

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Torisel 30 mg concentrato e solvente per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di concentrato per soluzione per infusione contiene 30 mg di temsirolimus.

Dopo la prima diluizione del concentrato con 1,8 ml di solvente, la concentrazione di temsirolimus è pari a 10 mg/ml (vedere paragrafo 4.2).

Eccipienti con effetti noti

Etanolo

- Un flaconcino di concentrato contiene 474 mg di etanolo anidro che è equivalente a 394,6 mg/ml (39,46% w/v).
- 1,8 ml del solvente fornito contiene 358 mg di etanolo anidro che è equivalente a 199,1 mg/ml (19,91% w/v).

Glicole propilenico

- Un flaconcino di concentrato contiene 604 mg di glicole propilenico che è equivalente a 503,3 mg/ml (50,33% w/v).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato e solvente per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Il concentrato è una soluzione limpida, da incolore a giallo pallido, priva di particelle visibili.

Il solvente è una soluzione limpida o leggermente torbida, giallo pallida o gialla, priva di particelle visibili.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma a cellule renali

Torisel è indicato nel trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma avanzato a cellule renali (RCC) che presentino almeno tre dei sei fattori di rischio prognostici (vedere paragrafo 5.1).

Linfoma a cellule mantellari

Torisel è indicato nel trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari refrattario e/o recidivante (MCL) (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico che abbia esperienza nell'utilizzo di medicinali antineoplastici.

Posologia

I pazienti devono essere trattati con 25 mg-50 mg di difenidramina (o simile antistaminico) per via endovenosa circa 30 minuti prima dell'inizio di ciascuna dose di temsirolimus (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento con Torisel deve continuare fino a quando il paziente non stia più traendo beneficio clinico dalla terapia, o fino alla comparsa di tossicità non tollerabile.

Carcinoma a cellule renali

La dose raccomandata di temsirolimus per il RCC avanzato è di 25 mg somministrati per infusione endovenosa in un tempo di 30-60 minuti una volta a settimana.

Il trattamento delle sospette reazioni avverse può richiedere l'interruzione temporanea e/o la riduzione della dose della terapia con temsirolimus. Se non risulta possibile gestire una reazione sospetta con il differimento di dose, si può ridurre progressivamente la dose di temsirolimus di 5 mg/settimana.

Linfoma a cellule mantellari

La dose raccomandata di temsirolimus per il MCL è di 175 mg, infusa in un tempo di 30-60 minuti una volta a settimana per 3 settimane, seguita da dosi settimanali di 75 mg, infuse in un tempo di 30-60 minuti. La dose iniziale di 175 mg è stata associata ad una significativa incidenza di eventi avversi ed ha richiesto una riduzione/differimento del dosaggio nella maggior parte dei pazienti. Il contributo delle dosi iniziali da 175 mg all'ottenimento dell'efficacia non è attualmente noto.

Il trattamento delle sospette reazioni avverse può richiedere la temporanea interruzione e/o la riduzione della dose della terapia di temsirolimus in accordo alle linee guida riportate nelle tabelle seguenti. Se una sospetta reazione avversa non è gestibile con differimento e/o terapia medica ottimale, la dose di temsirolimus deve essere ridotta secondo la seguente tabella di riduzione del dosaggio.

Livelli di riduzione della dose

Livello di riduzione della dose	Dose iniziale 175 mg	Dose di mantenimento ^a 75 mg
-1	75 mg	50 mg
-2	50 mg	25 mg

^a Nello studio clinico per il MCL, sono state consentite fino a due riduzioni di dose per paziente.

Modifiche della dose di temsirolimus in base ai valori settimanali di ANC e conta delle piastrine

ANC	Piastrine	Dose di temsirolimus
$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$	100% della dose pianificata
$< 1,0 \times 10^9/l$	$< 50 \times 10^9/l$	Da valutare ^a

^a Dopo il recupero ad un ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ (1000 cellule/mm³) e piastrine $\geq 50 \times 10^9/l$ (50.000 cellule/mm³), le dosi devono essere modificate al vicino livello di dosaggio più basso in base alla tabella qui sopra. Se il paziente non riesce a mantenere un ANC $> 1,0 \times 10^9/l$ e piastrine $> 50 \times 10^9/l$ al nuovo livello di dose ridotto, quando le conte sono state recuperate, deve essere somministrata la dose vicina più bassa.

Abbreviazione: ANC = conta assoluta dei neutrofilo.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcuno specifico aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Compromissione renale

Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale. Temsirolimus deve essere utilizzato con cautela nei pazienti affetti da severa insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Temsirolimus deve essere utilizzato con cautela in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti con RCC avanzato e compromissione epatica da lieve a moderata non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. Nei pazienti affetti da RCC ed insufficienza epatica severa, la dose raccomandata per i soggetti con valori di base delle piastrine $\geq 100 \times 10^9/l$ è di 10 mg per via endovenosa una volta a settimana infusi in un tempo di 30-60 minuti (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti con MCL e compromissione epatica lieve non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. Temsirolimus non deve essere usato in pazienti con MCL e compromissione epatica moderata o severa (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

Per le indicazioni RCC e MCL non vi è un uso significativo di temsirolimus nella popolazione pediatrica.

Sulla base dei dati disponibili temsirolimus non deve essere usato nella popolazione pediatrica per il trattamento di neuroblastoma, rhabdomyosarcoma o glioma di alto grado, per motivi di efficacia (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Torisel è esclusivamente per uso endovenoso. La soluzione diluita deve essere somministrata per infusione endovenosa.

Il flaconcino di concentrato deve essere prima diluito con 1,8 ml del solvente fornito per ottenere una concentrazione di temsirolimus di 10 mg/ml. La quantità necessaria della miscela di temsirolimus-solvente (10 mg/ml) deve essere aspirata e iniettata rapidamente in soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per iniezione.

Per le istruzioni sulla diluizione e preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al temsirolimus, ai suoi metaboliti (compreso sirolimus), al polisorbato 80, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Uso di temsirolimus in pazienti con MCL con insufficienza epatica moderata o severa.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'incidenza e la gravità degli eventi avversi è dose-dipendente. I pazienti che ricevono la dose iniziale di 175 mg a settimana per il trattamento del MCL devono essere attentamente monitorati per decidere sull'eventualità di ridurre/ritardare la dose.

Popolazione pediatrica

L'uso di temsirolimus in pazienti in età pediatrica non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.1).

Pazienti anziani

Sulla base dei risultati di uno studio di Fase 3 sul RCC, i pazienti anziani (età ≥ 65 anni) hanno una maggiore probabilità di manifestare alcune reazioni avverse, incluse edema, diarrea e polmonite. Sulla base dei risultati di uno studio di Fase 3 sul MCL, i pazienti anziani (età ≥ 65 anni) hanno una maggiore probabilità di manifestare alcune reazioni avverse, incluse effusione pleurica, ansia, depressione, insonnia, dispnea, leucopenia, linfopenia, mialgia, artralgia, perdita del senso del gusto, capogiri, infezioni delle vie respiratorie superiori, mucosite e rinite.

Compromissione renale/insufficienza renale

L'eliminazione del temsirolimus attraverso i reni è trascurabile; non sono stati condotti studi in pazienti con compromissione renale di vario grado (vedere paragrafo 4.2 e 5.2). Temsirolimus non è stato studiato in pazienti sottoposti ad emodialisi.

Casi di insufficienza renale (compresi esiti fatali) sono stati osservati in pazienti che stavano assumendo temsirolimus per il RCC avanzato e/o con insufficienza renale preesistente (vedere paragrafo 4.8).

Compromissione epatica

Si deve usare cautela quando si trattano pazienti con compromissione epatica.

Temsirolimus è metabolizzato prevalentemente attraverso il fegato. In uno studio di Fase 1 in aperto, a dosi scalari, condotto su 110 soggetti con carcinoma avanzato e funzione epatica normale o insufficiente, le concentrazioni di temsirolimus e del suo metabolita sirolimus sono aumentate nei pazienti con elevati livelli di aspartato aminotransferasi (AST) o bilirubina. Si raccomanda una valutazione dei livelli di AST e bilirubina sia prima di iniziare il trattamento con temsirolimus che in seguito ad intervalli periodici. Nei pazienti con moderata e severa insufficienza epatica è stato osservato un aumentato tasso di eventi fatali. Tra gli eventi fatali sono stati inclusi anche i casi dovuti a progressione della malattia; ad ogni modo non può essere esclusa una relazione casuale.

Sulla base dello studio di Fase 1, non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di temsirolimus nei pazienti con RCC con conta piastrinica di base $\geq 100 \times 10^9/l$ ed insufficienza epatica da lieve a moderata (bilirubina totale sino a 3 volte il limite normale superiore [ULN] con qualsiasi anormalità di AST, o come definita dalla Classe A o B di Child-Pugh). Per i pazienti con RCC ed insufficienza epatica severa (bilirubina totale maggiore di 3 volte l'ULN, con qualsiasi anormalità di AST, o come definita dalla Classe C di Child-Pugh), la dose raccomandata per i pazienti con valore di base delle piastrine $\geq 100 \times 10^9/l$ è 10 mg per via endovenosa una volta a settimana, infusi in un tempo di 30-60 minuti (vedere paragrafo 4.2).

Sanguinamento intracerebrale

I pazienti con tumori del sistema nervoso centrale (SNC) (tumori primari del SNC o metastasi) e/o sottoposti a terapia anticoagulante potrebbero essere esposti ad un maggior rischio di sanguinamento intracerebrale (compresi esiti fatali) durante la terapia con temsirolimus.

Trombocitopenia, neutropenia e anemia

Nello studio clinico per il MCL sono stati osservati casi di trombocitopenia e/o neutropenia di grado 3 e 4 (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che assumono temsirolimus che sviluppino trombocitopenia possono essere esposti ad un maggior rischio di eventi emorragici, inclusa epistassi (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che assumono temsirolimus con neutropenia di base possono essere a rischio di contrarre neutropenia febbrile. Sono stati segnalati casi di anemia nel RCC e nel MCL (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di effettuare il monitoraggio dell'emocromo prima di iniziare la terapia con temsirolimus e periodicamente in seguito.

Infezioni

I pazienti possono essere immunodepressi e devono essere attentamente monitorati nell'eventualità della comparsa di infezioni, incluse infezioni opportunistiche. Tra i pazienti che ricevono 175 mg alla settimana per il trattamento di MCL, le infezioni (incluse le infezioni di Grado 3 e 4) sono risultate sostanzialmente aumentate rispetto a quelle riscontrate con le dosi più basse e rispetto a quelle riscontrate con la chemioterapia convenzionale. Sono stati segnalati casi di polmonite da pneumocystis jiroveci (PCP), alcuni con esito fatale, in pazienti trattati con temsirolimus, molti dei quali in terapia anche con corticosteroidi o altri farmaci immunosoppressori. Deve essere presa in considerazione la profilassi della PCP per i pazienti che necessitano di uso concomitante di corticosteroidi o altri farmaci immunosoppressori sulla base degli attuali standard terapeutici.

Cataratta

Sono stati osservati casi di cataratta in alcuni pazienti sottoposti a terapia combinata di temsirolimus con interferone- α (IFN- α).

Ipersensibilità/reazioni da infusione

Ipersensibilità/reazioni da infusione (comprese alcune reazioni pericolose per la vita e rare reazioni fatali) incluse e non limitate a vampate, dolore al torace, dispnea, ipotensione, apnea, perdita di coscienza, ipersensibilità ed anafilassi, sono state associate con la somministrazione di temsirolimus (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni possono insorgere molto precocemente alla prima infusione, ma potrebbero insorgere anche con le infusioni successive. I pazienti devono essere monitorati subito durante la prima infusione e devono essere disponibili cure di supporto appropriate. L'infusione di temsirolimus deve essere interrotta in tutti i pazienti con reazioni da infusione gravi e deve essere somministrata un'appropriate terapia medica. Una valutazione del rapporto rischio/beneficio deve essere fatta prima di continuare la terapia con temsirolimus nei pazienti con reazioni gravi o pericolose per la vita.

Se un paziente nonostante la premedicazione manifesta una reazione di ipersensibilità durante l'infusione di temsirolimus, si deve interrompere l'infusione e tenere in osservazione il paziente per almeno 30-60 minuti (a seconda della gravità della reazione). A discrezione del medico, si può ricominciare il trattamento dopo la somministrazione di un antagonista del recettore H₁ (difenidramina o un antistaminico simile) e un antagonista dei recettori H₂ (20 mg di famotidina per via endovenosa o 50 mg di ranitidina per via endovenosa) circa 30 minuti prima di riprendere l'infusione di temsirolimus. Potrebbe essere presa in considerazione la somministrazione di corticosteroidi; tuttavia, l'efficacia dei corticosteroidi in tale contesto non è stata studiata. L'infusione può essere ripresa ad una velocità inferiore (fino a 60 minuti) e deve essere completata entro 6 ore dal momento in cui temsirolimus è stato aggiunto per la prima volta alla soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per iniezione.

Poiché si raccomanda la somministrazione di un antistaminico H₁ ai pazienti prima dell'inizio dell'infusione endovenosa di temsirolimus, temsirolimus deve essere utilizzato con cautela in pazienti con ipersensibilità nota agli antistaminici o in pazienti che non possono assumere antistaminici per altre motivazioni di carattere medico.

Reazioni di ipersensibilità, comprendenti reazioni anafilattiche/anafilattoidi, angioedema, dermatite esfoliativa, e vasculite da ipersensibilità, sono state associate con la somministrazione orale di sirolimus.

Iperglicemia/intolleranza al glucosio/diabete mellito

I pazienti devono essere informati che il trattamento con temsirolimus può essere associato ad un incremento dei livelli ematici di glucosio in pazienti diabetici e non diabetici. Nello studio clinico RCC, uno studio clinico di Fase 3 per il RCC, il 26% dei pazienti ha riportato iperglicemia come evento avverso. Nello studio clinico MCL, uno studio clinico di Fase 3 per il MCL, l'11% dei pazienti ha riportato iperglicemia come evento avverso. Questo può comportare la necessità di un aumento della dose di, o l'introduzione di una terapia con, insulina e/o agenti ipoglicemizzanti. I pazienti devono essere avvertiti di riferire la comparsa di senso di sete eccessivo o un qualsiasi aumento del volume o della frequenza urinaria.

Patologia polmonare interstiziale

Si sono verificati casi di polmonite interstiziale aspecifica, comprendenti esiti fatali, in pazienti cui era stato somministrato temsirolimus per via endovenosa una volta a settimana. Alcuni pazienti risultavano asintomatici o avevano sintomi minimi con polmoniti che venivano diagnosticate tramite tomografia computerizzata o radiografia del torace. Altri manifestavano sintomi quali dispnea, tosse e febbre. Per alcuni pazienti è stato necessario interrompere il trattamento con temsirolimus o iniziare un trattamento con corticosteroidi e/o antibiotici, mentre altri pazienti hanno continuato il trattamento senza ulteriore intervento. Si raccomanda di sottoporre i pazienti a valutazione radiografica di base, mediante tomografia computerizzata polmonare o radiografia del torace, prima di iniziare la terapia con temsirolimus. Può essere presa in considerazione una valutazione di follow-up periodica. Si raccomanda uno stretto monitoraggio dei pazienti per la comparsa di sintomi respiratori clinici; i pazienti devono essere avvisati di riferire tempestivamente ogni sintomo respiratorio nuovo o in peggioramento. Se si manifestano sintomi respiratori clinicamente significativi, la somministrazione di temsirolimus può essere sospesa fino a dopo la risoluzione dei sintomi e il miglioramento dei referti radiografici relativi a polmonite. Nella diagnosi differenziale si deve tenere conto delle infezioni opportunistiche quali la PCP. Può essere preso in considerazione il trattamento empirico con corticosteroidi e/o antibiotici. Per i pazienti che necessitano dell'uso di corticosteroidi deve essere presa in considerazione la profilassi della PCP sulla base degli attuali standard terapeutici.

Iperlipemia

L'uso di temsirolimus è stato associato ad aumento dei livelli sierici di trigliceridi e colesterolo. Nello studio clinico RCC di fase 1, il 27% dei pazienti ha riportato iperlipemia come evento avverso. Nello studio clinico MCL, il 9,3% dei pazienti ha riportato iperlipemia come evento avverso. Questo può comportare la necessità di iniziare o aumentare il dosaggio di un trattamento con agenti ipolipemizzanti. Occorre verificare i livelli sierici di colesterolo e trigliceridi prima e durante il trattamento con temsirolimus. L'associazione nota tra temsirolimus e iperlipemia può predisporre all'infarto miocardico.

Complicazioni nella cicatrizzazione delle ferite

L'uso di temsirolimus è stato associato ad una cicatrizzazione anomala delle ferite; pertanto, l'utilizzo di temsirolimus nel periodo peri-chirurgico deve essere effettuato con cautela.

Tumori maligni

L'immunosoppressione può comportare il possibile sviluppo di linfoma o di altri tumori maligni, soprattutto a carico della cute. Come d'abitudine nei pazienti a maggior rischio di cancro della cute, si deve limitare l'esposizione alla luce solare e ultravioletta (UV) indossando indumenti protettivi e utilizzando una crema solare con un fattore di protezione elevato.

Uso concomitante di temsirolimus con sunitinib

La combinazione di temsirolimus con sunitinib è risultata in una tossicità legata alla dose. Le tossicità legate alla dose (rash eritematoso maculopapulare di Grado 3/4, gotta/cellulite richiedente ospedalizzazione) sono state osservate in 2 pazienti su 3 trattati nella prima coorte di uno studio di Fase 1 a dosi di temsirolimus di 15 mg per via endovenosa alla settimana e sunitinib 25 mg per via orale al giorno (Giorni 1-28 seguiti da 2 settimane di riposo) (vedere paragrafo 4.5).

Uso concomitante di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori) e/o calcio-antagonisti

Deve essere prestata attenzione quando temsirolimus viene somministrato contemporaneamente ad ACE inibitori (ad es. ramipril) e/o calcio-antagonisti (ad es. amlodipina). Si può verificare un aumento del rischio di edema angioneurotico (incluse reazioni ritardate che si verificano 2 mesi dopo l'inizio della terapia) nei pazienti che assumono temsirolimus in concomitanza ad un ACE inibitore e/o un calcio-antagonista (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Agenti che inducono il metabolismo del CYP3A

Sostanze quali carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina e *Hypericum perforatum* sono forti induttori del CYP3A4/5 e possono diminuire l'esposizione composita delle sostanze farmacologiche attive, temsirolimus e il suo metabolita, sirolimus. Pertanto, nei pazienti con RCC, deve essere evitata la somministrazione continua oltre 5-7 giorni con agenti che sono potenziali induttori del CYP3A4/5. Nei pazienti con MCL, si raccomanda di evitare la co-somministrazione di induttori del CYP3A4/5 a causa delle dosi maggiori di temsirolimus (vedere paragrafo 4.5).

Agenti che inibiscono il metabolismo del CYP3A

Sostanze quali gli inibitori delle proteasi (nelfinavir, ritonavir), gli antifungini (es. itraconazolo, ketoconazolo, voriconazolo e il nefazodone) sono forti inibitori del CYP3A4 e possono aumentare la concentrazione ematica delle sostanze farmacologiche attive, temsirolimus e il suo metabolita sirolimus. Pertanto, deve essere evitato il trattamento concomitante con agenti con forte potenziale di inibizione del CYP3A4. Il trattamento concomitante con moderati inibitori del CYP3A4 (aprepitant, eritromicina, fluconazolo, verapamil, succo di pompelmo) deve essere somministrato con cautela in pazienti che ricevono una dose di temsirolimus di 25 mg e deve essere evitato in pazienti che ricevono dosi maggiori di 25 mg (vedere paragrafo 4.5). Devono essere considerati trattamenti alternativi con agenti che non abbiano un potenziale di inibizione del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Agenti che interferiscono con la glicoproteina-P

L'uso concomitante di inibitori di mTOR con inibitori della glicoproteina-P (P-gp) può aumentare i livelli ematici degli inibitori di mTOR. Si deve usare cautela quando temsirolimus è co-somministrato con farmaci che inibiscono la glicoproteina-P. Le condizioni cliniche del paziente devono essere monitorate attentamente. Potrebbe rendersi necessario un aggiustamento della dose di temsirolimus (vedere paragrafo 4.5).

Vaccinazioni

Gli immunosoppressori possono influenzare la risposta alle vaccinazioni. Durante il trattamento con temsirolimus la vaccinazione può risultare meno efficace. Deve essere evitato l'uso di vaccini vivi

durante il trattamento con temsirolimus. Esempi di vaccini vivi sono i seguenti: vaccini contro il morbillo, parotite, rosolia, poliomielite orale, Bacillo di Calmette-Guérin (BCG), febbre gialla, varicella e tifo TY21a.

Informazioni sull'Eccipiente

Etanolo

Dopo la prima diluizione del concentrato con 1,8 ml del solvente fornito, la miscela di concentrato-solvente contiene il 35% in volume di etanolo (alcol), cioè fino a 0,693 g per dose da 25 mg di temsirolimus, equivalente a 18 ml di birra o a 7 ml di vino per dose. Pazienti che assumono la dose più alta da 175 mg di temsirolimus, per il trattamento iniziale del MCL, assumono fino a 4,85 g di etanolo (equivalente a 122 ml di birra o a 49 ml di vino per dose).

Di seguito è riportato un esempio di esposizione all'etanolo sulla base di una singola dose giornaliera massima (vedere paragrafo 4.2):

- La somministrazione della dose più alta di 175 mg di temsirolimus per il trattamento iniziale del MCL a un adulto del peso di 70 kg comporterebbe un'esposizione a 69,32 mg/kg di etanolo che può causare un aumento della concentrazione di alcool nel sangue (BAC) di circa 11,5 mg/100 ml.

Per confronto, per un adulto che beve un bicchiere di vino o 500 ml di birra, il BAC è probabile che sia di circa 50 mg/100 ml.

La quantità di etanolo in questo medicinale non sembra avere effetto su adulti e adolescenti e i suoi effetti nei bambini non sono evidenti. Potrebbero verificarsi alcuni effetti, come la sonnolenza, nei neonati e nei bambini piccoli.

L'etanolo contenuto in questo medicinale deve essere valutato con cautela nei seguenti gruppi di pazienti che potrebbero essere maggiormente a rischio di insorgenza di effetti avversi associati all'etanolo:

- Donne in gravidanza o che allattano al seno (vedere paragrafo 4.6)
- Pazienti che soffrono di alcolismo.

Da tenere in considerazione nelle donne in stato di gravidanza o in allattamento al seno, bambini e gruppi di pazienti ad alto rischio, quali i pazienti affetti da patologie epatiche o da epilessia. La quantità di alcool contenuta in questo medicinale può modificare l'effetto di altre medicine.

La co-somministrazione con medicinali contenenti per es. glicole propilenico o etanolo può portare all'accumulo di etanolo e indurre effetti avversi, in particolare nei bambini piccoli con attività metabolica bassa o immatura.

La quantità di alcool contenuta in questo medicinale può compromettere l'abilità a guidare veicoli o usare macchinari (vedere paragrafo 4.7).

Glicole propilenico

Torisel contiene glicole propilenico (vedere paragrafo 2). Di seguito è riportato un esempio di esposizione al glicole propilenico sulla base di una singola dose giornaliera massima (vedere paragrafo 4.2): la somministrazione della dose più alta di 175 mg di temsirolimus per il trattamento iniziale del MCL a un adulto del peso di 70 kg comporterebbe un'esposizione di 50,33 mg/kg/giorno di glicole propilenico.

Il monitoraggio clinico, inclusa la misurazione del gap osmolare e/o anionico, è richiesto nei pazienti con insufficienze epatica e/o renale che ricevono una dose ≥ 50 mg/kg/giorno di glicole propilenico.

Sono stati riportati vari effetti avversi attribuiti al glicole propilenico, come disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), danno renale acuto e disfunzione epatica.

La somministrazione prolungata di prodotti contenenti glicole propilenico, così come la co-somministrazione con altri substrati dell'alcol deidrogenasi (ad es. etanolo), aumenta il rischio di accumulo di glicole propilenico e tossicità, specialmente nei pazienti con insufficienza epatica o renale.

Dosi di glicole propilenico di ≥ 1 mg/kg/giorno possono indurre gravi effetti avversi nei neonati, mentre dosi di ≥ 50 mg/kg/giorno possono indurre effetti avversi nei bambini con meno di 5 anni di età, pertanto la somministrazione deve essere esclusivamente considerata caso per caso.

La somministrazione di ≥ 50 mg/kg/giorno di glicole propilenico a donne in gravidanza o in allattamento deve essere esclusivamente considerata caso per caso (vedere paragrafo 4.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Uso concomitante di temsirolimus con sunitinib

La combinazione di temsirolimus con sunitinib è risultata in una tossicità legata alla dose. Le tossicità legate alla dose (rash eritematoso maculopapulare di Grado 3/4, gotta/cellulite richiedente ospedalizzazione) sono state osservate in 2 pazienti su 3 trattati nella prima coorte di uno studio di Fase 1 a dosi di temsirolimus di 15 mg per via endovenosa alla settimana e sunitinib 25 mg per via orale al giorno (Giorni 1-28 seguiti da 2 settimane di riposo) (vedere paragrafo 4.4).

Uso concomitante di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori) e/o calcio-antagonisti

Una maggiore incidenza di edema angioneurotico (incluse reazioni ritardate che si verificano 2 mesi dopo l'inizio della terapia) è stata osservata in pazienti che hanno assunto temsirolimus o altri inibitori di mTOR in combinazione con un ACE inibitore (ad es. ramipril) e/o un calcio-antagonista (ad es. amlodipina) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Agenti che inducono il metabolismo del CYP3A

La co-somministrazione di temsirolimus con rifampicina, un potente induttore del CYP3A4/5, non ha avuto alcun effetto significativo sulla concentrazione massima (C_{max}) né sull'area sotto la curva concentrazione vs. tempo (AUC) del temsirolimus dopo somministrazione endovenosa, ma ha diminuito la C_{max} del sirolimus del 65% e la sua AUC del 56%, in confronto al trattamento con il solo temsirolimus. Pertanto, il trattamento concomitante con agenti che hanno un potenziale di induzione del CYP3A4/5 deve essere evitato (es. carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina e *Hypericum perforatum*) (vedere paragrafo 4.4).

Agenti che inibiscono il metabolismo del CYP3A

La co-somministrazione di temsirolimus 5 mg con ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, non ha avuto alcun effetto significativo sulla C_{max} né sulla AUC del temsirolimus; tuttavia, l'AUC relativa al sirolimus è aumentata di un fattore pari a 3,1, e la AUC totale (temsirolimus + sirolimus) è aumentata di un fattore pari a 2,3, in confronto al trattamento con il solo temsirolimus. L'effetto sulle concentrazioni libere di sirolimus non è stato determinato, ma si ritiene sia maggiore dell'effetto sulle concentrazioni nel sangue intero, a causa del legame di saturazione con gli eritrociti. L'effetto può anche essere più pronunciato alla dose di 25 mg. Pertanto, sostanze che sono potenti inibitori dell'attività del CYP3A4 (es. nelfinavir, ritonavir, itraconazolo, ketoconazolo, voriconazolo,

nefazodone) aumentano la concentrazione ematica del sirolimus. Deve essere evitato il trattamento concomitante di temsirolimus con questi agenti (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento concomitante con agenti con un moderato potenziale di inibizione del CYP3A4 (es. diltiazem, verapamil, claritromicina, eritromicina, aprepitant, amiodarone) deve essere somministrato solo con cautela nei pazienti che ricevono 25 mg e deve essere evitato nei pazienti che ricevono dosi di temsirolimus maggiori di 25 mg.

Cannabidiolo (inibitore della P-gp)

Sono stati segnalati aumenti dei livelli ematici di altri inibitori di mTOR in caso di uso concomitante con cannabidiolo. In uno studio condotto su volontari sani, la co-somministrazione di cannabidiolo con un altro inibitore di mTOR somministrato per via orale ha determinato un aumento dell'esposizione all'inibitore di mTOR di circa 2,5 volte sia per la C_{max} sia per l'AUC, dovuto all'inibizione dell'efflusso della P-gp intestinale da parte del cannabidiolo. È stato dimostrato che temsirolimus era un substrato della P-gp *in vitro*. Si deve usare cautela nella co-somministrazione di cannabidiolo e temsirolimus, monitorando attentamente gli effetti indesiderati e, se necessario, aggiustando la dose di temsirolimus (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Interazioni con medicinali metabolizzati dal CYP2D6 o dal CYP3A4/5

La concentrazione di desipramina, un substrato del CYP2D6, non è stata modificata se somministrata in concomitanza con 25 mg di temsirolimus in 23 soggetti sani. Sono stati valutati gli effetti dell'inibizione del CYP2D6 su 36 pazienti affetti da MCL, compresi 4 metabolizzatori deboli, dopo somministrazione di temsirolimus a dosi singole di 175 mg e 75 mg. L'analisi della farmacocinetica di popolazione basata su un campionamento sparso non ha evidenziato effetti di interazione clinicamente significativi sull'AUC e sulla C_{max} del substrato del CYP2D6 desipramina. Non sono attesi effetti clinicamente significativi quando il temsirolimus è somministrato in concomitanza con agenti metabolizzati dal CYP2D6.

L'effetto di una dose di temsirolimus da 175 o 75 mg sui substrati CYP3A4/5 non è stato studiato. Tuttavia, gli studi *in vitro* effettuati su microsomi di fegato umano seguiti da un modello farmacocinetico su base fisiologica indicano che le concentrazioni nel sangue raggiunte dopo una dose di temsirolimus da 175 mg determinano, con molta probabilità, una correlata inibizione del CYP3A4/5 (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, si consiglia cautela in caso di somministrazione concomitante di una dose di temsirolimus da 175 mg con medicinali che sono metabolizzati prevalentemente attraverso il CYP3A4/5 e che hanno un ristretto indice terapeutico.

Interazioni con medicinali che sono substrati per la glicoproteina-P

In uno studio *in vitro*, temsirolimus ha inibito il trasporto dei substrati della glicoproteina-P (P-gp) con un valore IC_{50} pari a 2 μ M. L'effetto dell'inibizione della P-gp *in vivo* non è stato studiato in uno studio clinico di interazione farmacologica; tuttavia recenti dati preliminari provenienti da uno studio di Fase 1 sull'associazione di lenalidomide (alla dose di 25 mg) e temsirolimus (alla dose di 20 mg) sembrano confermare i risultati *in vitro* e suggerire un aumentato rischio di eventi avversi. Pertanto, quando temsirolimus è co-somministrato con medicinali che sono substrati della glicoproteina-P (P-gp) (ad es. digossina, vincristina, colchicina, dabigatran, lenalidomide e paclitaxel) si deve monitorare attentamente l'insorgenza di eventi avversi correlati alla co-somministrazione di tali medicinali.

Agenti anfifilici

Temsirolimus è stato associato a fosfolipidosi nei ratti. La fosfolipidosi non è stata osservata nei topi e nelle scimmie trattate con temsirolimus, né è stata documentata nei pazienti trattati con temsirolimus. Sebbene la fosfolipidosi non è risultata costituire un rischio per i pazienti cui è stato somministrato temsirolimus, è possibile che la somministrazione combinata di temsirolimus con altri

agenti anfililici come l'amiodarone o le statine possa determinare un aumentato rischio di tossicità polmonare anfililica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/Contracezione negli uomini e nelle donne

Poiché il rischio correlato alla potenziale esposizione al farmaco nella fase iniziale di una gravidanza non è noto, le donne potenzialmente fertili devono essere avvertite di non iniziare una gravidanza durante il trattamento con Torisel.

Uomini che hanno partner in età potenzialmente fertile devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci dal punto di vista medico durante l'utilizzo di Torisel (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del temsirolimus in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva. In studi sulla riproduzione condotti su animali, temsirolimus ha causato embrio/fetotossicità che si è manifestata come mortalità e peso ridotto del feto (con ritardo associato nella ossificazione scheletrica) nei ratti e nei conigli. Effetti teratogenici (onfalocele) sono stati osservati nei conigli (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Torisel non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che il rischio per l'embrione sia giustificato dal beneficio atteso per la madre. Il contenuto di etanolo di questo prodotto deve essere tenuto in considerazione nelle donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.4).

Torisel contiene glicole propilenico (vedere paragrafo 4.4). Il glicole propilenico non ha mostrato effetti tossici sulla riproduzione o lo sviluppo in animali o nell'uomo, tuttavia, può raggiungere il feto. La somministrazione di ≥ 50 mg/kg/giorno di glicole propilenico a donne in gravidanza deve essere esclusivamente considerata caso per caso.

Allattamento

Non è noto se il temsirolimus sia escreto nel latte materno umano. L'escrezione del temsirolimus nel latte non è stata studiata negli animali. Tuttavia, sirolimus, il principale metabolita del temsirolimus, è escreto nel latte dei ratti che allattano. A causa della possibilità di reazioni avverse dovute al temsirolimus in neonati allattati al seno, deve essere interrotto l'allattamento al seno durante la terapia. Il contenuto di etanolo in questo prodotto deve essere tenuto in considerazione nelle donne che allattano al seno (vedere paragrafo 4.4).

Torisel contiene glicole propilenico (vedere paragrafo 4.4). Il glicole propilenico non ha mostrato effetti tossici sulla riproduzione o lo sviluppo in animali o nell'uomo, tuttavia, ed è stato ritrovato nel latte materno e potrebbe essere assorbito oralmente dal lattante. La somministrazione di ≥ 50 mg/kg/giorno di glicole propilenico a donne in allattamento deve essere esclusivamente considerata caso per caso.

Fertilità

Nei maschi di ratto, sono state riportate diminuzione della fertilità e riduzioni parzialmente reversibili della conta dello sperma (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sulla base dei dati disponibili, temsirolimus non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Nei pazienti che ricevono la dose più alta da 175 mg per via endovenosa di temsirolimus per il trattamento del MCL, la quantità di etanolo in questo medicinale può compromettere l'abilità a guidare veicoli o usare macchinari (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni più gravi osservate con temsirolimus negli studi clinici sono reazioni di ipersensibilità/da infusione (incluse alcune reazioni pericolose per la vita e rare reazioni fatali), iperglicemia/intolleranza al glucosio, infezioni, patologia polmonare interstiziale (polmonite), iperlipemia, emorragia intracranica, insufficienza renale, perforazione intestinale, complicazioni nella cicatrizzazione delle ferite, trombocitopenia, neutropenia (inclusa neutropenia febbrile), embolia polmonare.

Le reazioni avverse (di ogni grado) osservate in almeno il 20% dei pazienti negli studi di registrazione relativi a RCC e a MCL includono anemia, nausea, rash (inclusi rash, rash prurítico, rash maculopapulare, rash pustolare), riduzione dell'appetito, edema, astenia, affaticamento, trombocitopenia, diarrea, ipertensione, epistassi, infiammazione delle mucose, stomatite, vomito, iperglicemia, ipercolesterolemia, disgeusia, prurito, tosse, infezioni, polmonite, dispnea.

Sono stati osservati casi di cataratta in alcuni pazienti che hanno ricevuto la combinazione di temsirolimus ed IFN- α .

Sulla base dei risultati degli studi di fase 3, i pazienti anziani hanno una maggiore probabilità di manifestare alcune reazioni avverse, inclusi edema facciale, polmonite, versamento pleurico, ansia, depressione, insonnia, dispnea, leucopenia, linfopenia, mialgia, artralgia, ageusia, capogiri, infezioni delle alte vie respiratorie, mucosite e rinite.

Gravi reazioni avverse osservate negli studi clinici con temsirolimus per il RCC avanzato, ma non negli studi clinici per il MCL includono: anafilassi, rallentata cicatrizzazione delle ferite, insufficienza renale con esiti fatali ed embolia polmonare.

Gravi reazioni avverse osservate negli studi clinici con temsirolimus per il MCL, ma non negli studi clinici per il RCC avanzato includono: trombocitopenia e neutropenia (inclusa neutropenia febbrile).

Vedere il paragrafo 4.4 per ulteriori informazioni riguardanti reazioni avverse gravi, incluse le azioni appropriate a cui ricorrere nel caso in cui si verificano specifiche reazioni.

La possibilità che si manifestino effetti indesiderati dopo la dose settimanale di temsirolimus di 175 mg per MCL, per es. infezioni di Grado 3 o 4 o trombocitopenia, è associata ad una più alta incidenza di quella osservata con la dose settimanale di temsirolimus di 75 mg o con la chemioterapia convenzionale.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate nei pazienti con RCC e MCL negli studi di fase 3 sono elencate nella tabella sottostante (Tabella 1), in base alla classificazione per sistemi e organi, per frequenza e grado di gravità (NCI-CTCAE). Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1: Reazioni avverse riportate negli studi clinici RCC (studio 3066K1-304) e MCL (studio 3066K1-305)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse	Numero di casi per tutti i gradi n (%)	Numero dei casi di grado 3 e 4 n (%)	
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezioni virali e batteriche (incluse infezioni, infezioni virali, cellulite, herpes zoster, herpes orale, influenza, herpes simplex, herpes zoster oftalmico, infezioni da herpes virus, infezioni batteriche, bronchite*, ascesso, infezioni delle ferite, infezioni delle ferite post-operatorie)	91 (28,3)	18 (5,6)	
		Polmonite ^a (incluso polmonite interstiziale)	35 (10,9)	16 (5,0)	
	Comune	Sepsi* (incluso shock settico)	5 (1,6)	5 (1,6)	
		Candidiasi (incluse candidiasi orale ed anale) e infezioni fungine/infezioni fungine della pelle	16 (5,0)	0 (0,0)	
		Infezioni del tratto urinario (incluso cistite)	29 (9,0)	6 (1,9)	
		Infezioni delle alte vie respiratorie	26 (8,1)	0 (0,0)	
		Faringite	6 (1,9)	0 (0,0)	
		Sinusite	10 (3,1)	0 (0,0)	
		Rinite	7 (2,2)	0 (0,0)	
		Follicolite	4 (1,2)	0 (0,0)	
	Non comune	Laringite	1 (0,3)	0 (0,0)	
	Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Neutropenia	46 (14,3)	30 (9,3)
			Trombocitopenia**	97 (30,2)	56 (17,4)
Anemia			132 (41,1)	48 (15)	
Comune		Leucopenia **	29 (9,0)	10 (3,1)	
		Linfopenia	25 (7,8)	16 (5,0)	
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Reazioni di ipersensibilità / ipersensibilità al medicinale	24 (7,5)	1 (0,3)	

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse	Numero di casi per tutti i gradi n (%)	Numero dei casi di grado 3 e 4 n (%)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Iperglicemia	63 (19,6)	31 (9,7)
		Ipercolesterolemia	60 (18,7)	1 (0,3)
		Ipertrigliceridemia	56 (17,4)	8 (2,5)
		Riduzione dell'appetito	107 (33,3)	9 (2,8)
		Ipocaliemia	44 (13,7)	13 (4,0)
	Comune	Diabete mellito	10 (3,1)	2 (0,6)
		Disidratazione	17 (5,3)	8 (2,5)
		Ipocalcemia	21 (6,5)	5 (1,6)
		Ipofosfatemia	26 (8,1)	14 (4,4)
		Iperlipidemia	4 (1,2)	0 (0,0)
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Insonnia	45 (14,0)	1 (0,3)
	Comune	Depressione	16 (5,0)	0 (0,0)
		Ansia	28 (8,7)	0 (0,0)
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Disgeusia	55 (17,1)	0 (0,0)
		Mal di testa	55 (17,1)	2 (0,6)
	Comune	Capogiri	30 (9,3)	1 (0,3)
		Parestesia	21 (6,5)	1 (0,3)
		Sonnolenza	8 (2,5)	1 (0,3)
		Ageusia	6 (1,9)	0 (0,0)
	Non comune	Emorragia intracranica	1 (0,3)	1 (0,3)
	Patologie dell'occhio	Comune	Congiuntivite (inclusi congiuntivite, disturbi della lacrimazione)	16 (5,0)
Non comune		Emorragia oculare***	3 (0,9)	0 (0,0)
Patologie cardiache	Non comune	Versamento pericardico	3 (0,9)	1 (0,3)
Patologie vascolari	Comune	Tromboembolismo venoso (inclusi trombosi venosa profonda, trombosi venosa)	7 (2,2)	4 (1,2)
		Tromboflebite	4 (1,2)	0 (0,0)
		Iperensione	20 (6,2)	3 (0,9)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Dispnea ^a	79 (24,6)	27 (8,4)
		Epistassi **	69 (21,5)	1 (0,3)
		Tosse	93 (29,0)	3 (0,9)
	Comune	Malattia polmonare interstiziale ^{a,****}	16 (5,0)	6 (1,9)
		Versamento pleurico ^{a,b}	19 (5,9)	9 (2,8)
	Non comune	Embolia polmonare ^a	2 (0,6)	1 (0,3)
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea	109 (34,0)	5 (1,6)
		Diarrea	109 (34,0)	16 (5,0)
		Stomatite	67 (20,9)	3 (0,9)
		Vomito	57 (17,8)	4 (1,2)
		Stipsi	56 (17,4)	0 (0,0)
		Dolore addominale	56 (17,4)	10 (3,1)
	Comune	Emorragia gastrointestinale (inclusi emorragia anale, rettale, emorroidale, emorragia dalla bocca e dalle labbra, sanguinamento gengivale)	16 (5,0)	4 (1,2)
		Gastrite **	7 (2,1)	2 (0,6)
		Disfagia	13 (4,0)	0 (0,0)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse	Numero di casi per tutti i gradi n (%)	Numero dei casi di grado 3 e 4 n (%)
		Distensione addominale	14 (4,4)	1 (0,3)
		Stomatite aftosa	15 (4,7)	1 (0,3)
		Dolore orale	9 (2,8)	1 (0,3)
		Gengivite	6 (1,9)	0 (0,0)
	Non comune	Perforazione intestinale ^a /duodenale	2 (0,6)	1 (0,3)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Rash (inclusi rash, rash prurítico, rash maculopapulare, rash, rash generalizzato, rash macular, rash papulare)	138 (43,0)	16 (5,0)
		Prurito (incluso prurito generalizzato)	69 (21,5)	4 (1,2)
		Secchezza della pelle	32 (10,0)	1 (0,3)
	Comune	Dermatite	6 (1,9)	0 (0,0)
		Rash esfoliativo	5 (1,6)	0 (0,0)
		Acne	15 (4,7)	0 (0,0)
		Patologie delle unghie	26 (8,1)	0 (0,0)
		Ecchimosi***	5 (1,6)	0 (0,0)
Petecchie***	4 (1,2)	0 (0,0)		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia	50 (15,6)	2 (0,6)
		Dolore alla schiena	53 (16,5)	8 (2,5)
	Comune	Mialgia	19 (5,9)	0 (0,0)
Patologie renali e urinarie	Comune	Insufficienza renale ^a	5 (1,6)	0 (0,0)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Affaticamento	133 (41,4)	31 (9,7)
		Edema (inclusi edema generalizzato, edema facciale, edema periferico, edema scrotale, edema genitale)	122 (38,0)	11 (3,4)
		Astenia ^a	67 (20,9)	16 (5,0)
		Infiammazione delle mucose	66 (20,6)	7 (2,2)
		Piressia	91 (28,3)	5 (1,6)
		Dolore	36 (11,2)	7 (2,2)
		Brividi	32 (10,0)	1 (0,3)
		Dolore al torace	32 (10,0)	1 (0,3)
	Non comune	Rallentata cicatrizzazione delle ferite	2 (0,6)	0 (0,0)
Esami diagnostici	Molto comune	Aumento della creatinina nel sangue	35 (10,9)	4 (1,2)
	Comune	Aumento dell'aspartato aminotransferasi	27 (8,4)	5 (1,6)
	Comune	Aumento dell'alanina aminotransferasi	17 (5,3)	2 (0,6)

^a Un caso fatale

^b Si è verificato un evento fatale di versamento pleurico nel braccio a dose bassa (175/25 mg) dello studio MCL

* Reazioni per la maggior parte di Grado 3 e oltre del NCI-CTC osservate negli studi clinici di temsirolimus per il MCL

** Reazioni per la maggior parte di tutti i gradi della scala NCI-CTC osservate negli studi clinici di temsirolimus per il MCL

*** Reazioni tutte di Grado 1 e 2 osservate negli studi clinici di temsirolimus per il MCL

**** La malattia polmonare interstiziale viene definita da un insieme di Termini Preferiti correlati: malattia polmonare interstiziale (n = 6), polmonite^a (n = 7), alveolite (n = 1), alveolite allergica (n = 1), fibrosi polmonare (n = 1) e polmonite eosinofila (n = 0).

Le reazioni avverse osservate dopo la commercializzazione sono elencate nella tabella sottostante (Tabella 2).

Tabella 2: Reazioni avverse osservate dopo la commercializzazione

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Raro	Polmonite da <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Reazioni del tipo edema angioneurotico
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota	Sindrome di Stevens-Johnson
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Non nota	Rabdomiolisi

Descrizione di reazioni avverse specifiche

Esperienza post-marketing

Reazioni del tipo edema angioneurotico sono state osservate in alcuni pazienti che hanno assunto temsirolimus associato ad ACE inibitori.

Sono stati segnalati casi di PCP, alcuni con esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

In uno studio di Fase 1/2, a 71 pazienti (59 pazienti di età compresa tra 1 e 17 anni e 12 pazienti di età compresa tra 18 e 21 anni) è stato somministrato temsirolimus a dosi diverse all'interno di un intervallo compreso tra i 10 mg/m² ai 150 mg/m² (vedere paragrafo 5.1).

Le reazioni avverse riportate nella più alta percentuale di pazienti erano di tipo ematologico (anemia, leucopenia, neutropenia e trombocitopenia), di tipo metabolico (ipercolesterolemia, iperlipemia, iperglicemia, aumento dei livelli plasmatici di aspartato amino transferasi sierica [AST] e di alanino amino transferasi sierica [ALT]) e al livello dell'apparato digerente (mucosite, stomatite, nausea e vomito).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non si dispone di alcun trattamento specifico per i casi di sovradosaggio di temsirolimus. Sebbene temsirolimus sia stato somministrato senza problemi di sicurezza a pazienti con cancro del rene con dosi ripetute per via endovenosa fino a 220 mg/m², nel MCL, due somministrazioni di 330 mg di temsirolimus alla settimana in un paziente hanno comportato emorragia rettale di Grado 3 e diarrea di Grado 2.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitori della proteina chinasi; codice ATC: L01E G01

Meccanismo d'azione

Temsirolimus è un inibitore selettivo di mTOR (target della rapamicina nei mammiferi). Temsirolimus si lega ad una proteina intracellulare (FKBP-12), ed il complesso proteina-temsirolimus lega ed inibisce l'attività di mTOR che controlla la divisione cellulare. *In vitro*, ad alte concentrazioni (10-20 µM), il temsirolimus può legare e inibire l'mTOR in assenza dell'FKBP-12. È stata osservata una risposta alla dose bifasica di inibizione della crescita cellulare. Alte concentrazioni hanno portato a completa inibizione della crescita cellulare *in vitro*, mentre l'inibizione mediata dal complesso FKBP-12/temsirolimus da solo ha portato ad una diminuzione approssimativamente del 50% della proliferazione cellulare. L'inibizione dell'attività di mTOR determina in G1 un ritardo della crescita a concentrazioni nanomolari e un arresto della crescita a concentrazioni micromolari nelle cellule tumorali trattate causata da interruzione selettiva della traduzione di proteine che regolano il ciclo cellulare, come le cicline di tipo D, c-myc e la ornitina decarbossilasi. Quando l'attività mTOR è inibita, la sua capacità di fosforilare, e quindi controllare l'attività dei fattori di traduzione proteica (4E-BP1 e S6K, entrambi a valle di mTOR nella via di P13 chinasi/AKT) che controllano la divisione cellulare, risulta bloccata.

In aggiunta alle proteine che regolano il ciclo cellulare, mTOR è in grado di regolare la traduzione dei fattori indotti dall'ipossia, HIF-1 e HIF-2 alfa. Questi fattori di trascrizione regolano la capacità dei tumori di adattarsi ai microambienti in ipossia, e di produrre il fattore angiogenico "fattore di crescita endoteliale vascolare" (VEGF). L'attività antitumorale di temsirolimus, quindi, può essere dovuta in parte alla sua capacità di abbassare i livelli di HIF e VEGF nel tumore o nel microambiente tumorale, impedendo quindi lo sviluppo vascolare.

Efficacia e sicurezza clinica

Carcinoma a cellule renali

La sicurezza e l'efficacia di temsirolimus nel trattamento del RCC avanzato sono state studiate nei due studi clinici randomizzati di seguito presentati:

Studio clinico RCC 1

Lo studio clinico RCC 1 era uno studio di Fase 3, multicentrico, a 3 bracci, randomizzato, in aperto in pazienti che non avevano ricevuto precedentemente alcun trattamento, affetti da RCC avanzato che presentavano 3 o più dei 6 fattori di rischio prognostici (meno di 1 anno intercorso tra la diagnosi iniziale di RCC e la randomizzazione, performance status di Karnofsky di 60 o 70, emoglobina più bassa del limite inferiore normale, livelli di calcio corretti maggiori di 10 mg/dl, lattato deidrogenasi >1,5 volte il limite superiore normale, più di 1 organo interessato da metastasi). L'endpoint principale dello studio era la sopravvivenza complessiva (overall survival, OS). Gli endpoint secondari comprendevano sopravvivenza senza ulteriore progressione della malattia (progression-free survival, PFS), tasso di risposta oggettiva (objective response rate, ORR), tasso di beneficio clinico (clinical benefit rate), il tempo al fallimento del trattamento (time to treatment failure, TTF), e la misura della sopravvivenza aggiustata per la qualità di vita. I pazienti sono stati stratificati a seconda del precedente stato di nefrectomia in 3 aree geografiche e sono stati assegnati in maniera randomizzata (1:1:1) per ricevere solo IFN-α (n = 207), solo temsirolimus (25 mg a settimana, n = 209) o IFN-α e temsirolimus in combinazione (n = 210).

Nello studio clinico RCC 1, temsirolimus 25 mg è stato associato ad un vantaggio statisticamente significativo sull'IFN-α rispetto all'endpoint principale dell'OS alla seconda analisi ad interim pre-

specificata (n = 446 eventi; p = 0,0078). Il braccio trattato con temsirolimus ha mostrato un aumento del 49% del valore mediano dell'OS in confronto con il braccio trattato con l'IFN- α . Anche rispetto agli endpoint secondari di PFS, TTF e tasso di beneficio clinico temsirolimus ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo rispetto al braccio trattato con IFN- α .

La combinazione di temsirolimus 15 mg ed IFN- α non ha comportato un aumento significativo nella sopravvivenza complessiva quando confrontato con il solo IFN- α sia all'analisi ad interim (mediana di 8,4 vs. 7,3 mesi, rapporto di rischio = 0,96, p = 0,6965) che all'analisi finale (mediana di 8,4 vs. 7,3 mesi, rapporto di rischio = 0,93, p = 0,4902). Il trattamento combinato di temsirolimus e IFN- α ha comportato un incremento statisticamente significativo di incidenza di alcuni eventi avversi classificati di Grado 3-4 (perdita di peso, anemia, neutropenia, trombocitopenia e infiammazione delle mucose) in confronto agli eventi avversi osservati con la somministrazione di temsirolimus soltanto e IFN- α soltanto.

Riassunto dei risultati di efficacia nello studio clinico RCC 1 con temsirolimus

Parametro	temsirolimus n = 209	IFN- α n = 207	Valore P ^a	Rapporto di rischio (95% CI) ^b
Analisi ad interim pre-specificata				
Mediana della sopravvivenza complessiva Mesi (95% CI)	10,9 (8,6; 12,7)	7,3 (6,1; 8,8)	0,0078	0,73 (0,58; 0,92)
Analisi finale				
Mediana della sopravvivenza complessiva Mesi (95% CI)	10,9 (8,6; 12,7)	7,3 (6,1; 8,8)	0,0252	0,78 (0,63; 0,97)
Mediana della sopravvivenza libera da progressione di malattia da valutazione indipendente Mesi (95% CI)	5,6 (3,9; 7,2)	3,2 (2,2; 4,0)	0,0042	0,74 (0,60; 0,91)
Mediana della sopravvivenza libera da progressione di malattia da valutazione dello sperimentatore Mesi (95% CI)	3,8 (3,6; 5,2)	1,9 (1,9; 2,2)	0,0028	0,74 (0,60; 0,90)
Tasso di risposta complessiva da valutazione indipendente % (95% CI)	9,1 (5,2; 13,0)	5,3 (2,3; 8,4)	0,1361 ^c	NA

CI= intervallo di confidenza; NA= non applicabile.

^a Basato sul test log-rank con stratificazione per precedente nefrectomia e regione.

^b Basato sul modello di rischio proporzionale di Cox con stratificazione per precedente nefrectomia e regione (95% CI sono soltanto descrittivi).

° Basato sul test di Cochran-Mantel-Haenszel con stratificazione per precedente nefrectomia e regione.

Nello studio clinico RCC 1, il 31% dei pazienti trattati con temsirolimus aveva un'età uguale o maggiore di 65 anni. Nei pazienti più giovani dei 65 anni, la mediana di sopravvivenza complessiva è stata di 12 mesi (95% CI 9,9-14,2) con un rapporto di rischio di 0,67 (95% CI 0,52-0,87) rispetto ai pazienti trattati con il solo IFN- α . In pazienti di età maggiore o uguale a 65 anni la mediana di sopravvivenza complessiva era di 8,6 mesi (95% CI 6,4-11,5) con un rapporto di rischio di 1,15 (95% CI 0,78-1,68) rispetto ai pazienti trattati con IFN- α .

Studio clinico RCC 2

Lo studio clinico RCC 2 era uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, in pazienti ambulatoriali per valutare l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica di tre livelli di dose di temsirolimus, quando somministrato a pazienti precedentemente trattati con RCC avanzato. L'endpoint primario di efficacia era l'ORR, ed è stata valutata anche la OS. Centoundici (111) pazienti sono stati assegnati in maniera random, in un rapporto 1:1:1, a ricevere temsirolimus 25 mg, 75 mg, o 250 mg per via endovenosa settimanalmente. Nel gruppo trattato con 25 mg (n = 36), tutti i pazienti avevano metastasi; 4 pazienti (11%) non avevano ricevuto precedentemente chemio o immunoterapia; 17 pazienti (47%) avevano già ricevuto un trattamento precedentemente, e 15 pazienti (42%) erano stati sottoposti a due o più trattamenti in precedenza per il RCC. Ventisette pazienti (27, 75%) erano stati sottoposti a nefrectomia. Ventiquattro pazienti (24, 67%) avevano un performance status (PS) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) pari a 1, e 12 pazienti (33%) avevano un ECOG PS pari a 0.

Per i pazienti trattati settimanalmente con 25 mg di temsirolimus, l'OS è stato di 13,8 mesi (95% CI: 9,0; 18,7 mesi); l'ORR è stato del 5,6% (95% CI: 0,7; 18,7%).

Linfoma a cellule mantellari

La sicurezza e l'efficacia di Torisel per via endovenosa nel trattamento del MCL refrattario e/o recidivante sono state studiate nel seguente studio clinico di Fase 3.

Studio clinico MCL

Lo studio clinico MCL è uno studio controllato, randomizzato, multicentrico, in aperto in pazienti ambulatoriali per comparare 2 diversi schemi di dosaggio di temsirolimus con la terapia scelta dallo sperimentatore nei pazienti con MCL refrattario e/o recidivante. I pazienti con MCL (che era stato confermato mediante istologia, immunofenotipo e analisi della ciclina D1) che avevano ricevuto da 2 a 7 precedenti terapie quali antracicline e agenti alchilanti, e rituximab (che potevano includere il trapianto di cellule staminali ematopoietiche) e la cui malattia era refrattaria e/o recidivante, erano eleggibili per lo studio. I pazienti sono stati assegnati in maniera randomizzata (1:1:1) per ricevere temsirolimus per via endovenosa 175 mg (3 dosi settimanali successive) seguito da una dose settimanale da 75 mg (n = 54), temsirolimus per via endovenosa 175 mg (3 dosi settimanali successive) seguito da una dose settimanale da 25 mg (n = 54), o il trattamento di un singolo agente scelto dallo sperimentatore (come specificato nel protocollo; n = 54). Le terapie scelte dallo sperimentatore includevano: gemcitabina (per via endovenosa: 22 [41,5%]), fludarabina (per via endovenosa: 12 [22,6%]) o orale: 2 [3,8%]), clorambucile (orale: 3 [5,7%]), cladribina (per via endovenosa: 3 [5,7%]), etoposide (per via endovenosa: 3 [5,7%]), ciclofosfamide (orale: 2 [3,8%]), talidomide (orale: 2 [3,8%]), vinblastina (per via endovenosa: 2 [3,8%]), alemtuzumab (per via endovenosa: 1 [1,9%]), e lenalidomide (orale: 1 [1,9%]). L'endpoint principale dello studio era la PFS, valutato dall'esame di un radiologo e di un oncologo indipendenti. Gli endpoint secondari comprendevano l'OS e l'ORR.

I risultati per lo studio clinico MCL sono riassunti nella tabella seguente. Temsirolimus 175/75 (temsirolimus 175 mg settimanali per 3 settimane seguito da 75 mg settimanali) portavano ad un miglioramento in PFS rispetto ai pazienti trattati con la terapia scelta dallo sperimentatore nei pazienti con MCL refrattario e/o recidivante, che era statisticamente significativo (rapporto di

rischio= 0,44, p=0,0009). La mediana di PFS nel gruppo di temsirolimus 175/75 mg (4,8 mesi) era prolungata di 2,9 mesi rispetto al gruppo trattato con la terapia scelta dallo sperimentatore (1,9 mesi). L'OS era simile.

Temsirolimus era inoltre associato a vantaggi statisticamente significativi rispetto alla terapia scelta dallo sperimentatore nell'endpoint secondario di ORR. Le valutazioni di PFS e ORR erano basate su valutazioni radiologiche indipendenti condotte "in cieco", di risposta al tumore, usando i Criteri del Workshop Internazionale.

RIASSUNTO DEI RISULTATI DI EFFICACIA NELLO STUDIO CLINICO MCL CON TEMSIROLIMUS

Parametro	temsirolimus 175/75 mg n = 54	Terapia scelta dallo sperimentatore (scelta sper.) n = 54	Valore P	Rapporto di rischio (97,5% CI) ^a
Mediana della sopravvivenza libera da progressione di malattia^b Mesi (97,5% CI)	4,8 (3,1; 8,1)	1,9 (1,6; 2,5)	0,0009 ^c	0,44 (0,25; 0,78)
Tasso di risposta oggettiva^b % (95% CI)	22,2 (11,1; 33,3)	1,9 (0,0; 5,4)	0,0019 ^d	NA
Sopravvivenza complessiva Mesi (95% CI)	12,8 (8,6; 22,3)	10,3 (5,8; 15,8)	0,2970 ^c	0,78 (0,49; 1,24)
Tasso di sopravvivenza di un anno % (97,5% CI)	0,47 (0,31; 0,61)	0,46 (0,30; 0,60)		

^a Confrontato con la terapia scelta dallo sperimentatore basato sul modello di rischio proporzionale di Cox.

^b La valutazione della malattia è basata sull'esame radiografico di un radiologo indipendente e sull'esame dei dati clinici effettuata da un oncologo indipendente.

^c Confrontato con la terapia scelta dallo sperimentatore basato sul test log-rank.

^d Confrontato con la terapia scelta dallo sperimentatore da sola basato sul test esatto di Fisher. Abbreviazioni: CI = intervallo di confidenza; NA= non applicabile.

Il braccio dello studio trattato con temsirolimus 175 mg (3 dosi settimanali successive) seguite da un trattamento settimanale di 25 mg non è risultato in un aumento significativo in PFS se confrontato con la terapia scelta dello sperimentatore (mediana 3,4 vs. 1,9 mesi, rapporto di rischio = 0,65, CI = 0,39, 1,10, p = 0,0618).

Nello studio clinico MCL non ci sono state differenze di efficacia nei pazienti rispetto all'età, al sesso, alla razza, alla regione geografica, o alle caratteristiche basali della malattia.

Popolazione pediatrica

In uno studio di Fase 1/2, di sicurezza e di valutazione dell'efficacia, a 71 pazienti (59 pazienti di età compresa tra 1 e 17 anni e 12 pazienti di età compresa tra 18 e 21 anni) è stato somministrato temsirolimus mediante infusione per via endovenosa in un tempo di 60 minuti una volta a settimana per cicli di 3 settimane. Nella Parte 1, 14 pazienti di età compresa tra 1 e 17 anni con tumori solidi in fase avanzata recidivati/refrattari hanno ricevuto temsirolimus a dosi diverse all'interno di un intervallo compreso tra i 10 mg/m² ai 150 mg/m². Nella Parte 2, a 45 pazienti di età compresa tra 1 e

17 anni con rhabdomyosarcoma recidivato/ricaduto, neuroblastoma o glioma di alto grado è stato somministrato temsirolimus alla dose settimanale di 75 mg/m². Gli eventi avversi erano in genere simili a quelli osservati negli adulti (vedere paragrafo 4.8).

Temsirolimus è risultato inefficace nei pazienti pediatrici con neuroblastoma, rhabdomyosarcoma e glioma di alto grado (n = 52). Nei pazienti con neuroblastoma il tasso di risposta oggettiva era del 5,3% (95% IC: 0,1%; 26,0%). Nei pazienti con rhabdomyosarcoma o glioma di alto grado non è stata osservata nessuna risposta, dopo 12 settimane di trattamento. Nessuna delle 3 coorti soddisfaceva i requisiti necessari per progredire nella seconda fase dello studio con disegno di Simon a 2 stadi. L'Agencia Europea dei Medicinali ha derogato dall'obbligo di presentare i risultati di studi con Torisel nel MCL in tutte le sottoclassi della popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito alla somministrazione di una singola dose di 25 mg per via endovenosa di temsirolimus in pazienti con cancro, la C_{max} media nel sangue era di 585 ng/ml (coefficiente di variazione CV = 14%) e la AUC media nel sangue era 1627 ng·h/ml (CV = 26%). Per pazienti che ricevevano 175 mg settimanali per 3 settimane seguiti da 75 mg settimanali, la C_{max} stimata nel sangue in toto al termine dell'infusione era 2457 ng/ml durante la Settimana 1, e 2574 ng/ml durante la Settimana 3.

Distribuzione

Temsirolimus mostra una diminuzione poliesponenziale nelle concentrazioni ematiche totali, e la sua distribuzione è attribuibile al legame preferenziale a FKBP-12 nelle cellule del sangue. La costante di dissociazione (k_d) media ± deviazione standard (SD) di legame era 5,1 ± 3,0 ng/ml, determinando la concentrazione alla quale il 50% dei siti di legame nelle cellule del sangue erano occupati. La distribuzione di temsirolimus è dose-dipendente con un valore medio (10^{mo}, 90^{mo} percentile) del legame specifico massimale nelle cellule ematiche di 1,4 mg (da 0,47 a 2,5 mg). In seguito alla somministrazione di un'unica dose di temsirolimus per via endovenosa, il valore medio del volume di distribuzione allo steady state nel sangue dei pazienti affetti da cancro era 172 litri.

Biotrasformazione

Sirolimus, un metabolita altrettanto potente del temsirolimus, è stato osservato come metabolita principale negli uomini in seguito a somministrazione endovenosa. Durante gli studi *in vitro* sul metabolismo del temsirolimus, sono stati rilevati sirolimus, seco-temsirolimus e seco-sirolimus; idrossilazione, riduzione e demetilazione sono vie addizionali di metabolizzazione. A seguito di una singola dose per via endovenosa di 25 mg di temsirolimus in pazienti con cancro, la AUC del sirolimus era maggiore della AUC del temsirolimus di un fattore pari a 2,7, principalmente a causa della emivita più lunga del sirolimus.

Eliminazione

Dopo una singola dose per via endovenosa di 25 mg di temsirolimus, il valore medio ±SD della clearance sistemica del temsirolimus dal sangue in toto era di 11,4 ± 2,4 l/h. Le emivite medie di temsirolimus e sirolimus erano rispettivamente 17,7 ore e 73,3 ore. In seguito alla somministrazione di temsirolimus marcato con [¹⁴C], l'escrezione è risultata avvenire principalmente attraverso le feci (78%); l'eliminazione del principio attivo e dei suoi metaboliti attraverso la via renale riguarda esclusivamente il 4,6% della dose somministrata. Poiché nei campioni di feci umane non sono stati rilevati solfati o glucuronidi coniugati, si suppone che la solfatazione e la glucuronidazione non siano le principali vie di metabolizzazione coinvolte nell'escrezione di temsirolimus. Pertanto, non ci si aspetta che gli inibitori di queste vie metaboliche influenzino l'eliminazione del temsirolimus.

Valori dei modelli predittivi per la clearance dal plasma, dopo somministrazione di una dose da 175 mg per 3 settimane, e successivamente 75 mg per 3 settimane, indicano temsirolimus e sirolimus quali metaboliti in concentrazioni ematiche di circa 1,2 ng/ml e 10,7 ng/ml, rispettivamente.

È stato dimostrato che temsirolimus e sirolimus sono substrati per P-gp *in vitro*.

Relazione(i) farmacocinetica/farmacodinamica

Inibizione delle isoforme del CYP

In studi *in vitro* effettuati su microsomi di fegato umano, temsirolimus ha inibito l'attività catalitica di CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C9 e CYP2C8 con valori di K_i rispettivamente di 3,1; 1,5; 14 e 27 μM .

I valori di IC_{50} per l'inibizione del CYP2B6 e del CYP2E1 ad opera del temsirolimus sono stati rispettivamente di 48 e 100 μM . In base alle concentrazioni medie di C_{max} di temsirolimus di 2,6 μM nel sangue in toto nei pazienti affetti da MCL che assumono una dose da 175 mg, possono verificarsi interazioni tra medicinali co-somministrati che siano substrati del CYP3A4/5 nei pazienti trattati con una dose di temsirolimus da 175 mg (vedere paragrafo 4.5). Un modello farmacocinetico su base fisiologica ha mostrato che dopo quattro settimane di trattamento con temsirolimus la AUC del midazolam può aumentare di 3-4 volte e la C_{max} di 1,5 volte quando il midazolam viene somministrato entro poche ore dopo l'inizio dell'infusione del temsirolimus. Tuttavia, è improbabile che le concentrazioni di temsirolimus nel sangue in toto dopo somministrazione per via endovenosa di temsirolimus inibiscano la clearance metabolica di medicinali concomitanti che siano substrati di CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 o CYP2E1.

Popolazioni particolari

Insufficienza epatica

Temsirolimus deve essere usato con cautela quando si trattano pazienti con insufficienza epatica.

Temsirolimus è metabolizzato prevalentemente dal fegato.

La farmacocinetica di temsirolimus e sirolimus è stata studiata in uno studio in aperto, a dosi scalari, condotto su 110 pazienti con carcinoma avanzato e funzione epatica normale o insufficiente. Per 7 pazienti con insufficienza epatica severa (classificazione ODWG, Gruppo D), che avevano ricevuto la dose di 10 mg di temsirolimus, l'AUC media di temsirolimus era circa 1,7 volte maggiore rispetto a quella di 7 pazienti con insufficienza epatica lieve (classificazione ODWG, Gruppo B). Per i pazienti con insufficienza epatica severa, è raccomandata una riduzione della dose di temsirolimus a 10 mg, per arrivare ad esposizioni di temsirolimus più sirolimus nel sangue (AUC_{sum} medio approssimativamente di 6510 ng·h/ml; n=7), che si avvicinano a quelli conseguenti alla dose di 25 mg (AUC_{sum} medio approssimativamente di 6580 ng·h/ml; n=6) nei pazienti con funzione epatica normale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

L' AUC_{sum} di temsirolimus e sirolimus al giorno 8 di trattamento nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata che ricevevano 25 mg di temsirolimus era simile a quella osservata nei pazienti che non presentavano insufficienza epatica ed erano trattati con una dose da 75 mg (AUC_{sum} medio con insufficienza lieve: approssimativamente di 9770 ng·h/ml, n=13; con insufficienza moderata: approssimativamente di 12380 ng·h/ml, n=6; con insufficienza normale: approssimativamente di 10580 ng·h/ml, n=4).

Sesso, peso, etnia, età

Le farmacocinetiche di temsirolimus e sirolimus non sono influenzate in modo significativo dal sesso di appartenenza. Non sono state evidenziate differenze significative nell'esposizione al farmaco quando i dati ottenuti dalla popolazione caucasica sono stati posti a confronto con le popolazioni giapponese e nera.

In analisi di dati sulla popolazione basati sulla farmacocinetica, l'aumentato peso corporeo (compreso tra 38,6 e 158,9 kg) era associato con un range di due volte delle concentrazioni ematiche di sirolimus nel sangue in toto.

Sono disponibili dati di farmacocinetica del temsirolimus e del sirolimus in pazienti con età fino ai 79 anni. L'età non sembra avere alcun effetto significativo sul profilo farmacocinetico di temsirolimus e sirolimus.

Popolazione pediatrica

Nella popolazione pediatrica, la clearance del temsirolimus era più bassa e l'esposizione (AUC) era più alta rispetto a quella riscontrata negli adulti. Per contro, l'esposizione al sirolimus era considerevolmente ridotta nei pazienti pediatrici, tanto che l'esposizione netta, ottenuta dalla somma degli AUC di temsirolimus e sirolimus (AUC_{sum}), era comparabile a quella riscontrata negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli analoghi o anche inferiori a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica, sono le seguenti: vacuolazione delle cellule delle isole pancreatiche (ratto), degenerazione tubulare dei testicoli (topo, ratto e scimmia), atrofia linfoide (topo, ratto e scimmia), infiammazione mista delle cellule del colon/cieco (scimmia), e fosfolipidosi polmonare (ratto).

Diarrea con infiammazione mista della cellule del colon e del cieco è stata osservata nelle scimmie ed è stata associata ad una risposta infiammatoria, e potrebbe essere stata causata da una distruzione della normale flora intestinale.

Risposte infiammatorie generali, come indicato da livelli aumentati di fibrinogeno e neutrofili, e/o cambiamenti delle proteine sieriche, sono state osservate in topi, ratti e scimmie, nonostante in alcuni casi queste modificazioni cliniche patologiche siano state attribuite ad una infiammazione della pelle o dell'intestino, come sopra riportato. Per alcuni animali, non c'erano osservazioni cliniche specifiche o cambiamenti istologici che suggerissero infiammazione.

Temsirolimus non è risultato genotossico in una serie di saggi *in vitro* (mutazione inversa batterica in *Salmonella typhimurium* e in *Escherichia coli*, mutazione progressiva in cellule di linfoma di topo, ed aberrazioni cromosomiche nelle cellule ovariche di criceto cinese) e in saggi *in vivo* (micronucleo di topo).

Studi di carcinogenicità non sono stati effettuati per temsirolimus; tuttavia, sirolimus, il principale metabolita del temsirolimus nella specie umana, è risultato cancerogeno nei ratti e nei topi.

Nell'ambito degli studi di carcinogenicità condotti, sono stati riportati i seguenti effetti in topi e/o ratti: leucemia granulocitica, linfoma, adenoma e carcinoma epatocellulare ed adenoma testicolare.

Riduzioni del peso testicolare e/o lesioni istologiche (*es.* atrofia tubulare e cellule tubulari giganti) sono state osservate nei topi, nei ratti e nelle scimmie. Nei ratti, queste modificazioni erano associate a una riduzione del peso degli organi sessuali accessori (epididimo, prostata, vescicole seminali).

In studi di tossicità riproduttiva condotti su animali, nei maschi di ratto sono stati riportati diminuzione della fertilità e riduzioni parzialmente reversibili della conta dello sperma. Le esposizioni negli animali erano inferiori a quelle osservate negli uomini che ricevevano dosi clinicamente rilevanti di temsirolimus.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Concentrato

Etanolo anidro

dl- α -Tocoferolo (E 307)

Glicole propilenico (E 1520)

Acido citrico (E 330)

Solvente

Polisorbato 80 (E 433)

Macrogol 400

Etanolo anidro

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, ad eccezione di quelli riportati nel paragrafo 6.6.

Torisel 30 mg concentrato non deve essere aggiunto direttamente alle soluzioni acquose per infusione. L'aggiunta diretta di Torisel 30 mg concentrato alle soluzioni acquose determina la precipitazione del medicinale.

Diluire sempre Torisel 30 mg concentrato con 1,8 ml del solvente in dotazione prima di aggiungerlo alle soluzioni per infusione. La miscela concentrato-solvente deve essere somministrata solo con soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per iniezione.

Torisel, una volta diluito, contiene polisorbato 80, che è noto aumentare la velocità di estrazione del di-(2-etilesil)ftalato (DEHP) dal polivinilcloruro (PVC). Quest'incompatibilità deve essere tenuta in considerazione durante la preparazione e la somministrazione di Torisel. È importante che le raccomandazioni riportate nei paragrafi 4.2 e 6.6 siano seguite rigorosamente.

Sacche e dispositivi medici in PVC devono essere utilizzati per la somministrazione di preparazioni contenenti polisorbato 80, in quanto il polisorbato 80 provoca il rilascio di DEHP dal PVC.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro

3 anni

Dopo la prima diluizione di Torisel 30 mg concentrato con 1,8 ml del solvente fornito

24 ore quando conservato a temperatura inferiore a 25°C e protetto dalla luce.

Dopo ulteriore diluizione della miscela di concentrato-solvente con una soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%)

6 ore quando conservato a temperatura inferiore a 25°C e protetto dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare i flaconcini nella confezione originale per tenerli al riparo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Concentrato

Flaconcino di vetro trasparente (tipo I), con tappo in gomma di butile e linguetta a strappo in plastica, con sigillo in alluminio contenente 1,2 ml di concentrato.

Solvente

Flaconcino di vetro trasparente (tipo I), con tappo in gomma di butile e linguetta a strappo in plastica, con sigillo in alluminio contenente 2,2 ml di solvente.

Contenuto della confezione: 1 flaconcino di concentrato e 1 flaconcino di solvente.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Durante la manipolazione e la preparazione della miscela, Torisel deve essere tenuto al riparo dall'eccessiva luce artificiale e solare.

Torisel, una volta diluito, contiene polisorbato 80 e pertanto devono essere utilizzati materiali appropriati per la somministrazione (vedere paragrafi 6.1 e 6.2).

Sacche/contenitori che entrano in contatto con Torisel devono essere costituiti da vetro, poliolefine o polietilene.

Prima della somministrazione, Torisel concentrato e solvente devono essere ispezionati visivamente per rilevare l'eventuale presenza di particelle e cambiamento di colore.

Non utilizzare se sono presenti particelle o in caso cambiamento di colore. Utilizzare un nuovo flaconcino.

Diluizione

Il concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito con il solvente fornito prima della somministrazione in soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per iniezione.

Nota: per il MCL, saranno necessari più flaconcini per ogni dose maggiore di 25 mg. Ogni flaconcino di Torisel deve essere diluito in base alle istruzioni riportate qui di seguito. La quantità necessaria di miscela concentrato-solvente da ciascun flaconcino deve essere unita in una siringa per iniezione rapida in 250 ml di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione per iniezione (vedere paragrafo 4.2).

La miscela concentrato-solvente deve essere ispezionata visivamente per rilevare l'eventuale presenza di particelle e cambiamento di colore.

Non utilizzare se sono presenti particelle o in caso di cambiamento di colore.

Nella preparazione della soluzione, i due step elencati di seguito devono essere eseguiti in ambiente sterile in accordo agli standard locali per la manipolazione di medicinali citotossici/citostatici:

STEP 1: DILUIZIONE DEL CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE CON IL SOLVENTE FORNITO

- Prelevare 1,8 ml del solvente fornito.
- Iniettare 1,8 ml di solvente nel flaconcino di Torisel 30 mg concentrato.

- Mescolare bene il solvente e il concentrato capovolgendo il flaconcino. Si deve attendere il tempo sufficiente alla scomparsa delle bolle d'aria. La soluzione deve risultare da limpida a leggermente torbida, da incolore a giallo pallido a gialla, praticamente priva di particelle visibili.

Un flaconcino di Torisel concentrato contiene 30 mg di temsirolimus. Quando si combinano 1,2 ml di concentrato e 1,8 ml del solvente fornito, si ottiene un volume totale di 3,0 ml e la concentrazione di temsirolimus risulta essere pari a 10 mg/ml. La miscela di concentrato-solvente è stabile a temperatura inferiore a 25°C fino a 24 ore.

STEP 2: SOMMINISTRAZIONE DELLA MISCELA CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE–SOLVENTE IN SOLUZIONE DI SODIO CLORURO PER INIEZIONE 9 MG/ML (0,9%)

- Prelevare dal flaconcino la quantità necessaria di miscela di concentrato-solvente (contenente 10 mg/ml di temsirolimus) cioè 2,5 ml per una dose di temsirolimus di 25 mg.
- Iniettare il volume prelevato rapidamente in 250 ml di soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per iniezione per assicurare un miscelamento adeguato.

La miscela deve essere mescolata per mezzo di capovolgimenti della sacca o della bottiglia, evitando uno scuotimento eccessivo, in quanto ciò può determinare la formazione di schiuma.

La soluzione diluita finale contenuta nella sacca o nella bottiglia deve essere ispezionata visivamente per rilevare l'eventuale presenza di particelle e cambiamento di colore prima della somministrazione. La miscela di Torisel nella soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per iniezione deve essere protetta dalla luce solare e artificiale eccessiva.

Per il MCL saranno necessari più flaconcini per ogni dose maggiore di 25 mg.

Somministrazione

- La somministrazione della soluzione finale diluita deve essere completata entro 6 ore dal momento in cui Torisel è stato addizionato per primo alla soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per iniezione.
- Torisel è infuso una volta alla settimana in un tempo di 30-60 minuti. Il ricorso a una pompa per infusione è il miglior metodo di somministrazione per assicurare un rilascio accurato del medicinale.
- Materiali appropriati di somministrazione devono essere utilizzati per evitare una perdita eccessiva di medicinale e diminuire il grado di estrazione di DEHP. Materiali appropriati di somministrazione devono essere costituiti da tubi non-DEHP e non-PVC con appositi filtri. Per la somministrazione è raccomandato un filtro in-linea in polietere sulfone con una grandezza dei pori non superiore ai 5 micron per evitare la possibilità che particelle più grandi di 5 micron possano essere infuse. Se il set di somministrazione disponibile non ha un filtro in linea incorporato, deve essere aggiunto un filtro alla fine del set (cioè un filtro terminale) prima che la miscela raggiunga la vena del paziente. Possono essere utilizzati filtri terminali differenti con una dimensione dei pori del filtro che varia da 0,2 micron fino a 5 micron. L'utilizzo di entrambi i filtri, filtro in linea e filtro terminale, non è raccomandato (vedere paragrafi 6.1 e 6.2).
- Torisel, una volta diluito, contiene polisorbato 80 e, pertanto, devono essere utilizzati materiali di somministrazione appropriati (vedere paragrafi 6.1 e 6.2). È importante che le raccomandazioni riportate nel paragrafo 4.2 siano seguite rigorosamente.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/01/07/424/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 novembre 2007

Data del rinnovo più recente: 13 luglio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile per il rilascio dei lotti

Wyeth Lederle S.r.l.
Via Franco Gorgone
Zona Industriale
95100 Catania
Italia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione dei PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).