Kaplan-Meier Eğrileri - Çalışma 1



Tablo 2: TORISEL Çalışması 1'deki Etkinlik Sonuçlarının Özeti

Parametre	Temsirolimus Enjeksiyonluk Konsantre n = 209	IFN- $\alpha$ n = 207	P-değeri <sup>a</sup>	Risk Oranı (%95 CI) <sup>b</sup>
<b>Mediyan Genel Sağkalım</b> Ay (%95 CI)	10.9 (8.6, 12.7)	7.3 (6.1, 8.8)	0.0078*	0.73 (0.58, 0.92)
<b>Mediyan Progresyonsuz sağkalım</b> Ay (95% CI)	5.5 (3.9, 7.0)	3.1 (2.2, 3.8)	0.0001	0.66 (0.53, 0.81)
<b>Genel Cevap Oranı</b> % (95% CI)	8.6 (4.8, 12.4)	4.8 (1.9, 7.8)	0.1232 <sup>c</sup>	NA
<b>Tedavi Başarısız olana kadar geçen süre medyanı</b> Ay (95% CI)	3.8 (3.5, 3.9)	1.9 (1.7, 1.9)	<0.0001	0.61 (0.50, 0.74)
<b>Klinik Fayda Oranı</b> % (95% CI)	32.1 (25.7, 38.4)	15.5 (10.5, 20.4)	<0.0001 <sup>c</sup>	NA

CI = güven aralığı; NA = uygulanamaz

\* bir karşılaştırmanın istatistiksel olarak anlamlı sayılması için p-değerinin <0.0159 olması gereklidir (O'Brien-Fleming'in 446 ölüme sınırı)

a. Nefrektomi geçmişi ve bölgeye göre sıralanmış Log-sıralama testine dayanmaktadır

b. Nefrektomi geçmişi ve bölgeye göre sıralanmış Cox orantısal hazard modeline dayanmaktadır

c. Nefrektomi geçmişi ve bölgeye göre sıralanmış Cochran-Mantel-Haenszel testine dayanmaktadır.

Klinik Çalışma 1'de, temsirolimus ile tedavi edilen hastaların %31'i 65 veya daha ileri yaşta. 65 yaşın altındaki hastalarda, IFN- $\alpha$  ile tedavi edilenlere kıyasla genel medyan sağkalım süresi 12 ay (%95 CI 9.9-14.5) ve risk oranı 0.62'dir (%95 CI 0.47-0.82). 65 yaş ve üzerindeki hastalarda, IFN- $\alpha$  ile tedavi edilenlere kıyasla genel medyan sağkalım süresi 8.6 ay (%95 CI 6.4-11.5) ve risk oranı 1.08'dir (%95 CI 0.71-1.63).

### Kaliteye göre ayarlanmış sağkalım

Kaliteye göre ayarlanmış sağkalım Q-TWiST yaklaşımı kullanılarak tedavi grupları arasında karşılaştırılmıştır. Bazal durumda, 12. ve 32. haftalarda, 3. veya 4. derece toksisite bildirildiğinde, relaps veya progresyon görüldüğünde veya çalışmadan geri çekilme olursa EuroQoL 5D (EQ-5D) skalası doldurularak toksisite varlığı veya yokluğu veya progresyona dayanarak, hasta tarafından sağkalıma değer biçilmiştir. TORISEL 25 mg, IFN- $\alpha$  ile karşılaştırıldığında yaklaşık 1.3 ay (5.7 aya karşılık 7.0 ay, %23) süreli, zaman kalitesine göre ayarlanmış sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı artış (Q-TWiST) ile ilişkilendirilmiştir.

### Çalışma 3

Çalışma 3, randomize, çift kör, çok merkezli, ayakta hasta çalışmasıdır ve daha önce tedavi gören ilerlemiş renal hücre karsinomu hastalarına uygulandığında, temsirolimusun üç farklı doz seviyesinin etkinlik, güvenilirlik ve farmakokinetiğini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Birincil etkinlik sonlanım noktası objektif cevap oranıdır (ORR). Klinik fayda oranı, PFS ve OS de değerlendirilmiştir. PFS, ilk TORISEL dozundan hastalığın progresyonu veya ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Yüz on bir hasta (111) rasgele 1:1:1 oranında, haftalık intravenöz 25 mg, 75 mg veya 250 mg TORISEL alacak şekilde dağılmıştır. 25 mg kolunda, tüm hastaların metastatik hastalığı vardır; 4'ün (%11) daha önce kemo veya immünoterapi görmemiştir; 17'si (%47) daha önce bir tedavi görmüştür; ve 15'i (% 42) renal hücre karsinomu 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 CI: 9.0, 18.7 ay); medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 6.3 ay (% 95 CI: 3.6, 7.8 ay); objektif cevap oranı (ORR) % 5.6 (% 95CI: 0.7, %18.7), ve klinik fayda oranı % 52.8'dir (% 95 CI: 35.5, % 69.6).

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel Özellikler**

#### Emilim:

Kanserli hastalarda tek doz intravenöz 25 mg TORISEL dozunun uygulanmasını takiben, kanın tamamında 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-max 2457 ng/mL, 3. haftada ise 2574 ng/mL olarak tahmin edilmiştir.

#### Dağılım:

Temsirolimus tam kan konsantrasyonları ve dağılımda poliekspansiyel düşüş sergilemektedir ve bu durum kan hücrelerindeki FKBP-12'ye tercihi bağlanmasından kaynaklanabilmektedir. Bağlanmanın ortalama (standart sapma, SD) ayrışma sabiti (Kd) 5.1 (3.0) ng/ml'dir ve kan hücrelerindeki bağlanma yerlerinin %50'sinin dolu olduğu konsantrasyonu belirtmektedir. Temsirolimus dağılımı doza 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. İn vitro temsirolimus metabolizma çalışmalarında, sirolimus, seko-temsirolimus ve seko-sirolimus gözlenmiştir; ek metabolik yollar hidroksilasyon, indirgeme ve demetilasyondur. Kanserli hastalarda tek doz 25 mg intravenöz dozun ardından, sirolimus EAA'sı temsirolimus EAA'sının 2.7 katıdır, bu da temelde sirolimusun yarılanma ömrünün daha uzun olmasından kaynaklanmaktadır.

### Eliminasyon:

Kanserli hastalarda tek doz 25 mg intravenöz dozun ardından, temsirolimus ortalama sistemik (CV) klirensi 16.2 (%22) L/s'tir. Temsirolimus ve sirolimus ortalama yarılanma ömürleri sırasıyla 17.3 ve 54.6 saattir. <sup>14</sup>C ile işaretlenmiş temsirolimus uygulamasını takiben, eliminasyon başlıca feçes (%78) yoluyla, ilaç ve metabolitlerinin renal atılımı uygulanan dozun % 4.6'sına karşılık gelmektedir.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Temsirolimus'un I.V. uygulaması takiben, AUC toplamı gibi C<sub>max</sub> ve AUC değerleri doz orantısallığından daha az artış göstermiştir. Sirolimus majör metabolittir ve genellikle AUC değerleri etkin madde değerlerini aşmaktadır. İnsanlarda, haftada tek doz I.V. temsirolimus uygulandığı bir çalışmada artan doz ile total klirens artmış ve bu artış yalnızca hastalar arasındaki hafiften ortaya değişen farklılıklar ile ilişkili bulunmuştur.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Geriyatrik popülasyon:

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

#### Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ait yeterli veri mevcut değildir.

#### Cinsiyet:

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

#### Vücut Ağırlığı:

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

#### Böbrek yetmezliği:

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

#### Karaciğer yetmezliği:

Temsirolimus ağırlıklı olarak karaciğer tarafından metabolize edilir. Temsirolimus, karaciğer bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. İleri derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda temsirolimus kullanımı önerilmemektedir. Temsirolimus'un dağılımının hepatic metastas ve hepatic disfonksiyon'a etkileri hakkında yeterli veri mevcut değildir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

#### **Hamilelik**

Sıçanlarda oral gelişim toksisitesi çalışmalarında, 0.45 mg/kg/gün'e eşit veya daha yüksek dozlarda (mg/kg/gün bazında önerilen en yüksek insan dozunun 1.1 katı ve mg/m<sup>2</sup> bazında önerilen en yüksek dozun 0.16 katı), embriyo/fetal mortalitede artış ve fetal büyümede azalma görülmüştür.

Tavşanlarda yapılan tablet geliştirme toksisitesi çalışmalarında, >0.6 mg/kg/gün dozlarda (mg/kg/gün bazında önerilen en yüksek insan dozunun 1.4 katı ve mg/m<sup>2</sup> bazında önerilen en yüksek dozun 0.34 katı), embriyo/fetal mortalitede artış ve fetal büyümede azalma görülmüştür. Tavşanlarda, >0.9 mg/kg/gün dozlarda (mg/kg/gün bazında önerilen en yüksek insan dozunun 2.1 katı ve mg/m<sup>2</sup> bazında önerilen en yüksek dozun 0.34 katı), abdomenden intestinal protrüzyon vakalarında artış gözlenmiştir.

## Karsinogenisite

Temsirolimus ile karsinogenisite çalışmaları yapılmamıştır.

## Mutagenisite

Temsirolimus, in vitro (Salmonella typhimurium ve Escherichia coli'de bakteriyel ters mutasyon, fare lenfoma hücresinde ileri mutasyon ve in hamsteri over hücresinde kromozom kısılmaları) ve in vivo (fare mikroekirdeği) deneylerde genotoksik bulunmamıştır.

## Fertilite

Erkek sıçanlarda,  $\geq 0.5$  mg/kg/gün dozlarda (mg/kg/gün bazında önerilen en yüksek insan dozunun 1.2 katı ve mg/m<sup>2</sup> bazında önerilen en yüksek dozun 0.16 katı), fertilitede düşüş görülmüştür. 5 mg/kg/gün dozunda (mg/kg/gün bazında önerilen en yüksek insan dozunun 11.9 katı ve mg/m<sup>2</sup> bazında önerilen en yüksek dozun 1.6 katı), fertilite mevcut değildir. Erkek fertilitesine olan bu etkilerin yanı sıra,  $>0.5$  mg/kg/gün dozlarda, testiküler tüplerinde dejenerasyon, sperm konsantrasyonunda azalma ve motilite, ve üreme organlarının ağırlığında azalma saptanmıştır.

Dişi sıçanlarda,  $>0.7$  mg/kg/gün dozlarda (mg/kg/gün bazında önerilen en yüksek insan dozunun 1.7 katı ve mg/m<sup>2</sup> bazında önerilen en yüksek dozun 0.27 katı), implantasyon öncesi ve sonrası kayıp vakalarında artış ve dolayısıyla canlı fetüs sayısında azalma saptanmıştır.  $\geq 1$  mg/kg/gün dozlarda (mg/kg/gün bazında önerilen en yüksek insan dozunun 2.4 katı ve mg/m<sup>2</sup> bazında önerilen en yüksek dozun 0.39 katı) fetal ağırlıklar azalmıştır.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

#### **Konsantrat İnfüzyon zeltisi:**

susuz etanol

*dl*-alfa-tokoferol (E 307)

propilen glikol

susuz sitrik asit (E 330)

#### **Konsantrat İnfüzyon zeltisi için Seyreltici:**

polisorbat 80 (E 436)

makrogol 400

susuz etanol

### 6.2. Geçimsizlikler

TORISEL infüzyon zeltisi doğrudan sulu infüzyon zeltilerine eklenmemelidir. TORISEL'in doğrudan sulu infüzyon zeltilerine eklenmesi ilacın okmesine (presipitasyon) sebep olacaktır. İnfüzyon zeltilerine eklemeyden önce TORISEL konsantrat infüzyon zeltisi her zaman beraberinde gelen seyreltici ile karıştırılmalıdır. TORISEL seyreltici ile kombine edildikten sonra sodyum klorür 9 mg/ml (%0.9) enjeksiyonluk zeltiye eklenebilmektedir.

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

### 6.3. Raf mr

24 ay

#### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

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

Çözücü, ürün ile aynı ambalaj içerisinde buzdolabında ve ışıktan korunarak saklanacağı zamana kadar kontrollü oda sıcaklığında saklanabilir. Çözücü kimyasal ve fiziksel olarak kontrollü oda sıcaklığında en az 12 ay ve 2–8°C arası sıcaklıklarda 24 ay stabildir. Seyreltilmiş ürün 20°C- 25°C arası kontrollü oda ısısında 24 saate kadar stabildir ve daha sonraki seyreltilme aşamasına kadar ışıktan korunmalıdır.

Temsirolimus ve (% 0.9) enjeksiyonluk sodyum klorür karışım çözeltisi hazırlandıktan sonra oda sıcaklığında aşırı güneş ışığından korunarak saklanmalı ve 6 saat içinde kullanılmalıdır.

#### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Konsantrata ait kap kapak sistemi:

Bütül lastik tıpalı 4 ml'lik şeffaf cam flakon (tip 1 cam) ve geçmeli alüminyum conta.

Seyrelticiye ait kap kapak sistemi:

Bütül lastik tıpalı 3 ml'lik şeffaf cam flakon (tip 1 cam) ve geçmeli alüminyum conta

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

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

Uygulama talimatları:

TORISEL 2–8°C arası sıcaklıklarda (buzdolabında) saklanmalı ve ışıktan korunmalıdır.

Muameleler ve karışımların hazırlanması sırasında TORISEL aşırı oda ışığı ve güneş ışığından korunmalıdır.

Uygulamadan önce çözeltinin ve kabın elverdiği ölçüde, TORISEL gözle incelenerek, partikül maddesi ve renk kaybı olup olmadığı denetlenmelidir. TORISEL ile temas eden torba/şişeler cam, polyolefin veya polietilenden üretilmiş olmalıdır.

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

Seyreltme

Her TORISEL flakonu aşağıdaki talimatlara göre seyreltici ile seyreltilmelidir.

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

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

Aşama 1:

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

## Aşama 2:

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

## Uygulama

- Son haline seyreltilmiş çözeltinin uygulaması, TORISEL sodyum klorür çözeltisine eklendiğİ 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 kullanımüdür.
  - Uygun uygulama malzemeleri, aşırı ilaç kaybından kaçınmak ve di-(2-etilheksil)ftalat (DEHP) ekstraksiyonunun hızını düşürmek amacıyla cam, polyolefin 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.

- TORISEL hazırlandığında, polivinil klorürden di-(2-etilheksil)ftalat ekstraksiyonu hızını artırdığı bilinen, polisorbitat 80 içermektedir. Bu durum TORISEL'in hazırlanması ve uygulanması sırasında, hazırlanmanın ardından polivinil klorür kaptaki saklama süresini de içerecek şekilde dikkate alınmalıdır. Bölüm 4.2'de belirtilen önerilerin yakından takip edilmesi önem taşımaktadır.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Wyeth İlaçları A.Ş.

Büyükdere Cad. Maya Akar Center No:100-102, Kat 9 34394 Esentepe - İstanbul

Telefon no: (212) 355 90 00 (6 hat) - Faks no: (212) 211 76 16

## 8. RUHSAT NUMARASI

126/48

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 31.12.2008

Ruhsat yenileme tarihi :

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ