

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Torisel 30 mg koncentratas ir tirpiklis infuziniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename koncentrato infuziniam tirpalui flakone yra 30 mg temsirolimuzo.

Koncentratą pirmą kartą praskiedus 1,8 ml tirpiklio, temsirolimuzo koncentracija yra 10 mg/ml (žr. 4.2 skyrių).

### Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

#### *Etanolis*

- Viename koncentrato flakone yra 474 mg bevandenio etanolio, tai atitinka 394,6 mg/ml (39,46% m/V).
- 1,8 ml tirpiklio yra 358 mg bevandenio etanolio, tai atitinka 199,1 mg/ml (19,91% m/V).

#### *Propilenglikolis*

- viename koncentrato flakone yra 604 mg propilenglikolio, tai atitinka 503,3 mg/ml (50,33% m/V).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas ir tirpiklis infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Koncentratas yra skaidrus, bespalvis ar gelsvas tirpalas be matomų dalelių.

Tirpiklis yra skaidrus ar šiek tiek drumstas, gelsvas ar geltonas tirpalas be matomų dalelių.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

#### Inkstų ląstelių vėžys

Torisel skiriamas progresavusiu inkstų ląstelių karcinoma (ILK) sergančių suaugusių pacientų, kuriems yra ne mažiau kaip trys iš šešių prognozinė rizikos veiksnių, pirmaeiliam gydymui (žr. 5.1 skyrių).

#### Mantijos ląstelių limfoma

Torisel skiriamas suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvuojančia ir (arba) refrakterine mantijos ląstelių limfoma (MLL), gydyti (žr. 5.1 skyrių).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Šį vaistinį preparatą būtina leisti prižiūrint gydytojui, turinčiam gydymo priešnavikiniais vaistiniais preparatais patirties.

## Dozavimas

Likus maždaug 30 minučių iki kiekvienos temsirolimuzo dozės infuzijos pradžios, pacientams į veną reikia suleisti 25 mg –50 mg difenhidramino (ar panašaus antihistamininio preparato) (žr. 4.4 skyrių).

Gydymą Torisel reikia tęsti tol, kol pacientui gydymas daugiau nebus kliniškai naudingas arba kol pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis.

### *Inkštų ląstelių karcinoma*

Rekomenduojama temsirolimuzo dozė progresavusiai ILK gydyti yra 25 mg, leidžiama infuzijos į veną būdu per 30-60 minučių vieną kartą per savaitę.

Įtariamoms nepageidaujamoms reakcijoms gydyti gali prireikti laikinai nutraukti gydymą temsirolimuzu ir (arba) sumažinti jo dozę. Jei įtariamų reakcijų nepavyksta suvaldyti atidedant dozės vartojimą, tuomet temsirolimuzo dozę galima mažinti po 5 mg per savaitę.

### *Mantijos ląstelių limfoma*

Rekomenduojama temsirolimuzo dozė MLL gydyti yra 175 mg, kurią infuzijos būdu reikia leisti į veną per 30-60 minučių vieną kartą per savaitę 3 savaites, vėliau vieną kartą per savaitę infuzijos būdu į veną per 30-60 minučių reikia leisti 75 mg dozes. Pradinė 175 mg dozė buvo susijusi su reikšmingu nepageidaujamų reiškinių padažnėjimu ir daugumai pacientų teko mažinti dozę ir (arba) atidėti jos vartojimą. Pradinių 175 mg dozių įtaka veiksmingumo rezultatams nežinoma.

Įtariamoms nepageidaujamoms reakcijoms gydyti gali prireikti laikinai nutraukti gydymą temsirolimuzu ir (arba) sumažinti jo dozę pagal toliau esančiose lentelėse pateiktas rekomendacijas. Jei įtariamų reakcijų nepavyksta suvaldyti atidedant dozės vartojimą ir (arba) taikant optimalų medicininį gydymą, temsirolimuzo dozę reikia mažinti pagal toliau pateiktą dozės mažinimo lentelę.

### **Dozės mažinimo lygiai**

<b>Dozės mažinimo lygis</b>	<b>Pradinė dozė 175 mg</b>	<b>Tolesnė dozė<sup>a</sup> 75 mg</b>
-1	75 mg	50 mg
-2	50 mg	25 mg

<sup>a</sup> MLL klinikinio tyrimo metu leista taikyti iki dviejų dozės mažinimų vienam pacientui.

### **Temsirolimuzo dozės koregavimas, atsižvelgiant į savaitės ANK ir trombocitų kiekius**

<b>ANK</b>	<b>Trombocitai</b>	<b>Temsirolimuzo dozė</b>
≥ 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l	≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l	100 % planuotos dozės
< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Sustabdoma <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Kai ANK tampa ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l (1 000 ląstelių/mm<sup>3</sup>) ir trombocitų kiekis ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l (50 000 ląstelių/mm<sup>3</sup>), dozės reikia koreguoti iki kito mažesnio dozės lygio pagal anksčiau pateiktą lentelę. Jei nepavyksta išlaikyti paciento ANK > 1,0 x 10<sup>9</sup>/l ir trombocitų kiekio > 50 x 10<sup>9</sup>/l taikant naująjį dozės mažinimo lygį, tuomet, atstačius anksčiau nurodytus kiekius, reikia skirti kitą mažesnę dozę.

Santrumpa: ANK = absoliutus neutrofilų kiekis.

## Specialiosios populiacijos

### *Senyvi žmonės*

Senyviems pacientams specialiai dozės koreguoti nereikia.

### *Inkštų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra inkštų funkcijos sutrikimas, dozės rekomenduojama nekeisti. Pacientams, kuriems yra sunkus inkštų funkcijos sutrikimas, temsirolimuzą vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Pacientus, kuriems kepenų funkcijos sutrikimas, temsirolimužą vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems diagnozuota progresavusi ILK ir lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės rekomenduojama nekeisti. Pacientams, kuriems yra ILK bei sunkus kepenų funkcijos sutrikimas ir kuriems pradinio įvertinimo metu nustatytas  $\geq 100 \times 10^9/l$  trombocitų kiekis, rekomenduojama dozė yra 10 mg, suleidžiama infuzijos būdu į veną per 30–60 minučių vieną kartą per savaitę (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra diegnozuota MLL su lengvu kepenų funkcijos sutrikimu dozės koreguoti nerekomenduojama. Temsirolimuzo negalima vartoti pacientams, kuriems yra diagnozuota MLL su vidutinio sunkumo arba sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (žr.4.3 skyrių).

### *Vaikų populiacija*

Temsirolimuzo netinka vartoti vaikų populiacijos pacientams pagal indikaciją ILK ir MLL.

Temsirolimuzo negalima vartoti vaikų populiacijos pacientų neuroblastomai, rabdomiosarkomai ar didelio laipsnio gliomai gydyti, nes remiantis turimais duomenimis, abejojama dėl veiksmingumo (žr. 5.1 skyrių).

### Vartojimo metodas

Torisel skirtas leisti tik į veną. Praskiestą tirpalą reikia skirti infuzijos į veną būdu.

Koncentrato flakono turinį pirmiausia reikia praskiesti 1,8 ml pateikto tirpiklio, kad susidarytų 10 mg/ml temsirolimuzo koncentracija. Reikiamą temsirolimuzo ir tirpiklio mišinio (10 mg/ml) kiekį reikia įtraukti švirkštu ir tada staigiai suleisti į natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinį tirpalą.

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas temsirolimuzui, jo metabolitams (įskaitant sirolimužą), polisorbatai 80 arba bet kuriai 6.1 skyriuje išvardyti pagalbinei medžiagai.

Pacientams, kuriems yra diagnozuota MLL su vidutinio sunkumo arba sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu.

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Nepageidaujamų reiškinių dažnis ir sunkumas priklauso nuo dozės. Pacientus, kuriems MLL gydyti vieną kartą per savaitę skiriama 175 mg pradinė dozė, reikia atidžiai stebėti ir spręsti, ar reikia mažinti dozę ir (arba) atidėti jos vartojimą.

### Vaikų populiacija

Temsirolimuzo nerekomenduojama vartoti vaikų populiacijos pacientams (žr. 4.2, 4.8 ir 5.1 skyrius).

### Senyvi žmonės

Remiantis III fazės ILK klinikinio tyrimo duomenimis, senyviems ( $\geq 65$  metų) pacientams yra didesnė tam tikrų nepageidaujamų reakcijų, tarp jų edemos, viduriavimo ir plaučių uždegimo, pasireiškimo tikimybė. Remiantis III fazės MLL klinikinio tyrimo duomenimis, senyviems ( $\geq 65$  metų) pacientams yra didesnė tam tikrų nepageidaujamų reakcijų, tarp jų skysčio kaupimosi pleuros ertmėje, nerimo, depresijos, nemigos, dusulio, leukopenijos, limfopenijos, mialgijos, artralgijos, skonio pojūčio

netekimo, svaigulio, viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos, mukozito ir rinito, pasireiškimo tikimybė.

### Inkstų funkcijos sutrikimas / inkstų nepakankamumas

Temsirolimuzo šalinimas per inkstus yra nereikšmingas. Tyrimų su pacientais, kuriems yra įvairių inkstų funkcijos sutrikimų, neatlikta (žr. 4.2 ir 5.2 skyrių). Temsirolimuzo poveikis pacientams, kuriems taikoma hemodializė, netirtas.

Pacientams, kurie vartojo temsirolimuzą progresavusiam ILK gydyti ir (arba) kuriems prieš pradėdant gydyti buvo inkstų nepakankamumas, buvo stebėti inkstų funkcijos nepakankamumo (įskaitant mirtiną) atvejai (žr. 4.8 skyrių).

### Kepenų funkcijos sutrikimas

Gydyti pacientus, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, reikia atsargiai.

Temsirolimuzas šalinamas daugiausia per kepenis. Atviro dozės didinimo I fazės tyrimo, kuriame dalyvavo 110 tiriamųjų, kuriems buvo diagnozuoti išplitę piktybiniai navikai ir normali arba sutrikusi kepenų funkcija, duomenimis, temsirolimuzo ir jo metabolito sirolimuzo koncentracijos padidėjo pacientams, kurių buvo suaktyvėjusi aspartataminotransferazė (AST) arba padidėjusios bilirubino koncentracijos. Rekomenduojama ištirti AST aktyvumą ir bilirubino koncentraciją prieš pradėdant vartoti temsirolimuzą ir vėliau tirti periodiškai. Pastebėtas mirtinų atvejų padažnėjimas pacientams, kuriems diagnozuotas vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Buvo mirtinų atvejų ir dėl ligos progresavimo. Vis dėlto priežastinio ryšio paneigti negalima.

Remiantis I fazės tyrimo duomenimis, temsirolimuzo dozės rekomenduojama nekeisti ILK sergantiems pacientams, kurių pradinis trombocitų kiekis yra  $\geq 100 \times 10^9/l$  ir kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (bendroji bilirubino koncentracija viršutinę normos ribą [VNR] viršija ne daugiau kaip 3 kartus ir yra bet kokie nenormalūs AST rodmenys arba A ar B klasė pagal *Child-Pugh*). Pacientams, kuriems yra ILK bei sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (bendroji bilirubino koncentracija  $>3$  kartus viršija VNR, bet kokie nenormalūs AST rodmenys arba C klasė pagal *Child-Pugh*) ir kuriems pradinio įvertinimo metu nustatytas  $\geq 100 \times 10^9/l$  trombocitų kiekis, rekomenduojama dozė yra 10 mg, suleidžiama į veną per 30–60 minučių vieną kartą per savaitę (žr. 4.2 skyrių).

### Intracerebrinis kraujavimas

Pacientams, kuriems yra centrinės nervų sistemos (CNS) navikų (pirminių CNS navikų ar metastazių) ir (arba) kuriems taikomas gydymas antikoagulantais, gydymo temsirolimuzu metu gali padidėti intracerebrinio kraujavimo (įskaitant mirtiną) rizika.

### Thrombocitopenija, neutropenija ir anemija

ILK klinikinio tyrimo metu nustatyta 3 ir 4 laipsnio trombocitopenija ir (arba) neutropenija (žr. 4.8 skyrių). Temsirolimuzą vartojantiems pacientams, kuriems pasireiškia trombocitopenija, gali padidėti kraujavimo reiškinių, įskaitant kraujavimo iš nosies, rizika (žr. 4.8 skyrių). Temsirolimuzą vartojantiems pacientams, kuriems pradinio įvertinimo metu nustatyta neutropenija, galima febrilios neutropenijos rizika. Buvo pranešimų apie sergančiųjų ILK ir MLL anemijos atvejus (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama atlikti pilną kraujo tyrimą prieš pradėdant gydyti temsirolimuzu ir tai daryti periodiškai vėlesniu laikotarpiu.

### Infekcijos

Pacientų imuninės sistemos funkcija gali būti susilpnėjusi, todėl reikia atidžiai stebėti, ar jiems neatsiranda infekcijos, įskaitant oportunistinę infekciją. Pacientams, vartojantiems 175 mg per savaitę

dozes ILK gydyti, infekcijų (įskaitant 3 ir 4 laipsnio infekcijas) dažnis, palyginti su mažesnėmis dozėmis ir palyginti su tradicine chemoterapija, labai padidėjo. Buvo pranešta apie *Pneumocystis jirovecii* sukeltos pneumonijos (PJP) atvejus (kai kurie jų pasibaigę paciento mirtimi), temsirolimužą vartojusiems pacientams, kurių dauguma taip pat vartojo kortikosteroidų ar kitų imuninę sistemą silpninančių medžiagų. Pacientams, kuriems reikia tuo pačiu metu vartoti kortikosteroidų ar kitų imuninę sistemą silpninančių medžiagų, turi būti apsvarstyta galimybė taikyti PJP profilaktiką.

### Katarakta

Katarakta nustatyta kai kuriems pacientams, gydomiems temsirolimuzo ir interferono- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) deriniu.

### Padidėjusio jautrumo ir (arba) su infuzija susijusios reakcijos

Padidėjusio jautrumo ir (arba) su infuzija susijusios reakcijos (įskaitant kai kurias pavojingas gyvybei ir retas mirtinas reakcijas), įskaitant, bet neapsiribojant vien tik veido ir kaklo raudonių, skausmu krūtinės srityje, dusuliu, hipotenzija, apnėja, sąmonės praradimu, padidėjusiu jautrumu ir anafilaksija, buvo susijusios su temsirolimuzo vartojimu (žr. 4.8 skyrių). Šios reakcijos gali pasireikšti labai anksti pirmosios infuzijos metu, bet gali atsirasti ir vėlesnių infuzijų laikotarpiu. Infuzijos metu pacientą reikia pradėti stebėti labai anksti, taip pat reikia turėti pasiruošus tinkamų pagalbos priemonių. Visiems sunkių su infuzija susijusių reakcijų patiriantiems pacientams temsirolimuzo infuziją reikia nutraukti ir skirti tinkamą medicininį gydymą. Prieš tęsiant gydymą temsirolimuzu pacientams, kuriems pasireiškė sunkių ar pavojingų gyvybei reakcijų, pirmiausia reikia įvertinti gydymo naudą ir riziką.

Jei temsirolimuzo infuzijos metu, nepaisant parengtinio gydymo, pacientui pasireiškia padidėjusio jautrumo reakcija, būtina sustabdyti infuziją ir stebėti pacientą ne mažiau kaip 30–60 minučių (priklausomai nuo reakcijos sunkumo). Gydytojo nuožiūra gydymą galima vėl pradėti, maždaug 30 minučių prieš temsirolimuzo infuzijos atnaujinimą, skyrus H<sub>1</sub>-receptorių antagonistą (difenhidramino ar panašaus antihistamininio preparato) ir H<sub>2</sub>-receptorių antagonistą (20 mg famotidino į veną ar 50 mg ranitidino į veną). Galima nuspręsti skirti kortikosteroidų. Visgi gydymo kortikosteroidais veiksmingumas šiomis sąlygomis nėra nustatytas. Po to infuziją galima tęsti lėčiau (iki 60 minučių) ir ją reikia užbaigti per šešias valandas nuo to laiko, kai temsirolimuzas pirmą kartą suleidžiamas į 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinį tirpalą.

Kadangi rekomenduojama, kad H<sub>1</sub> antihistamininio preparato pacientams būtų skiriama prieš pradėdant temsirolimuzo infuziją į veną, temsirolimuzu reikia atsargiai gydyti pacientus, kuriems nustatytas padidėjęs jautrumas antihistamininiams preparatams arba kurie jų negali vartoti dėl kitų medicininių priežasčių.

Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksines / anafilaktoidines reakcijas, angioneurozinę edemą, eksfoliacinį dermatitą bei dėl padidėjusio jautrumo pasireiškiantį angitą, buvo susijusios su geriamųjų sirolimuzo preparatų vartojimu.

### Hiperglikemija / gliukozės netoleravimas / cukrinis diabetas

Pacientus reikia informuoti, kad gydymas temsirolimuzu diabetu sergantiems ir nesergantiems pacientams gali būti susijęs su gliukozės koncentracijos kraujyje padidėjimu. ILK III fazės klinikinio tyrimo metu 26 % pacientų vienas iš nepageidaujamų reiškinių buvo hiperglikemija. MLL III fazės klinikinio tyrimo metu 11 % pacientų vienas iš nepageidaujamų reiškinių buvo hiperglikemija. Dėl to gali reikėti didinti insulino ir (arba) hipoglikeminį poveikį sukeliančių vaistinių preparatų dozę arba pradėti gydymą insuliniu ir (arba) hipoglikeminį poveikį sukeliančiais vaistiniais preparatais. Pacientus reikia informuoti, kad praneštų, jei juos pradėtų labai troškinti arba jeigu jie pradėtų gausiau ar dažniau šlapintis.

## Intersticinė plaučių liga

Pacientams, kuriems kas savaitę į veną buvo leidžiamas temsirolimuzas, buvo nespecifinės intersticinės pneumonijos atvejų, įskaitant mirtinus atvejus. Kai kuriems pacientams, kuriems pneumonija buvo nustatyta kompiuterine tomografija ar krūtinės rentgenograma, simptomų nebuvo arba jie buvo labai lengvi. Kitiems pacientams pasireiškė simptomai, pvz.: dusulys, kosulys ir karščiavimas. Vieniems pacientams gydymą temsirolimuzu reikėjo nutraukti arba juos gydyti kortikosteroidais ir (arba) antibiotikais, tačiau kitiems gydymas buvo tęsiamas be papildomo įsikišimo. Rekomenduojama, kad prieš pradėdant gydymą temsirolimuzu, pacientams būtų atliktas pradinis rentgenografinis įvertinimas, taikant kompiuterinę tomografiją ar krūtinės rentgenografiją. Galima apsvarstyti galimybę periodiškai atlikti kontrolinį įvertinimą. Rekomenduojama atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia klinikinių kvėpavimo sistemos simptomų. Pacientams reikia nurodyti, kad nedelsdami praneštų apie naujus arba pasunkėjusius klinikinius kvėpavimo sistemos simptomus. Jeigu atsiranda kliniškai reikšmingų kvėpavimo sistemos simptomų, galima sustabdyti temsirolimuzo vartojimą, kol neišnyks simptomai ir nepagerės su pneumonitu susijusių rentgenografinių tyrimų rezultatai. Turi būti apsvarstyta galimybė atlikti diferencinę oportunistinių infekcijų, pvz., *Pneumocystis jirovecii* sukeltos pneumonijos (PJP), diagnostiką. Galima apsvarstyti galimybę taikyti empirinį gydymą kortikosteroidais ir (arba) antibiotikais. Pacientams, kuriems reikia vartoti kortikosteroidų, galima apsvarstyti galimybę taikyti PJP profilaktiką, atsižvelgiant į šiuo metu galiojančius priežiūros standartus.

## Hiperlipidemija

Temsirolimuzo vartojimas buvo susijęs su trigliceridų ir cholesterolio koncentracijos serume padidėjimu. ILK 1 klinikinio tyrimo metu hiperlipidemija, kaip nepageidaujamas reiškinys, buvo nustatyta 27 % pacientų. MLL klinikinio tyrimo metu hiperlipidemija, kaip nepageidaujamas reiškinys, buvo nustatyta 9,3 % pacientų. Dėl to gali prireikti pradėti gydymą lipidų koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais arba didinti jų dozę. Cholesterolio ir trigliceridų koncentracijas serume reikia išmatuoti prieš gydymą ir matuoti gydymo temsirolimuzu metu. Žinomas hiperlipidemijos sąryšis su temsirolimuzu gali sąlygoti miokardo infarktą.

## Žaizdų gijimo komplikacijos

Temsirolimuzo vartojimas buvo susijęs su nenormaliu žaizdų gijimu, todėl perioperaciniu laikotarpiu temsirolimuzą reikia vartoti atsargiai.

## Piktybiniai navikai

Dėl imuninę sistemą slopinančio poveikio pacientas gali susirgti limfoma ar kitais piktybiniais navikais, ypač odos. Paprastai pacientams, turintiems didesnę riziką susirgti odos vėžiu, reikia saugotis saulės ir ultravioletinių (UV) spindulių, dėvėti nuo jų apsaugančius drabužius ir naudoti preparatus nuo saulės nudegimo su dideliu apsaugos faktoriumi.

## Temsirolimuzo vartojimas kartu su sunitinibu

Temsirolimuzą vartojant kartu su sunitinibu, pasireiškė dozę ribojantis toksinis poveikis. Dozę ribojantis toksinis poveikis (3 / 4 laipsnio eriteminis makulopapulinis išbėrimas, podagra / celiulitas, reikalaujantys gydymo lignonėje) buvo nustatytas 2 iš 3 pacientų, gydytų I fazės tyrimo pirmojoje kohortoje, kuriems į veną buvo leidžiama 15 mg temsirolimuzo per savaitę ir kurie gėrė 25 mg sunitinibo per parą (po 1–28 dienų sekė 2 savaitių poilsis) (žr. 4.5 skyrių).

## Vartojimas kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais ir (arba) kalcio kanalų blokatoriais

Temsirolimuzą vartoti kartu su AKF inhibitoriais (pvz., ramiprilium) ir (arba) kalcio kanalų blokatoriais (pvz., amlodipinu) reikia atsargiai. Pacientams, kurie gydomi temsirolimuzu kartu su

AKF inhibitoriumi ir (arba) kalcio kanalų blokatoriumi, padidėja angioneurozinės edemos rizika, įskaitant uždelstas reakcijas, atsiradusias nuo gydymo pradžios praėjus dviems mėnesiams (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

#### CYP3A metabolizmą sužadinantys preparatai

Tokie vaistiniai preparatai, kaip karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas, rifampicinas ir jonažolių preparatai stipriai sužadina CYP3A4/5 ir gali mažinti bendrąją veikliųjų medžiagų (temsirolimuzo ir jo metabolito sirolimuzo) ekspoziciją. Todėl reikia vengti ILK sergančius pacientus gydyti Torisel ilgiau kaip 5–7 dienas iš eilės kartu su vaistiniais preparatais, galinčiais sužadinti CYP3A4/5. Rekomenduojama vengti MLL sergantiems pacientams Torisel skirti kartu su CYP3A4/5 sužadinančiais vaistiniais preparatais dėl didesnės temsirolimuzo dozės (žr. 4.5 skyrių).

#### CYP3A metabolizmą slopinantys preparatai

Tokie vaistiniai preparatai, kaip proteazės inhibitoriai (nelfinaviras, ritonaviras), priešgrybeliniai vaistiniai preparatai (pvz., itrakonazolas, ketokonazolas, vorikonazolas) bei nefazodonas yra stiprūs CYP3A4 inhibitoriai ir gali didinti veikliųjų medžiagų temsirolimuzo ir jo metabolito sirolimuzo koncentracijas kraujyje. Todėl reikia vengti gydyti kartu su vaistiniais preparatais, stipriai slopinančiais CYP3A4. Kartu su vaistiniais preparatais, turinčiais vidutinio stiprumo CYP3A4 slopinamąjį poveikį (pvz., aprepitantu, eritromicinu, flukonazolu, verapamilium, greipfrutų sultimis), reikia gydyti atsargiai tik pacientus, vartojančius 25 mg, ir reikia vengti skirti pacientams, vartojantiems didesnes kaip 25 mg temsirolimuzo dozes (žr. 4.5 skyrių). Reikia apsvarstyti galimybę taikyti alternatyvų gydymą vaistiniais preparatais, kurie neslopina CYP3A4 (žr. 4.5 skyrių).

#### Vakcinavimas

Imunosupresantai gali daryti poveikį atsakui į vakcinaciją. Gydymo temsirolimuzu metu vakcinacija gali būti mažiau veiksminga. Gydymo temsirolimuzu metu reikia vengti vakcinuoti gyvosiomis vakcinomis. Gyvųjų vakcinų pavyzdžiai: vakcinos nuo tymų, kiaulytės, raudonukės, geriamoji vakcina nuo poliomielitito, Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vakcina, vakcinos nuo geltonojo drugio, vėjaraupių ir TY21a vidurių šiltinės.

#### Informacija apie pagalbines medžiagas

##### *Etanolis*

Koncentratą pirmą kartą praskiedus 1,8 ml pateikto tirpiklio, koncentrato ir tirpiklio mišinio sudėtyje yra 35 % tūrio etanolio (alkoholio), t. y. iki 0,693 g vienoje 25 mg temsirolimuzo dozėje, o tai atitinka 18 ml alaus arba 7 ml vyno vienoje dozėje. Pacientai, kurie vartoja didesnę 175 mg temsirolimuzo dozę pradinio MLL gydymo metu, gali gauti iki 4,85 g etanolio (atitinka 122 ml alaus arba 49 ml vyno vienoje dozėje).

Etanolio poveikio, atsižvelgiant į didžiausią vienkartinę paros dozę (žr. 4.2 skyrių) pavyzdys pateikiamas toliau:

- didesnės 175 mg temsirolimuzo dozės skyrimas pradiniam, suaugusiojo, sveriančio 70<sup>o</sup>kg, MLL gydyti, sukeltų iki 69,32mg/kg etanolio suvartojimą, kuris gali padidinti alkoholio koncentraciją kraujyje (AKK) apytiksliai iki 11,5 mg/100 ml.

Palyginimui, suaugusiojo, išgėrusio taurę vyno arba 500 ml alaus, AKK reikšmė būna apytikriai 50 mg/100 ml.

Etanolio kiekis, esantis šio vaistinio preparato sudėtyje, nesukelia poveikio suaugusiesiems ir paaugliams, o poveikis vaikams, tikėtina, kad bus nepastebimas. Vis dėlto, kūdikiams ir mažiems vaikams gali pasireikšti nedidelis poveikis, pavyzdžiui, mieguistumas.



Į šiame vaistiniame preparate esantį etanolio kiekį reikia atidžiai atsižvelgti jį skiriant toliau nurodytų grupių pacientams, kuriems kyla didesnė su etanoliumi susijusio šalutinio poveikio rizika:

- nėščiosioms arba žindyvėms (žr. 4.6 skyrių);
- alkoholizmu sergantiems pacientams.

Į tai reikia atsižvelgti gydant nėščias ar kūdikį žindančias moteris, vaikus bei didelės rizikos grupių ligonius, pvz.: sergančius kepenų liga ar epilepsija. Šio vaistinio preparato sudėtyje esantis alkoholio kiekis gali pakeisti kitų vaistinių preparatų poveikį.

Vartojimas su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra propilenglikolio arba etanolio, gali sukelti etanolio kaupimąsi ir nepageidaujamas reakcijas, ypač mažiems vaikams, kurių metabolinė sistema yra nepakankamai susiformavusi.

Šio vaistinio preparato sudėtyje esančio alkoholio kiekis gali veikti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus (žr. 4.7 skyrių).

#### *Propilenglikolis*

Torisel sudėtyje yra propilenglikolio (žr. 2 skyrių). Propilenglikolio poveikio, atsižvelgiant į didžiausią vienkartinę paros dozę (žr. 4.2 skyrių) pavyzdys pateikiamas toliau: pradiniam MLL gydymui, suaugusiojo, sveriančio 70 kg vartojama didesnė 175 mg temsirolimuzo doze, sukeltų 50,33 mg/kg per parą propilenglikolio suvartojimą.

Medicininis stebėjimas, įskaitant osmolinio ir (arba) anijoninio tarpo matavimą, reikalingas pacientams, kurių inkstų ir (arba) kepenų funkcija sutrikusi ir kurie vartoja  $\geq 50$  mg/kg per parą propilenglikolio. Pranešama apie propilenglikolio sukeltus nepageidaujamus poveikius: inkstų funkcijos sutrikimą (ūminę kanalėlių nekrozę), ūminį inkstų nepakankamumą ir kepenų funkcijos sutrikimą.

Užsitęsęs vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra propilenglikolio, vartojimas ir vartojimas su kitais alkoholdehidrogenazės substratais (pvz., etanoliumi) padidina propilenglikolio kaupimosi ir toksinio poveikio riziką, ypač pacientams, kurių kepenų arba inkstų funkcija pažeista.

$\geq 1$  mg/kg per parą propilenglikolio dozės naujagimiams gali sukelti sunkų nepageidaujamą poveikį, o  $\geq 50$  mg/kg dozės jaunesniems kaip 5 metų vaikams gali sukelti nepageidaujamą poveikį, todėl tokias dozes galima skirti tik kiekvienu konkrečiu atveju.

Nėščiajai pacientei ar žindyvei skirti  $\geq 50$  mg/kg per parą propilenglikolio galima tik apgalvojus kiekvieną konkretų atvejį (žr. 4.6 skyrių).

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

##### Temsirolimuzo vartojimas kartu su sunitinibu

Temsirolimuzą vartojant kartu su sunitinibu, pasireiškė dozę ribojantis toksinis poveikis. Dozę ribojantis toksinis poveikis (3 / 4 laipsnio eriteminis makulopapulinis išbėrimas, podagra / celulitas, reikalaujantys gydymo ligoninėje) buvo nustatytas 2 iš 3 pacientų, gydytų I fazės tyrimo pirmojoje kohortoje, kuriems į veną buvo leidžiama 15 mg temsirolimuzo per savaitę ir kurie gėrė 25 mg sunitinibo per parą (po 1–28 dienų sekė 2 savaitių poilsis) (žr. 4.4 skyrių).

##### Vartojimas kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais ir (arba) kalcio kanalų blokatoriais

Pacientams, kurie buvo gydomi temsirolimuzu ar kitais mTOR inhibitoriais kartu su AKF inhibitoriumi (pvz., ramiprilu) ir (arba) kalcio kanalų blokatoriumi (pvz., amlodipinu) dažniau pasireiškė angioneurozinė edema, įskaitant uždelstas reakcijas, atsiradusias nuo gydymo pradžios praėjus dviem mėnesiams (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

#### CYP3A4 metabolizmą sužadinantys vaistiniai preparatai

Temsirolimuzo vartojimas kartu su rifampicinu, kuris stipriai sužadina CYP3A4/5, reikšmingo poveikio temsirolimuzo didžiausiai koncentracijai ( $C_{max}$ ) ir plotui po koncentracijos laiko atžvilgiu kreive ( $AUC$ ), vaistinio preparato suleidus į veną, neturėjo, tačiau sumažino sirolimuzo  $C_{max}$  65 % ir  $AUC$  56 %, palyginti su gydymu vienu vartojamu temsirolimuzu. Todėl reikia vengti gydyti kartu su vaistiniais preparatais, galinčiais sužadinti CYP3A4/5 (pvz.: karbamazepinu, fenobarbitaliu, fenitoinu, rifampicinu ir jonažolių preparatais) (žr. 4.4 skyrių).

#### CYP3A4 metabolizmą slopinantys vaistiniai preparatai

5 mg temsirolimuzo vartojimas kartu su ketokonazolu, kuris yra stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorius, reikšmingo poveikio temsirolimuzo  $C_{max}$  ar  $AUC$  neturėjo, tačiau sirolimuzo  $AUC$  padidino 3,1 karto, o bendrąjį (temsirolimuzo + sirolimuzo)  $AUC$  padidino 2,3 karto, palyginti su gydymu vienu Torisel. Poveikis neprisijungusio sirolimuzo koncentracijai nenustatinėtas, tačiau tikėtina, kad dėl prisotinamojo jungimosi prie raudonųjų kraujo ląstelių jis gali būti stipresnis už poveikį koncentracijai visame kraujyje. Poveikis taip pat gali būti stipresnis ir vartojant 25 mg dozę. Todėl vaistiniai preparatai, kurie stipriai slopina CYP3A4 aktyvumą (pvz.: nefinaviras, ritonaviras, itraconazolas, ketokonazolas, vorikonazolas, nefazodonas), didina sirolimuzo koncentracijas kraujyje. Reikia vengti vartoti temsirolimuzą kartu su šiais vaistiniais preparatais (žr. 4.4 skyrių).

Gydyti kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais (pvz.: diltiazemu, verapamilu, klaritromicinu, eritromicinu, aprepitantu, amjodaronu) reikia atsargiai tik pacientus, vartojančius 25 mg, ir reikia vengti skirti pacientams, vartojantiems didesnes kaip 25 mg temsirolimuzo dozes.

#### Sąveika su vaistiniais preparatais, kurių metabolizmą veikia CYP2D6 arba CYP3A4/5

23 sveikiems asmenims kartu vartojantiems, CYP2D6 substrato dezipramino koncentracija nepakito, kai kartu buvo pavartota 25 mg temsirolimuzo. 36 pacientams sergantiems MLL, įskaitant ir 4 su bloga metabolizacija, buvo iširtas CYP2D6 inhibicijos efektas po vienkartinės 175 mg ir 75 mg temsirolimuzo dozės. PK populiacijos analizė paremta retais pavyzdžiais neparodė jokio pageidaujamo kliniškai reikšmingo efekto CYP2D6 substrato  $AUC$  ir  $C_{max}$ . Temsirolimuzo vartojant kartu su medžiagomis, kurias metabolizuoja CYP2D6, jokio kliniškai reikšmingo poveikio nesitikima.

175 mg arba 75 mg temsirolimuzo dozės poveikio CYP3A4/5 substratams tyrimų neatlikta. Vis dėlto, žmogaus kepenų mikrosomų tyrimai *in vitro*, atlikti po fiziologiškai pagrįsto farmakokinetikos modeliavimo, parodė, kad po 175 mg temsirolimuzo dozės pasiektos koncentracijos plazmoje tikriausiai veda prie reikšmingo CYP3A4/5 slopinimo (žr. 5.2 skyrių). Todėl patartina atsargiai vartoti 175 mg temsirolimuzo dozę kartu su vaistiniais preparatais, kurių metabolizmą daugiausia veikia CYP3A4/5 ir kurių terapinis indeksas yra mažas.

#### Sąveika su vaistiniais preparatais, kurie yra glikoproteino P substratai

Tyrimo *in vitro* duomenimis, temsirolimuzas slopino glikoproteino P (P-gp) substratų pernašą  $IC_{50}$  koncentracijos reikšmei esant 2  $\mu$ mol. P-gp slopinimo poveikis *in vivo* klinikinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų metu neištirtas, vis dėlto neseniai gauti preliminarūs I fazės lenalidomido (25 mg dozė) vartojimo kartu su temsirolimuzu (20 mg dozė) tyrimo duomenys, atrodo, patvirtina tyrimų *in vitro* duomenis ir rodo nepageidaujamų reiškinų rizikos padidėjimą. Todėl temsirolimuzą vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra P-gp substratai (pvz.: su digoksinu, vinkristinu, kolchicinu,

dabigatrinu, lenalidomidu ir paklitakseliu), reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujami reiškiniai, susiję su kartu vartojamais vaistiniais preparatais.

#### Amfifiliniai vaistiniai preparatai

Temsirolimuzo vartojimas buvo susijęs su fosfolipidozės pasireiškimu žiurkėms. Temsirolimuzo gydytoms pelėms ir beždžionėms fosfolipidozė nepastebėta, ji nedokumentuota ir temsirolimuzo gydytiems pacientams. Nors fosfolipidozės rizika temsirolimu gydomiems pacientams neįrodyta, įmanoma, kad temsirolimuzą vartojant kartu kitais amfifiliniais vaistiniais preparatais (pvz., amjodaronu ar statiniais), gali padidėti amfifilinių vaistinių preparatų toksinio poveikio plaučiams rizika.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Vaisingo amžiaus moterų / vyrų ir moterų kontracepcija

Dėl nežinomos galimo poveikio rizikos nėštumo pradžioje vaisingo amžiaus moterims reikia patarti Torisel vartojimo metu nepastoti.

Torisel vartojimo metu vyrai su vaisingo amžiaus partnerėmis turi naudoti mediciniškai patvirtintas kontracepcijos priemones (žr. 5.3 skyrių).

#### Nėštumas

Reikiamų duomenų apie temsirolimuzo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai. Poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais metu temsirolimuzas sukėlė toksinį poveikį embrionui ir vaisiui, kuris žiurkėms ir triušiams pasireiškė gaisimu ir vaisiaus kūno masės sumažėjimu (susijusiu su uždelstu skeleto kaulėjimu). Triušiams pasireiškė teratogeninis poveikis (omfalocelė) (žr. 5.3 skyrių).

Galimas pavojus žmogui nežinomas. Torisel negalima vartoti nėštumo metu, išskyrus atvejus, kai tikėtina gydymo nauda motinai pateisina embrionui keliamą pavojų. Nėščiosioms taip pat reiktų atsižvelgti į etanolio kiekį šiame vaistiniame preparate (žr. 4.4 skyrių).

Torisel sudėtyje yra propilenglikolio (žr. 4.4 skyrių). Neįrodyta, kad propilenglikolis sukelia toksinį poveikį gyvūnų ar žmonių reprodukcijai ar vystymuisi, tačiau jis gali daryti įtaką vaisiui.  $\geq 50$  mg/kg per parą propilenglikolio nėščiajai galima skirti tik apgalvojus kiekvieną konkretų atvejį.

#### Žindymas

Ar temsirolimuzas išsiskiria su motinos pienu, nežinoma. Temsirolimuzo išsiskyrimo su pienu tyrimų su gyvūnais neatlikta. Tačiau sirolimuzo (pagrindinio temsirolimuzo metabolito) išsiskiria su žindančių žiurkių pienu. Dėl nepageidaujamų reakcijų, kurias žindomiems kūdikiams gali sukelti temsirolimuzas, gydymo metu žindymą reikia nutraukti.

Žindyvėms reikia atsižvelgti į etanolio kiekį šiame vaistiniame preparate (žr. 4.4 skyrių).

Torisel sudėtyje yra propilenglikolio (žr. 4.4 skyrių). Neįrodyta, kad propilenglikolis sukelia toksinį poveikį gyvūnų ar žmonių reprodukcijai ar vystymuisi, tačiau jo aptikta piene ir jį per burną gali absorbuoti žindomas kūdikis.  $\geq 50$  mg/kg per parą propilenglikolio žindyvei galima skirti tik apgalvojus kiekvieną konkretų atvejį.

#### Vaisingumas

Sumažėjo žiurkių patinų vaisingumas, jiems pasireiškė iš dalies laikinas spermos kiekio sumažėjimas (žr. 5.3 skyrių).

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Remiantis turimais duomenimis, temsirolimuzas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Pacientams, kurie vartoja į veną didesnę 175 mg temsirolimuzodozę MLL gydyti, šio vaistinio preparato sudėtyje esančio alkoholio kiekis gali veikti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus (žr. 4.4 skyrių).

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo duomenų santrauka

Vartojant temsirolimuzą klinikinių tyrimų metu, sunkiausios nustatytos reakcijos buvo padidėjusio jautrumo / su infuzija susijusios reakcijos (įskaitant kai kurias pavojingas gyvybei ir retas mirtinas reakcijas), hiperglikemija / gliukozės netoleravimas, infekcijos, intersticinė plaučių liga (pneumonitas), hiperlipemija, intrakranijinis kraujavimas, inkstų nepakankamumas, žarnų prakurimas, žaizdų gijimo komplikacija, trombocitopenija, neutropenija (įskaitant febrilinę neutropeniją), plaučių embolija.

Nepageidaujamos reakcijos (visų laipsnių), kurios registracijos tyrimų metu pasireiškė ne mažiau kaip 20 % ILK ir MLL sergančių pacientų, buvo anemija, pykinimas, išbėrimas (įskaitant išbėrimą, niežtingą išbėrimą, makulopapulinių išbėrimą, pustulinių išbėrimą), apetito sumažėjimas, edema, astenija, nuovargis, trombocitopenija, viduriavimas, kūno temperatūros padidėjimas, kraujavimas iš nosies, gleivinės uždegimas, stomatitas, vėmimas, hiperglikemija, hipercholesterolemija, skonio pojūčio sutrikimas, niežulys, kosulys, infekcinė liga, pneumonija, dusulys.

Katarakta buvo nustatyta kai kuriems pacientams, kurie temsirolimuzo vartojo kartu su IFN- $\alpha$ .

Remiantis III fazės tyrimų duomenimis, senyviems pacientams gali dažniau pasireikšti kai kurios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant veido edemą, pneumoniją, skysčio kaupimąsi pleuros ertmėje, nerimą, depresiją, nemigą, dusulį, leukopeniją, limfopeniją, mialgiją, artralgiją, skonio pojūčio išnykimą, svaigulį, viršutinių kvėpavimo takų infekcinę ligą, mukozitą ir rinitą.

Sunkios nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo stebėtos klinikinių progresavusios ILK gydymo temsirolimuzu tyrimų metu, bet kurių nebuvo klinikinių MLL gydymo temsirolimuzu tyrimų metu, buvo: anafilaksija, žaizdų gijimo sutrikimas, inkstų nepakankamumas, pasibaigęs paciento mirtimi, ir plaučių embolija.

Sunkios nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo stebėtos klinikinių MLL gydymo temsirolimuzu tyrimų metu, bet kurių nebuvo klinikinių progresavusio ILK gydymo temsirolimuzu tyrimų metu, buvo: trombocitopenija ir neutropenija (įskaitant febrilinę neutropeniją).

Daugiau informacijos apie sunkias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant atitinkamus veiksmus, kurių reikia imtis pasireiškus konkrečioms reakcijoms, žr. 4.4 skyriuje.

Nepageidaujamas poveikis po 175 mg temsirolimuzo dozės per savaitę pavartojimo gydant MLL, t. y. 3 ar 4 laipsnio infekcinės ligos arba trombocitopenija, pasireiškia dažniau nei nustatyta gydant 75 mg temsirolimuzo doze per savaitę arba taikant tradicinę chemoterapiją.

##### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta III fazės tyrimų metu gydant ILK arba MLL sergančius pacientus, išvardytos toliau (lentelė Nr. 1) pagal organų sistemų klases, dažnį ir sunkumo laipsnį (*NCI-CTCAE*). Dažnių apibūdinimas: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ),

nedažni (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ), labai reti ( $< 1/10000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

**Lentelė Nr. 1. Nepageidaujamos reakcijos, remiantis ILK (tyrimas 3066K1-304) ir MLL (tyrimas 3066K1-305) klinikinių tyrimų duomenimis**

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos	Visų laipsnių (%)	3 ir 4 laipsnio n (%)
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažni	Bakterijų ir virusų sukeltos infekcinės ligos (įskaitant infekcinę ligą, virusų sukeltą infekcinę ligą, celiulitą, juosiančiąją pūslelinę, burnos pūslelinę, gripą, paprastąją pūslelinę, akių juosiančiąją pūslelinę, herpes virusų sukeltą infekcinę ligą, bakterijų sukeltą infekcinę ligą, bronchitą*, abscesą, žaizdos infekciją, pooperacinės žaizdos infekciją)	91 (28,3)	18 (5,6)
		Pneumonija <sup>a</sup> (įskaitant intersticinę pneumoniją)	35 (10,9)	16 (5,0)
	Dažni	Sepsis* (įskaitant septinį šoką)	5 (1,6)	5 (1,6)
		Kandidozė (įskaitant burnos ir išangės kandidozę) ir grybelių sukelta infekcinė liga / grybelių sukelta odos infekcinė liga	16 (5,0)	0 (0,0)
		Šlapimo takų infekcinė liga (įskaitant cistitą)	29 (9,0)	6 (1,9)
		Viršutinių kvėpavimo takų infekcinė liga	26 (8,1)	0 (0,0)
		Faringitas	6 (1,9)	0 (0,0)
		Sinusitas	10 (3,1)	0 (0,0)
		Rinitas	7 (2,2)	0 (0,0)
		Folikulitas	4 (1,2)	0 (0,0)
	Nedažni	Laringitas	1 (0,3)	0 (0,0)

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos	Visų laipsnių n (%)	3 ir 4 laipsnio n (%)
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	Labai dažni	Neutropenija	46 (14,3)	30 (9,3)
		Trombocitopenija **	97 (30,2)	56 (17,4)
		Anemija	132 (41,1)	48 (15)
	Dažni	Leukopenija **	29 (9,0)	10 (3,1)
		Limfopenija	25 (7,8)	16 (5,0)
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	Dažni	Padidėjusio jautrumo reakcijos / padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui	24 (7,5)	1 (0,3)
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	Labai dažni	Hiperglikemija	63 (19,6)	31 (9,7)
		Hipercholesterolemija	60 (18,7)	1 (0,3)
		Hipertrigliceridemija	56 (17,4)	8 (2,5)
		Apetito sumažėjimas	107 (33,3)	9 (2,8)
		Hipokalemija	44 (13,7)	13 (4,0)
	Dažni	Cukrinis diabetas	10 (3,1)	2 (0,6)
		Dehidracija	17 (5,3)	8 (2,5)
		Hipokalcemija	21 (6,5)	5 (1,6)
		Hipofosfatemija	26 (8,1)	14 (4,4)
		Hiperlipidemija	4 (1,2)	0 (0,0)
<b>Psichikos sutrikimai</b>	Labai dažni	Nemiga	45 (14,0)	1 (0,3)
	Dažni	Depresija	16 (5,0)	0 (0,0)
		Nerimas	28 (8,7)	0 (0,0)
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	Labai dažni	Skonio pojūčio sutrikimai	55 (17,1)	0 (0,0)
		Galvos skausmas	55 (17,1)	2 (0,6)
	Dažni	Svaigulys	30 (9,3)	1 (0,3)
		Parestezija	21 (6,5)	1 (0,3)
		Somnolencija	8 (2,5)	1 (0,3)
		Skonio pojūčio išnykimas	6 (1,9)	0 (0,0)
	Nedažni	Intrakranijinis kraujavimas	1 (0,3)	1 (0,3)
	<b>Akių sutrikimai</b>	Dažni	Konjunktyvitas (įskaitant konjunktyvitą, ašarų sutrikimą)	16 (5,0)
Nedažni		Kraujavimas į akį***	3 (0,9)	0 (0,0)
<b>Širdies sutrikimai</b>	Nedažni	Skysčio kaupimasis perikarde	3 (0,9)	1 (0,3)
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	Dažni	Venų tromboembolija (įskaitant giliųjų venų trombozę, venų trombozę)	7 (2,2)	4 (1,2)
		Tromboflebitas	4 (1,2)	0 (0,0)
		Hipertenzija	20 (6,2)	3 (0,9)
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	Labai dažni	Dusulys <sup>a</sup>	79 (24,6)	27 (8,4)
		Kraujavimas iš nosies **	69 (21,5)	1 (0,3)
		Kosulys	93 (29,0)	3 (0,9)
	Dažni	Intersticinė plaučių liga <sup>a,****</sup>	16 (5,0)	6 (1,9)
		Skysčio kaupimasis pleuros ertmėje <sup>a,b</sup>	19 (5,9)	9 (2,8)
	Nedažni	Plaučių embolija <sup>a</sup>	2 (0,6)	1 (0,3)
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	Labai dažni	Pykinimas	109 (34,0)	5 (1,6)
		Viduriavimas	109 (34,0)	16 (5,0)
		Stomatitas	67 (20,9)	3 (0,9)
		Vėmimas	57 (17,8)	4 (1,2)
		Vidurių užkietėjimas	56 (17,4)	0 (0,0)
		Pilvo skausmas	56 (17,4)	10 (3,1)

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos	Visų laipsnių (%)	3 ir 4 laipsnio (%)
	Dažni	Kraujavimas iš virškinimo trakto (įskaitant kraujavimą iš išangės, tiesiosios žarnos, hemorojaus, lūpų ir burnos, dantenu kraujavimą)	16 (5,0)	4 (1,2)
		Gastritas **	7 (2,1)	2 (0,6)
		Rijimo sutrikimas	13 (4,0)	0 (0,0)
		Pilvo pūtimas	14 (4,4)	1 (0,3)
		Aftinis stomatitas	15 (4,7)	1 (0,3)
		Burnos skausmas	9 (2,8)	1 (0,3)
		Gingivitas	6 (1,9)	0 (0,0)
	Nedažni	Žarnos <sup>a</sup> / dvylikapirštės žarnos prakiurimas	2 (0,6)	1 (0,3)
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	Labai dažni	Išbėrimas (įskaitant išbėrimą, niežtintį išbėrimą, makulopapulinį išbėrimą, išbėrimą, generalizuotą išbėrimą, dėminį išbėrimą, papulinį išbėrimą)	138 (43,0)	16 (5,0)
		Niežulys (įskaitant generalizuotą niežulį)	69 (21,5)	4 (1,2)
		Odos sausmė	32 (10,0)	1 (0,3)
	Dažni	Dermatitas	6 (1,9)	0 (0,0)
		Eksfoliacinis išbėrimas	5 (1,6)	0 (0,0)
		Spuogai	15 (4,7)	0 (0,0)
		Nago sutrikimas	26 (8,1)	0 (0,0)
		Dėminė kraujosruva ***	5 (1,6)	0 (0,0)
Taškinė kraujosruva ***	4 (1,2)	0 (0,0)		
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	Labai dažni	Artralgija	50 (15,6)	2 (0,6)
		Nugaros skausmas	53 (16,5)	8 (2,5)
	Dažni	Mialgija	19 (5,9)	0 (0,0)
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	Dažni	Inkstų nepakankamumas <sup>a</sup>	5 (1,6)	0 (0,0)
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	Labai dažni	Nuovargis	133 (41,4)	31 (9,7)
		Edema (įskaitant generalizuotą edemą, veido edemą, periferinę edemą, kapšelio edemą, lytinių organų edemą)	122 (38,0)	11 (3,4)
		Astenija <sup>a</sup>	67 (20,9)	16 (5,0)
		Gleivinės uždegimas	66 (20,6)	7 (2,2)
		Kūno temperatūros padidėjimas	91 (28,3)	5 (1,6)
		Skausmas	36 (11,2)	7 (2,2)
		Šaltkrėtis	32 (10,0)	1 (0,3)
		Krūtinės skausmas	32 (10,0)	1 (0,3)
	Nedažni	Žaizdos gijimo sutrikimas	2 (0,6)	0 (0,0)
<b>Tyrimai</b>	Labai dažni	Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas	35 (10,9)	4 (1,2)
	Dažni	Aspartataminotransferazės suaktyvėjimas	27 (8,4)	5 (1,6)
	Dažni	Alaninaminotransferazės suaktyvėjimas	17 (5,3)	2 (0,6)

a – vienas mirtinas atvejis.

b – vienas mirtinas skysčio kaupimosi pleuros ertmėje atvejis MLL tyrimo maža doze (175/25 mg) metu.

\* Daugiausia *NCI-CTC* 3 ar didesnio laipsnio reakcijos MLL gydymo temsirolimuzo klinikiniuose tyrimuose.

\*\* Daugiausia visų *NCI-CTC* laipsnių reakcijos MLL gydymo temsirolimuzo klinikiniuose tyrimuose.

\*\*\* Visos *NCI-CTC* 1 ir 2 laipsnio reakcijos, stebėtos MLL gydymo temsirolimuzo klinikiniuose tyrimuose.

\*\*\*\* Intersticinė plaučių liga pagal pageidautinų terminų grupę: intersticinė plaučių liga (n = 6), pneumonitas<sup>a</sup> (n = 7), alveolitas (n = 1), alerginis alveolitas (n = 1), plaučių fibrozė (n = 1) ir eozinofilinė pneumonija (n = 0).

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta po vaistinio preparato patekimo į rinką, išvardytos toliau (lentelėje Nr. 2).

## Lentelė Nr. 2. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta po vaistinio preparato patekimo į rinką

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Reti	<i>Pneumocystis jiroveci</i> sukelta pneumonija
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnis nežinomas	Į angioneurozinę edemą panašios reakcijos
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnis nežinomas	Stevens-Johnson sindromas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnis nežinomas	Rabdomiolizė

### Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašas

*Duomenys, gauti po vaistinio preparato patekimo į rinką*

Buvo pranešta apie kai kuriems temsirolimuzą kartu su AKF inhibitoriais vartojantiems pacientams pasireiškė į angioneurozinę edemą panašios reakcijos.

Buvo pranešta apie PJP sukeltos pneumonijos atvejus, kai kurie iš jų – mirtini (žr. 4.4 skyrių).

### Vaikų populiacija

I / II fazės tyrimo duomenimis, 71 pacientui (59 pacientai nuo 1 iki 17 metų ir 12 pacientų nuo 18 iki 21 metų) buvo vartotos nuo 10 mg/m<sup>2</sup> iki 150 mg/m<sup>2</sup> temsirolimuzo dozės (žr. 5.1 skyrių).

Nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė didžiausiai procentinei daliai pacientų, buvo kraujo sutrikimai (anemija, leukopenija, neutropenija ir trombocitopenija), metabolizmo sutrikimai (hipercholesterolemija, hiperlipemija, hiperglikemija, serumo aspartataminotransferazės [AST] suaktyvėjimas ir serumo alaninaminotransferazės [ALT] suaktyvėjimas plazmoje) bei virškinimo trakto sutrikimai (mukozitas, stomatitas, pykinimas ir vėmimas).

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## 4.9 Perdozavimas



Specialaus gydymo perdozavus temsirolimuzo nėra. Nors inkstų vėžiu sergantiems pacientams buvo saugiai kartotina į veną leidžiama net 220 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus temsirolimuzo, MLL sergantiems pacientams du kartus pavartojus 330 mg temsirolimuzo per savaitę, vienam pacientui pasireiškė 3 laipsnio kraujavimas iš tiesiosios žarnos ir 2 laipsnio viduriavimas.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01XE09

#### Veikimo mechanizmas

Temsirolimuzas yra selektyvus mTOR (žinduolių rapamicino taikinio) inhibitorius. Temsirolimuzas jungiasi prie vidinio ląstelės baltymo (FKBP-12), o baltymo ir temsirolimuzo kompleksas prisijungia prie ląstelių dalijimąsi kontroliuojančio mTOR ir slopina jo veiklą. *In vitro*, esant didelėms koncentracijoms (10–20 μM), nesant FKBP-12, temsirolimuzas gali prisijungti prie mTOR ir slopinti jo veiklą. Nustatytas ląstelių augimo slopinimo atsakas į dvifazę dozę. Didelės koncentracijos sąlygojo visišką ląstelių augimo slopinimą *in vitro*, tuo tarpu vien FKBP-12/temsirolimuzo komplekso sąlygojamas slopinimas maždaug 50 % sumažino ląstelių proliferaciją. mTOR aktyvumo slopinimas dėl selektyvaus ląstelės ciklą reguliuojančių baltymų, pvz., D tipo ciklinų, c-myc ir ornitino dekarboksilazės, transliacijos nutraukimo uždelšia gydomo naviko ląstelių augimą G1 fazės metu, kai koncentracija yra nanomoliarinė, ir stabdo šį augimą, kai koncentracija yra mikromoliarinė. Kai mTOR veikla yra slopinama, jo gebėjimas fosforilinti, taigi ir kontroliuoti baltymų transliacijos veiksmų (4E-BP1 ir S6K, abu jie yra pasroviui mTOR P13 kinazės/AKT kelyje), valdančių ląstelės dalijimąsi, aktyvumą yra blokuojamas.

mTOR ne tik reguliuoja ląstelės ciklo baltymus, bet ir gali reguliuoti hipoksijos skatinamų veiksmų, t. y., HIF-1 ir HIF-2 alfa, transliaciją. Šie transkripcijos veiksniai reguliuoja navikų gebėjimą prisitaikyti prie hipoksinės mikroaplinkos ir gaminti angiogeninį kraujagyslių endotelio augimo faktorių (angl. VEGF). Todėl priešvėžinį temsirolimuzo poveikį iš dalies taip pat gali sąlygoti jo gebėjimas mažinti HIF ir VEGF kieki navike ar jo mikroaplinkoje ir taip trukdyti kraujagyslių vystymuisi.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

##### Inkstų ląstelių karcinoma

Temsirolimuzo saugumas ir veiksmingumas gydant progresavusį ILK buvo tirtas toliau nurodytų dviejų atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų metu.

##### *1 ILK klinikinis tyrimas*

1 ILK klinikinis tyrimas buvo keliuose centruose atliktas III fazės trijų grupių atsitiktinių imčių atviras tyrimas su anksčiau negydytais pacientais, sergančiais progresavusia ILK, kuriems buvo 3 ar daugiau iš 6 iš anksto atrinktų prognozių rizikos veiksnių (mažiau kaip vieneri metai nuo pradinės ILK diagnozės nustatymo laiko iki randomizacijos, funkcionalumas pagal Karnofsky skalę – 60 ar 70, hemoglobino mažiau už mažiausią normos reikšmę, koreguotojo kalcio daugiau kaip 10 mg/dl, laktatdehidrogenazės > 1,5 kartus už didžiausią normalios reikšmę, metastazių daugiau negu vienoje organo vietoje). Pirmaeilė vertinamoji tyrimo baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (BI). Antraeilė vertinamosios baigtys – išgyvenamumo ligai neprogresuojant trukmė (ILNP), objektyvus atsako dažnis (OAD), klinikinės naudos dažnis, laikas iki gydymo neveiksmingumo (LGNV) ir nuo kokybės priklausomo išgyvenamumo matmuo. Pacientai buvo suskirstyti į grupes pagal ankstesnės nefrektomijos būklę ir tris geografinius regionus. Jiems atsitikinės imties tvarka (santykiu 1:1:1) buvo

skirta vartoti vien IFN- $\alpha$  (n = 207), vieno temsirolimuzo (25 mg kas savaitę; n = 209) arba IFN- $\alpha$  ir temsirolimuzo derinį (n = 210).

1 ILK klinikinio tyrimo metu 25 mg temsirolimuzo vartojimas buvo statistiškai reikšmingai pranašesnis už gydymą vien IFN- $\alpha$  atsižvelgiant į pirmaeilę vertinamąją baigtį, t. y., BI, pagal antrąją iš anksto nurodytą tarpinę analizę (n = 446 reiškiniai, p = 0,0078). Temsirolimuzą vartojusių pacientų grupėje BI mediana padidėjo 49 %, palyginti su IFN- $\alpha$  gydomų tiriamųjų grupe. Temsirolimuzo vartojimas taip pat turėjo statistiškai reikšmingą pranašumą prieš IFN- $\alpha$  atsižvelgiant į antraeilės vertinamąsias baigtis, t. y., ILNP, LGNV ir klinikinės naudos dažnį.

Vartojant 15 mg temsirolimuzo ir IFN- $\alpha$  derinį, reikšmingo bendrojo išgyvenamumo padidėjimo nenustatyta, palyginti su gydymu vien IFN- $\alpha$  pagal tarpinę analizę (mediana – 8,4 mėn., palyginti su 7,3 mėn., santykinė rizika = 0,96, p = 0,6965) arba galutinę analizę (mediana – 8,4 mėn., palyginti su 7,3 mėn., santykinė rizika = 0,93, p = 0,4902). Temsirolimuzo ir IFN- $\alpha$  deriniu gydytiems pacientams nustatytas statistiškai reikšmingas tam tikrų 3 ir 4 laipsnio nepageidaujamų reiškinių (kūno masės sumažėjimas, anemija, neutropenija, trombocitopenija ir gleivinės uždegimas) padažnėjimas, palyginti su gydytais vienu IFN- $\alpha$  ar vienu temsirolimuzu.

#### 1 ILK gydymo temsirolimuzu klinikinio tyrimo veiksmingumo rezultatų suvestinė

Parametras	Temsirolimuzas n = 209	IFN- $\alpha$ n = 207	p reikšmė <sup>a</sup>	Santykinė rizika (95% PI) <sup>b</sup>
<b>Iš anksto nurodyta tarpinė analizė</b>				
<b>Bendrojo išgyvenamumo mediana</b> Mėnesiai (95% PI)	10,9 (8,6; 12,7)	7,3 (6,1; 8,8)	0,0078	0,73 (0,58; 0,92)

<b>Galutinė analizė</b>				
<b>Bendrojo išgyvenamumo mediana</b> Mėnesiai (95% PI)	10,9 (8,6; 12,7)	7,3 (6,1; 8,8)	0,0252	0,78 (0,63; 0,97)
<b>Išgyvenamumo ligai neprogresuojant trukmės mediana pagal nepriklausomą įvertinimą</b> Mėnesiai (95% PI)	5,6 (3,9; 7,2)	3,2 (2,2; 4)	0,0042	0,74 (0,6; 0,91)
<b>Išgyvenamumo ligai neprogresuojant trukmės mediana pagal tyrėjo įvertinimą</b> Mėnesiai (95% PI)	3,8 (3,6; 5,2)	1,9 (1,9; 2,2)	0,0028	0,74 (0,6; 0,9)
<b>Bendras atsako dažnis pagal nepriklausomą įvertinimą</b> % (95% PI)	9,1 (5,2; 13)	5,3 (2,3; 8,4)	0,1361 <sup>c</sup>	NT

PI = pasikliautinumo intervalas; NT = netaikytina.

a. Remiantis logaritminiais ranginiais kriterijais, skirstyta pagal ankstesnės nefrektomijos būklę ir regioną.

b. Remiantis Cox proporcingos rizikos modeliu, skirstyta pagal ankstesnės nefrektomijos būklę ir regioną (aprašomasis yra tik 95% PI).

c. Remiantis Cochran-Mantel-Haenszel testu, skirstyta pagal ankstesnės nefrektomijos būklę ir regioną.

1 ILK klinikinio tyrimo metu 31 % temsirolimuzu gydytų pacientų buvo 65 metų ar vyresni. Jaunesnių kaip 65 metų pacientų bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 12 mėnesių (95 % PI: 9,9; 14,2), santykinė rizika – 0,67 (95 % PI: 0,52; 0,87), palyginti su IFN- $\alpha$  vartojusiais pacientais. 65 metų ar vyresnių pacientų bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 8,6 mėn. (95 % PI: 6,4; 11,5), santykinė rizika – 1,15 (95 % PI: 0,78; 1,68), palyginti su IFN- $\alpha$  vartojusiais pacientais.

## 2 ILK klinikinis tyrimas

2 ILK klinikinis tyrimas buvo keliuose centruose atliktas atsitiktinių dvigubai aklas ambulatorinių pacientų tyrimas, skirtas trijų skirtingų temsirolimuzo dozių veiksmingumui, saugumui ir farmakokinetikai įvertinti, skiriant anksčiau gydytiems progresavusiu ILK sergantiems pacientams. Pirmą kartą vertinamoji veiksmingumo baigtis buvo OAD, taip pat buvo vertinamas BI. Šimtas vienuolikai (111) pacientų atsitiktinės imties tvarka santykiu 1:1:1 buvo kas savaitę į veną leidžiama 25 mg, 75 mg arba 250 mg intraveninio temsirolimuzo. Visų (n = 36) pacientų, gydytų 25 mg doze, liga buvo metastazinė, 4 (11 %) anksčiau nebuvo taikyta chemoterapija ar imunoterapija, 17 (47 %) anksčiau gydymas nuo ILK buvo taikytas vieną kartą, 15 (42 %) – 2 ar daugiau kartų. Dvidešimt septyniems (27, 75%) tiriamiesiems buvo atlikta nefrektomija. Dvidešimt keturių (24, 67 %) pacientų veiklumo būklė (VB) pagal Rytų kooperatinės onkologijos grupės (ECOG) skalę buvo 1, o 12 (33 %) pacientų ECOG VB buvo 0 balų.

Pacientų, kuriems kas savaitę buvo leidžiama 25 mg temsirolimuzo, BI mediana buvo 13,8 mėnesių (95 % PI: 9; 18,7 mėn.), OAD – 5,6 % (95 % PI: 0,7; 18,7 %).

### Mantijos ląstelių limfoma

Į veną vartojamo temsirolimuzo saugumas ir veiksmingumas gydant recidyvuojančią ir (arba) refraktorinę MLL buvo tiriamas toliau aprašyto III fazės klinikinio tyrimo metu.

#### *MLL klinikinis tyrimas*

MLL klinikinis tyrimas yra keliuose centruose atliktas kontroliuojamasis atsitiktinių imčių atviras ambulatorinių pacientų tyrimas, skirtas 2 skirtingoms temsirolimuzo dozėms palyginti su tyrėjo parinktu gydymu pacientams, sergantiems recidyvuojančia ir (arba) refraktorine MLL. MLL sergantys tiriamieji (liga buvo patvirtinta histologijos, imunofenotipo ir ciklino D1 analize), kuriems anksčiau 2–7 kartus buvo taikomas gydymas, į kurį įėjo antraciklinai ir alkilinantys preparatai bei rituksimabas (ir galėjo įeiti hematopoetinis kamieninių ląstelių transplantatas) bei kurių liga buvo recidyvuojanti ir (arba) refraktorinė, buvo laikomi tinkamais dalyvauti tyrime. Tiriamiesiems atsitikinės imties tvarka (santykiu 1:1:1) buvo skirta į veną leisti 175 mg temsirolimuzo (3 iš eilės dozės kas savaitę), po to 75 mg kas savaitę (n = 54), į veną leisti 175 mg temsirolimuzo (3 iš eilės dozės kas savaitę), po to 25 mg kas savaitę (n = 54) arba taikyti tyrėjo parinktą gydymą vienu preparatu (kaip nurodyta protokole, n = 54). Į tyrėjo parinktą gydymą įėjo: gemcitabinas (į veną: 22 [41,5 %]), fludarabinas (į veną: 12 [22,6 %] arba gerti: 2 [3,8 %]), chlorambucilas (gerti: 3 [5,7 %]), kladribinas (į veną: 3 [5,7 %]), etopozidas (į veną: 3 [5,7 %]), ciklofosfamidai (gerti: 2 [3,8 %]), talidomidai (gerti: 2 [3,8 %]), vinblastinas (į veną: 2 [3,8 %]), alemtuzumabas (į veną: 1 [1,9 %]) ir lenalidomidai (gerti: 1 [1,9 %]). Pirmaeilė vertinamoji tyrimo baigtis buvo ILNP, kuri buvo vertinama atliekant nepriklausomą radiologinę ir onkologinę peržiūrą. Antraeilės vertinamosios baigtys – BI ir OAD.

Toliau lentelėje pateikti apibendrinti MLL klinikinio tyrimo rezultatai. Vartojant 175/75 mg temsirolimuzo (175 mg temsirolimuzo kas savaitę 3 savaites, po to vartojant 75 mg kas savaitę), nustatytas ILNP pagerėjimas, palyginti su tyrėjo parinktu gydymu pacientams, sergantiems recidyvuojančia ir (arba) refraktorine MLL, kuris buvo statistiškai reikšmingas (santykinė rizika = 0,44; p reikšmė = 0,0009). 175/75 mg temsirolimuzo grupės ILNP mediana (4,8 mėn.) pailgėjo 2,9 mėnesiais, palyginti su tyrėjo parinkto gydymo grupe (1,9 mėnesiais). BI buvo panašus.

Temsirolimuzo vartojimas taip pat turėjo statistiškai reikšmingą pranašumą prieš tyrėjo parinktą gydymą, atsižvelgiant į antraeilę vertinamąją baigtį, t. y., OAD. ILNP ir OAD vertinimas buvo pagrįstas aklu, nepriklausomu radiologiniu naviko atsako įvertinimu, taikant Tarptautinius kriterijus (angl. *International Workshop Criteria*).

**MLL gydymo temsirolimuzu klinikinio tyrimo veiksmingumo rezultatų suvestinė**

<b>Parametras</b>	<b>temsirolimuzas 175/75 mg n = 54</b>	<b>Tyrėjo parinktas gydymas (TYRĖJO PARINKTU GYDYMU) n = 54</b>	<b>p reikšmė</b>	<b>Santykinė rizika (97,5 % PI)<sup>a</sup></b>
<b>Išgyvenamumo ligai neprogresuojant trukmės mediana<sup>b</sup> Mėnesiai (97,5 % PI)</b>	4,8 (3,1, 8,1)	1,9 (1,6, 2,5)	0,0009 <sup>c</sup>	0,44 (0,25, 0,78)
<b>Objektyvus atsako dažnis<sup>b</sup> % (95 % PI)</b>	22,2 (11,1, 33,3)	1,9 (0,0, 5,4)	0,0019 <sup>d</sup>	NT
<b>Bendrasis išgyvenamumas Mėnesiai (95 % PI)</b>	12,8 (8,6, 22,3)	10,3 (5,8, 15,8)	0,2970 <sup>c</sup>	0,78 (0,49, 1,24)
<b>Vienerių metų bendrasis išgyvenamumas % (97,5 % PI)</b>	0,47 (0,31, 0,61)	0,46 (0,30, 0,60)		

<sup>a</sup> Palyginti su tyrėjo parinktu gydymu, remiantis Cox proporcingos rizikos modeliu.

<sup>b</sup> Ligos įvertinimas, remiantis nepriklausomų radiologų radiografinė peržiūra ir nepriklausomų onkologų klinikinių duomenų peržiūra.

<sup>c</sup> Palyginti su tyrėjo parinktu gydymu, remiantis logaritminiais ranginiais kriterijais.

<sup>d</sup> Palyginti su vien tyrėjo parinktu gydymu, remiantis Fišerio testu.

Santrumpos: PI = pasikliautinumo intervalas; NT = netaikytina.

Gydymo 175 mg (3 iš eilės dozės kas savaitę), po to 25 mg kas savaitę, grupėje reikšmingo ILNP padidėjimo nenumatyta, palyginti su tyrėjo parinktu gydymu (mediana – 3,4 mėn., palyginti su 1,9 mėn., santykinė rizika = 0,65, PI = 0,39, 1,10, p = 0,0618).

MLL klinikinio tyrimo metu veiksmingumo skirtumų pagal amžių, lytį, rasę, geografinį regioną arba pradines ligos charakteristikas pacientams nenumatyta.

Vaikų populiacija

I fazės dviejų dalių saugumo ir veiksmingumo įvertinimo tyrimo metu 71 pacientui (59 pacientai nuo 1 iki 17 metų ir 12 pacientų nuo 18 iki 21 metų) buvo skirtos temsirolimuzo 60 minučių infuzijos į veną vieną kartą per savaitę trijų savaitių ciklais. I dalyje 14 pacientų nuo 1 iki 17 metų, kuriems buvo diagnozuoti išplitę pasikartojantys ir (arba) atsparūs solidiniai navikai, buvo vartotos nuo 10 mg/m<sup>2</sup> iki 150 mg/m<sup>2</sup> temsirolimuzo dozės. II dalyje 45 pacientams nuo 1 iki 17 metų, kuriems buvo diagnozuotas raudomiosarkomos, neuroblastomos ar didelio laipsnio gliomos pasikartojimas ir (arba) atkrytis, buvo vartota 75 mg/m<sup>2</sup> temsirolimuzo dozė kas savaitę. Nepageidaujami reiškiniai dažniausiai buvo panašūs į pasireiškusius suaugusiesiems (žr. 4.8 skyrių).

Nustatyta, kad temsirolimuzas neveiksmingas vaikams ir paaugliams, sergantiems neuroblastoma, raudomiosarkoma ir didelio laipsnio glioma (n = 52). Tiriamųjų, sergančių neuroblastoma, objektyvaus atsako dažnis buvo 5,3 % (95 % PI: 0,1 %, 26,0 %). Po 12 gydymo savaitių atsako

nebuvo tiriamiesiems, sergantiems rabdomiosarkoma ar didelio laipsnio glioma. Nei vienas 3 pacientų grupių tiriamasis neatitiko perėjimo į antrą etapą kriterijų pagal Simon 2 etapo planą.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Torisel tyrimų su visais vaikų, sergančių MLL, populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Vėžiu sergantiems pacientams į veną suleidus vieną 25 mg temsirolimuzo dozę, vidutinė  $C_{max}$  visame kraujyje buvo 585 ng/ml (variacijos koeficientas [VK] = 14 %), vidutinis  $AUC$  kraujyje – 1627 ng•val./ml (VK = 26 %). Pacientams, kurie kas savaitę vartojo 175 mg dozę 3 savaites, po to 75 mg kas savaitę, nustatyta  $C_{max}$  visame kraujyje infuzijos pabaigoje 1-ąją savaitę buvo 2 457 ng/ml, 3-iąją savaitę – 2 574 ng/ml.

### Pasiskirstymas

Temsirolimuzo koncentracija visame kraujyje mažėja poliekspONENTIŠKAI, pasiskirstymą lemia vyraujantis jungimasis su FKBP-12 kraujo ląstelėse. Jungimosi disociacijos konstantos ( $K_d$ ) vidurkis ± standartinis nuokrypis (SN) buvo 5,1 ± 3,0 ng/ml. Tai rodo koncentraciją, kuriai esant buvo užimta 50 % jungimosi vietų kraujo ląstelėse. Temsirolimuzo pasiskirstymas priklauso nuo dozės, vidutinis (10-tasis, 90-tasis procentiliai) maksimalus specifinis jungimasis kraujo ląstelėse yra 1,4 mg (0,47-2,5 mg). Suleidus į veną vieną 25 mg temsirolimuzo dozę, vidutinis pasiskirstymo tūris visame vėžiu sergančių pacientų kraujyje tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė, buvo 172 litrų.

### Biotransformacija

Nustatyta, kad po intraveninio gydymo žmogaus organizme svarbiausias metabolitas yra sirolimuzas, kurio stiprumas yra toks pat kaip temsirolimuzo. Atliekant *in vitro* temsirolimuzo metabolizmo tyrimus, buvo nustatyti metabolitai sirolimuzas, seko-temsirolimuzas ir seko-sirolimuzas. Kiti metabolizmo būdai buvo hidroksilinimas, redukavimas and dimetilinimas. Vėžiu sergantiems pacientams suleidus į veną vieną 25 mg temsirolimuzo dozę, sirolimuzo  $AUC$  buvo 2,7 kartus didesnis už temsirolimuzo  $AUC$ , daugiausia dėl ilgesnės sirolimuzo pusinės eliminacijos trukmės.

### Eliminacija

Suleidus į veną vieną 25 mg temsirolimuzo dozę, temsirolimuzo sisteminio klirenso iš viso kraujo vidurkis (± SN) buvo 11,4 ± 2,4 l/val. Vidutinė temsirolimuzo ir sirolimuzo pusinė eliminacija truko atitinkamai 17,7 valandas ir 73,3 valandas. Pavartojus [ $^{14}C$ ] temsirolimuzo, daugiausia preparato pasišalino su išmatomis (78 %), per inkstus veikliųjų medžiagų ir metabolitų išsiskyrė 4,6 % suleistos dozės. Sulfatų ar gliukuronidų junginių žmogaus išmatų mėginiuose neaptikta; tai rodo, kad sulfatinimas ir gliukuronidinimas nėra pagrindiniai temsirolimuzo šalinimo keliai. Todėl šių metabolizmo kelių inhibitoriai temsirolimuzo šalinimo veikti neturėtų.

Pagal modelį numatomos klirenso iš plazmos vertės, 3 savaites vartojus 175 mg dozę ir po to 3 savaites vartojus 75 mg, rodo atitinkamai apytikriai 1,2 ng/ml ir 10,7 ng/ml temsirolimuzo ir sirolimuzo metabolitų mažiausias koncentracijas.

Nustatyta, kad *in vitro* temsirolimuzas ir sirolimuzas yra glikoproteino P substratai.

### Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

#### *CYP izoformų slopinimas*

*In vitro* tyrimai, atlikti su žmogaus kepenų mikrosomomis, rodo, kad temsirolimuzas slopina CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C9 ir CYP2C8 katalizinį aktyvumą,  $K_i$  vertėms esant atitinkamai 3,1, 1,5,

14 ir 27  $\mu\text{mol}$ .

Temsirolimuzo CYP2B6 ir CYP2E1 slopinimo  $IC_{50}$  vertės buvo atitinkamai 48 ir 100  $\mu\text{mol}$ . Remiantis 2,6  $\mu\text{mol}$  temsirolimuzo  $C_{\text{max}}$  koncentracijos visame kraujyje mediana MLL sergantiems pacientams, kuriems į veną švirkščiami temsirolimuzo 175 mg dozė, galima sąveika su kartu vartojamais vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A4/5 substratai, pacientams, kuriems į veną švirkščiami temsirolimuzo 175 mg dozė (žr. 4.5 skyrių). Fiziologiškai pagrįstas farmakokinetikos modeliavimas parodė, kad po keturių savaitių gydymo temsirolimuzu, midazolamo AUC gali būti padidėjęs 3-4 kartus ir  $C_{\text{max}}$  maždaug 1,5 karto, jeigu midazolamo vartojama per pirmąsias kelias valandas po temsirolimuzo infuzijos pradžios. Tačiau nėra tikėtina, kad sušvirkštus temsirolimuzo į veną, temsirolimuzo koncentracija visame kraujyje slopins kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 arba CYP2E1 substratai, metabolinį klirensą.

### Specialių grupių pacientai

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Temsirolimuzą reikia vartoti atsargiai gydant pacientus, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas.

Temsirolimuzas šalinamas daugiausia per kepenis.

Temsirolimuzo ir sirolimuzo farmakokinetika tirta atliekant atvirąjį dozės didinimo tyrimą, kuriame dalyvavo 110 tiriamųjų, kuriems buvo diagnozuoti progresavę piktybiniai navikai bei normali arba sutrikusi kepenų funkcija. 7 pacientų, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (ODWG, D grupė), vartojusių 10 mg temsirolimuzo dozę, organizme vidutinis temsirolimuzo AUC buvo ~ 1,7 karto didesnis nei 7 pacientų, kuriems nustatytas lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (ODWG, B grupė), organizme. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, temsirolimuzo dozę rekomenduojama sumažinti iki 10 mg, kad temsirolimuzo ir sirolimuzo bendra ekspozicija kraujyje (vidutinis  $AUC_{\text{sum}}$  maždaug 6 510  $\text{ng} \cdot \text{val.}/\text{ml}$ ,  $n = 7$ ) būtų maždaug tokia, kuri būna 25 mg dozę vartojančio paciento (vidutinis  $AUC_{\text{sum}}$  maždaug 6 580  $\text{ng} \cdot \text{val.}/\text{ml}$ ,  $n = 6$ ), kurio kepenų funkcija yra normali, organizme (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Temsirolimuzo ir sirolimuzo  $AUC_{\text{sum}}$  8-tą parą pacientų, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, vartojančių 25 mg temsirolimuzo dozę, organizme buvo panaši į pacientų, kuriems nėra kepenų funkcijos sutrikimo, vartojančių 75 mg dozę (vidutinis  $AUC_{\text{sum}}$  lengvo sutrikimo atveju: maždaug 9 770  $\text{ng} \cdot \text{val.}/\text{ml}$ ,  $n = 13$ , vidutinio sutrikimo atveju: maždaug 12 380  $\text{ng} \cdot \text{val.}/\text{ml}$ ,  $n = 6$ , normalios funkcijos atveju: maždaug 10 580  $\text{ng} \cdot \text{val.}/\text{ml}$ ,  $n = 4$ ).

#### *Lytis, kūno masė, rasė, amžius*

Temsirolimuzo ir sirolimuzo farmakokinetikai lytis reikšmingos įtakos neturi. Palyginus baltaodžių populiacijos duomenis su japonų ar juodaodžių populiacija, reikšmingų ekspozicijos skirtumų nenustatyta.

Populiacijos farmakokinetika pagrįstų duomenų analizėje padidėjęs kūno svoris (nuo 38,6 kg iki 158,9 kg) buvo susijęs su du kartus didesniu mažiausios sirolimuzo koncentracijos intervalu visame kraujyje.

Yra duomenų apie temsirolimuzo ir sirolimuzo farmakokinetiką ne vyresnių kaip 79 metų pacientų organizme. Amžius reikšmingos įtakos temsirolimuzo ir sirolimuzo farmakokinetikai neturi.

#### *Vaikų populiacija*

Temsirolimuzo klirensas iš vaikų ir paauglių organizmo buvo mažesnis, o ekspozicija (AUC) didesnė nei suaugusiųjų. Priešingai, sirolimuzo ekspozicija vaikų ir paauglių organizme proporcingai sumažėjo tiek, kad suminė temsirolimuzo ir sirolimuzo ekspozicija AUCs ( $AUC_{\text{sum}}$ ) buvo panaši į suaugusiųjų.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Nepageidaujamos reakcijos, kurios klinikinių tyrimų metu nestebėtos, tačiau kurios pasireiškė gyvūnams, kurių organizme medikamento ekspozicija buvo panašiai į klinikinę ar mažesnė, ir kurios gali būti reikšmingos gydymo metu, yra tokios: kasos salelių ląstelių vakuolizacija (žiurkėms), sėklidžių kanalėlių degeneracija (pelėms, žiurkėms ir beždžionėms), limfoidinė atrofija (pelėms, žiurkėms ir beždžionėms), mišrus gaubtinės ar aklosios žarnos ląstelių uždegimas (beždžionėms) ir plaučių fosfolipidozė (žiurkėms).

Beždžionėms nustatytas viduriavimas ir kartu mišrus gaubtinės ar aklosios žarnos ląstelių uždegimas, kuris buvo susijęs su uždegimine reakcija ir kuri galėjo sukelti normalios žarnyno floros irimas.

Bendroji uždegiminė reakcija, kurią rodo padidėjęs fibrinogeno ir neutrofilų kiekis ir (arba) baltymų kiekio serume pokyčiai, pasireiškė pelėms, žiurkėms ir beždžionėms, nors kai kuriais atvejais šie klinikinės patologijos pakitimai buvo siejami su odos ar žarnyno uždegimu, kaip nurodyta aukščiau. Kai kuriems gyvūnams specifinių klinikinio stebėjimo rezultatų ar uždegimą rodančių histologinių pokyčių nenustatyta.

Temsirolimuzo genotoksiškumo eilė atliktų *in vitro* (bakterijų grįžtamosios mutacijos *Salmonella typhimurium* ir *Escherichia coli*, tiesioginės mutacijos pelių limfomos ląstelėse bei chromosomų aberacijos kininių žiurkėnų kiaušidžių ląstelėse) ir *in vivo* (pelių mikrobranduolių) tyrimų nerodė.

Temsirolimuzo kancerogeniškumo tyrimų neatlikta, tačiau sirolimuzas – pagrindinis temsirolimo metabolitas žmogaus organizme – turėjo kancerogeninį poveikį pelėms ir žiurkėms. Kancerogeniškumo tyrimų metu pelėms ir (arba) žiurkėms pasireiškė toks poveikis: granulocitinė leukemija, limfoma, hepatoceliulinė adenoma ir karcinoma bei sėklidžių adenoma.

Sėklidžių svorio sumažėjimas ir (arba) histologiniai pažeidimai (pvz., kanalėlių atrofija ir kanalėlių stambiosios ląstelės) nustatyti pelėms, žiurkėms ir beždžionėms. Žiurkėms kartu su šiais pakitimais nustatytas sumažėjęs lyties organų priedėlių (antsėklidžių, prostatos, sėklinių pūslelių) svoris. Su gyvūnais atliktų toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų metu žiurkių patinams pasireiškė vaisingumo sumažėjimas ir iš dalies laikinas spermijų skaičiaus sumažėjimas. Gyvūnų organizme ekspozicija buvo mažesnė nei žmonių, vartojančių kliniškai veiksmingas temsirolimuzo dozes.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Koncentratas

Bevandenis etanolis

Visų racematų alfa-tokoferolis (E307)

Propilenglikolis (E1520)

Citrinų rūgštis (E330)

#### Tirpiklis

Polisorbatas 80 (E433)

Makrogolis 400

Bevandenis etanolis

### **6.2 Nesuderinamumas**

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

Torisel 30 mg koncentrato negalima tiesiogiai pilti į vandeninį infuzinį tirpalą. Tiesiogiai įpylus Torisel 30 mg koncentrato į vandeninį infuzinį tirpalą, susidarys vaistinio preparato nuosėdos.



Prieš pilant į infuzinį tirpalą, Torisel 30 mg koncentratą visada būtina praskiesti 1,8 ml pateikto tirpiklio. Koncentrato ir tirpiklio mišinį galima maišyti tik su 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu.

Praskiestame Torisel tirpale yra polisorbato 80, kuris didina di-(2-etilheksil)ftalato (DEHP) išsiskyrimą iš polivinilchlorido (PVC). Šį nesuderinamumą reikia turėti omenyje ruošiant ir infuzuojant Torisel tirpalą. Svarbu griežtai laikytis 4.2 ir 6.6 skyriuose pateiktų rekomendacijų.

Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra polisorbato 80, infuzijai negalima naudoti PVC turinčių maišelių ir medicinos priemonių, nes polisorbatas 80 išskiria DEHP iš PVC.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

#### Neatidaryti flakonai

3 metai.

#### Torisel 30 mg koncentratą pirmąkart praskiedus 1,8 ml pateikto tirpiklio

24 valandos, jeigu jis laikomas žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje taip, kad būtų vaistinis preparatas apsaugotas nuo šviesos.

#### Koncentrato ir tirpiklio mišinį praskiedus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu

6 valandos, jeigu jis laikomas žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje taip, kad būtų vaistinis preparatas apsaugotas nuo šviesos.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C)

Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

#### Koncentratas

Skaidraus stiklo (1 tipo) flakonas, užkimštas butilkaučiuko kamščiu, kuris uždengtas nuplėšiamuoju plastikiniu dangteliu ir hermetiškai užplombuotas aliuminiu, kuriame yra 1,2 ml koncentrato.

#### Tirpiklis

Skaidraus stiklo (1 tipo) flakonas, užkimštas butilkaučiuko kamščiu, kuris uždengtas nuplėšiamuoju plastikiniu dangteliu ir hermetiškai užplombuotas aliuminiu, kuriame yra 2,2 ml tirpiklio.

Pakuotės dydis: 1 koncentrato flakonas ir 1 tirpiklio flakonas.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Vartojant ir ruošiant mišinius, Torisel reikia saugoti nuo per ryškaus kambario apšvietimo ir saulės šviesos.

Praskiestame Torisel tirpale yra polisorbato 80, todėl reikia naudoti vaistinio preparato skyrimo priemonės, pagamintas iš tinkamų medžiagų (žr. 6.1 ir 6.2 skyrius).

Maišeliai ar talpyklės, kurie liečiasi su Torisel, turi būti pagaminti iš stiklo, poliolefino ar polietileno.

Torisel koncentratą ir tirpiklį reikia apžiūrėti prieš vartojimą, ar juose nėra kietųjų dalelių ir ar nepakitusi spalva.

**Jeigu yra dalelių arba pakitusi spalva, vartoti negalima. Vartoti naują flakoną.**

#### Skiedimas

**Koncentratą infuziniam tirpalui būtina praskiesti patiekto tirpikliu prieš suleidžiant į 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinį tirpalą.**

Pastaba: MLL sergantiems pacientams reikės kelių flakonų kiekvienai dozei, didesnei už 25 mg. Kiekvieno Torisel flakono turinį reikia praskiesti, vadovaujantis toliau pateiktais nurodymais. Iš kiekvieno flakono reikia įtraukti į vieną švirkštą reikiamą koncentrato ir tirpiklio mišinio kiekį ir greitai įšvirkšti į 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinį tirpalą (žr. 4.2 skyrių).

Koncentrato ir tirpiklio mišinį reikia apžiūrėti, ar jame nėra kietųjų dalelių ir ar nepakitusi spalva.

**Jeigu yra dalelių arba pakitusi spalva, vartoti negalima.**

Ruošiant tirpalą, aseptinėmis sąlygomis bei laikantis vietinių citotoksinių ir (arba) citostatinių vaistinių preparatų tvarkymo standartų būtina atlikti dviejų etapų procedūrą.

#### 1 ETAPAS. KONCENTRATO INFUZINIAM TIRPALUI SKIEDIMAS PATIEKTU TIRPIKLIU

- Įtraukite į švirkštą 1,8 ml patiekto tirpiklio.
- 1,8 ml tirpiklio įšvirkškite į Torisel 30 mg koncentrato flakoną.
- Tirpiklį ir koncentratą gerai sumaišykite apversdami flakoną. Reikia palaukti, kol oro burbuliukai išnyks. Tirpalas turi būti skaidrus ar kiek drumstas, bespalvis, gelsvas ar geltonas, būtina be matomų dalelių.

Viename Torisel koncentrato flakone yra 30 mg temsirolimuzo; 1,2 ml koncentrato praskiedus 1,8 ml patiekto tirpiklio, bendras tirpalo tūris būna 3,0 ml, temsirolimuzo koncentracija – 10 mg/ml. Koncentrato ir tirpiklio mišinys, laikomas žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje, išlieka stabilus ne ilgiau kaip 24 valandas.

#### 2 ETAPAS. KONCENTRATO INFUZINIAM TIRPALUI IR TIRPIKLIO MIŠINIO 9 MG/ML (0,9 %) NATRIO CHLORIDO INJEKCIAMIJE TIRPALE VARTOJIMAS

- Iš flakono į švirkštą įtraukite reikiamą koncentrato ir tirpiklio mišinio (kuriame yra 10 mg/ml temsirolimuzo) kiekį, t. y., 25 mg temsirolimuzo dozei reikia 2,5 ml.
- Įtrauktą tūrį greitai sušvirkškite į 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinį tirpalą, kad tinkamai susimaišytų.

Mišinį reikia sumaišyti apverčiant maišelį ar buteliuką, per stipriai kratyti negalima, nes gali putoti.

Galutinai praskiestą tirpalą maišelyje ar buteliuke reikia apžiūrėti prieš vartojimą, ar nėra dalelių ir spalvos pokyčių. Torisel ir 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo mišinį reikia saugoti nuo per ryškaus kambario apšvietimo ir saulės šviesos.

MLL atveju, kiekvienai, didesnei kaip 25 mg dozei, bus reikalingi keli flakonai.

## Infuzavimas

- Galutinai praskiestą tirpalą reikia suvartoti per šešias valandas nuo to laiko, kai Torisel suleidžiamas į 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalą.
- Torisel infuzuojamas per 30-60 minučių kartą per savaitę. Tiksliam vaistinio preparato suleidimui užtikrinti rekomenduojama naudoti infuzinį siurbį.
- Infuzijai būtina naudoti tinkamas priemones, kad nebūtų prarastas per didelis vaistinio preparato kiekis ir kad mažiau išsiskirtų DEHP. Preparatui infuzuoti būtina naudoti vamzdelius be DEHP ir PVC su tinkamu filtru. Tirpalą rekomenduojama infuzuoti per įstatytą polietersulfono filtrą, kurio porų dydis būtų ne mažesnis kaip 5 mikronai, kad infuzijos metu negalėtų patekti didesnių nei 5 mikronų dalelių. Jei turimoje infuzijos sistemoje nėra įstatyto filtro, jį reikia prijungti vamzdelio gale, prieš mišiniui pasiekiant paciento veną (*t. y.*, naudoti galinį filtrą). Galima naudoti įvairius nuo 0,2 mikronų iki 5 mikronų porų dydžio galinius filtrus. Nerekomenduotina naudoti abiejų – įmontuoto infuzijos sistemoje ir galinio filtro (žr. 6.1 ir 6.2 skyrius).
- Praskiestame Torisel tirpale yra polisorbato 80, todėl reikia naudoti vaisto skyrimo priemones, pagamintas iš tinkamų medžiagų (žr. 6.1 ir 6.2 skyrius). Svarbu griežtai laikytis 4.2 skyriuje pateiktų rekomendacijų.

## Tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/07/424/001

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2007 m. lapkričio 19 d.

Paskutinio perregistravimo data 2017 m. liepos 13 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>

- A. II PRIEDASA. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyttame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė ir visuose vėlesniuose atnaujinimuose), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelę naudos ir rizikos santykio pokytį, arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Torisel 30 mg koncentratas ir tirpiklis infuziniam tirpalui  
temsirolimuzas

#### **2. VEIKLIOJI (-SIOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename 1,2 ml koncentrato infuziniam tirpalui flakone yra 30 mg temsirolimuzo.

Koncentratą pirmąkart praskiedus 1,8 ml patiekto tirpiklio, temsirolimuzo koncentracija yra 10 mg/ml.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Koncentrato sudėtyje dar yra bevandenio etanolio, visų racematų alfa-tokoferolio (E307), propilenglikolio (E 1520) ir citrinų rūgšties (E330).

Tirpiklio sudėtyje yra: polisorbato 80 (E433), makrogolio 400 ir bevandenio etanolio.

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

**Koncentratas ir tirpiklis infuziniam tirpalui.**

Vienas flakonas, kuriame yra 1,2 ml koncentrato.

Vienas flakonas, kuriame yra 2,2 ml tirpiklio.

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą praskiesti.  
Vartoti suleidus į infuzinį tirpalą.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį ir jame pateiktus skiedimo nurodymus.  
Leisti į veną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.



**7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

Elgtis atsargiai, kaip nustatyta dirbant su citotoksiniais (citostatinais) vaistais.

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

Praskiesto vaisto tinkamumo laiką žr. pakuotės lapelyje.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/07/424/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

## **16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu.

## **17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

## **18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**KONCENTRATO FLAKONAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Torisel 30 mg sterilus koncentratas  
temsirolimuzas  
Leisti į veną

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą praskiesti

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

1,2 ml

**6. KITA**

Citotoksinis vaistas

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**TIRPIKLIO FLAKONAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Torisel tirpiklis  
Leisti į veną.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

2,2 ml

**6. KITA**

Sudėtyje yra polisorbato 80 (E433), makrogolio 400, bevandenio etanolio.

## **B. PAKUOTĒS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Torisel 30 mg koncentratas ir tirpiklis infuziniam tirpalui** temsirolimuzas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Torisel ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Torisel
3. Kaip vartoti Torisel
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Torisel
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Torisel ir kam jis vartojamas**

Torisel sudėtyje yra veikliosios medžiagos temsirolimuzo.

Temsirolimuzas yra selektyvusis fermento žRT (žinduolių rapamicino taikinio) inhibitorius, stabdantis naviko ląstelių augimą ir dalijimąsi.

Torisel vartojamas išvardytų tipų vėžiu sergantiems suaugusiesiems gydyti:

- progresavęs inkstų vėžys;
- anksčiau gydyta mantijos ląstelių limfoma, t. y., limfmazgius apimantis vėžys.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Torisel**

##### **Torisel vartoti negalima**

- jeigu yra alergija temsirolimuzui, polisorbitatui 80 arba bet kuriai pagalbinei medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra alergija sirolimuzui (vaistui, vartojamam, kad organizmas neatmestų persodintų inkstų), nes organizme sirolimuzas atpalaiduojamas iš temsirolimuzo;
- jeigu Jums yra mantijos ląstelių limfoma ir kepenų sutrikimų.

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja prieš pradėdami vartoti Torisel

- **jeigu yra alergija antihistamininiams vaistams arba jeigu jų negalite vartoti** dėl kitų medicininių priežasčių. Antihistamininiai vaistai padeda apsisaugoti nuo alerginės reakcijos į Torisel, įskaitant kai kurias gyvybei pavojingas ir retas mirtinas alergines reakcijas. Aptarkite su gydytoju kitas gydymo galimybes;

- **jeigu esate turėję galvos ar nugaros smegenų navikų, kraujavimo sutrikimų arba mėlynių, arba jeigu vartojate kraujo krešėjimą mažinančių vaistų (pvz., varfariną ir acenokumarolį).** Torisel gali didinti kraujavimo ir smegenis riziką. Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kraujo krešėjimą mažinančių vaistų arba vartojant Torisel pasireiškia koks nors kraujavimas arba atsiranda mėlynių;
- **jeigu pasireiškia dusulys, kosulys ir (arba) karščiavimas.** Torisel gali silpninti imuninę sistemą. Vartojant Torisel, gali kilti rizika užsikrėsti infekcine kraujo, odos, viršutinių kvėpavimo takų (įskaitant plaučių uždegimą) ir (arba) šlapimo takų liga. Jeigu atsiranda naujų simptomų arba simptomai pasunkėja, apie tai pasakykite gydytojui. Jeigu vartojate ar neseniai vartojote vaistų, kurie silpnina imuninę sistemą, apie tai pasakykite gydytojui;
- **jeigu sergate arba sirgote plaučių uždegimu.** Torisel gali sukelti nespecifinį intersticinį pneumonitą. Kai kuriems pacientams simptomų nebūna arba pasireiškia tik nežymūs simptomai. Dėl to Jūsų gydytojas gali rekomenduoti įvertinti plaučių būklę atliekant kompiuterinę tomografiją arba krūtinės rentgenografiją prieš gydymą ir gydymo Torisel metu. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu atsiranda naujų kvėpavimo simptomų arba kvėpavimo simptomai pasunkėja (pvz., dusulys arba kvėpavimo pasunkėjimas), apie tai pasakykite gydytojui;
- **jeigu geriate alkoholį arba sergate alkoholizmu.** Torisel sudėtyje yra alkoholio, kuris gali būti kenksmingas žmonėms, vartojantiems alkoholį arba sergantiems alkoholizmu. Pasakykite gydytojui, jeigu turite problemų dėl alkoholio vartojimo arba vartojate alkoholį (žr. skyrelį „Torisel sudėtyje yra etanolio [alkoholio]“);
- **jeigu sergate arba sirgote inkstų liga.** Gydytojas stebės Jūsų inkstų funkciją;
- **jeigu sergate arba sirgote kepenų liga.** Pasakykite gydytojui, jeigu gydymo Torisel metu atsiranda kuris nors iš išvardytų kepenų sutrikimo požymių ar simptomų: niežulys, akių ar odos pageltimas, šlapimo patamsėjimas, skausmas ir diskomfortas dešinėje viršutinėje pilvo srityje. Gydytojas atliks kraujo tyrimus, kad ištirtų kepenų funkciją ir tada gali nuspręsti sumažinti Torisel dozę;
- **jeigu yra arba buvo didelė cholesterolio koncentracija,** Torisel gali padidinti trigliceridų ir (arba) cholesterolio koncentracijas, todėl gali prireikti gydymo lipidų koncentraciją mažinančiais preparatais (vaistais, skirtais cholesterolio koncentracijai kraujyje mažinti);
- **jeigu Jums bus atliekama arba neseniai buvo atlikta chirurginė operacija,** Torisel gali didinti žaizdų gijimo sutrikimo riziką. Paprastai reikia nutraukti Torisel vartojimą prieš chirurginę operaciją. Kada vėl bus galima atnaujinti Torisel vartojimą, nuspręs Jūsų gydytojas;
- **jeigu gydymo Torisel metu ketinate skiepytis.** Vakcinacija gali būti mažiau veiksminga todėl gydymo Torisel metu nerekomenduojama skiepytis tam tikromis vakcinomis;
- **jeigu esate vyresnis kaip 65 metų.** Jums gali būti didesnė tam tikro šalutinio poveikio, įskaitant veido patinimą, viduriavimą, plaučių uždegimą, nerimą, depresiją, dusulį, sumažėjusį baltųjų ląstelių kiekį kraujyje, raumenų skausmą, skonio pojūčio pakitimą, viršutinių kvėpavimo takų infekciją, skysčio susikaupimą aplink plaučius, burnos ir (arba) virškinimo trakto opas bei uždegimą, slogą, svaigulį ir infekcijas, pasireiškimo tikimybė.
- **Torisel gali didinti gliukozės koncentracijas kraujyje ir sunkinti cukrinį diabetą,** todėl gali prireikti gydymo insulinu ir (arba) geriamaisiais preparatais nuo diabeto. Jeigu atsirado didelis troškulys arba padažnėjo ar pagausėjo šlapinimasis, pasakykite gydytojui;
- **Torisel gali mažinti kraujui krešėti ir nuo ligų apsisaugoti padedančių kraujo ląstelių kiekį.** Dėl to gali padidėti kraujavimo / mėlynių atsiradimo ir infekcinės ligos rizika (žr. 4 skyrių);
- **jeigu pasireiškia arba buvo pasireiškęs akies sutrikimas, pavyzdžiui, katarakta.** Jūsų gydytojas gali skirti regėjimo ištyrimą prieš gydymą arba gydymo Torisel metu;
- **jeigu vartojate Torisel,** Jums gali padidėti vėžio rizika, pvz., odos vėžio ar limfmazgių vėžio (limfomos);
- **jeigu vartojate Torisel,** Jums gali padidėti miokardo infarkto rizika. Pasakykite savo gydytojui, jei jaučiate skausmą ar spaudimo jausmą krūtinėje, rankoje, pečiuose ar žandikaulyje, dusulį, šleikštulį (pykinimą), nerimą, prakaitavimą ar svaigulį.

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku, slaugytoju, jei kas nors kelia nerimą.

## Vaikai ir paaugliai

Šis vaistas neskirtas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, nes šiems pacientams nebūna progresavusio inkstų vėžio ir mantijos ląstelių limfomos, o kitokio vėžio šis vaistas neveikia.

## Kiti vaistai ir Torisel

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kai kurie vaistai gali trukdyti Torisel skilimui ar metabolizmui ir todėl gali prireikti keisti Torisel dozę. Ypač svarbu pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate kurį nors iš išvardytų vaistų:

- proteazės inhibitorių, vartojamų žmogaus imunodeficito virusų (ŽIV) infekcijai gydyti;
- antibiotikų (įskaitant rifampiną) ar priešgrybelinių vaistų (įskaitant itrakonazolą, ketokonazolą ir vorikonazolą), vartojamų infekcinėms ligoms gydyti;
- nefazodono ar selektyviųjų atgalinio serotonino sugrąžinimo inhibitorių, vartojamų depresijai gydyti;
- vaistų nuo epilepsijos, įskaitant karbamazepiną, fenitoiną ir fenobarbitalį;
- rifabutino, vartojamo ŽIV ir kitomis infekcinėmis ligomis sergantiems žmonėms gydyti;
- vaistažolių preparatų ar natūralių medikamentų, kurių sudėtyje yra jonažolių (*Hypericum perforatum*), vartojamų lengvai depresijai gydyti;
- angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorių (pvz., enalaprilį, ramiprilį, lizinoprilį) arba kalcio kanalų blokatorių (pvz., amlodipiną), vartojamų didelio kraujospūdžio ar kitoms širdies ir kraujagyslių ligoms gydyti;
- amfifilinių vaistų, vartojamų širdies aritmijai gydyti (pvz., amjodaroną), arba statinų, vartojamų padidėjusiai cholesterolio koncentracijai mažinti;
- sunitinibą, kuris vartojamas inkstų vėžiui gydyti;
- vaistų, kurie yra P glikoproteino substratai (pvz.: digoksinas, vinkristinas, kolchicinas, dabigatranas, lenalidomidas, paklitakselis).

## Torisel vartojimas su maistu ir gėrimais

Greipfrutai ir greipfrutų sultys gali didinti Torisel koncentracijas kraujyje, todėl reikia vengti jų vartoti kartu.

## Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš Jums skiriant šio vaisto pasitarkite su gydytoju.

Torisel vartojimo nėštumo metu tyrimų neatlikta, todėl nėštumo metu jo vartoti negalima, išskyrus akivaizdžiai būtinus atvejus.

Vaisingo amžiaus moterys Torisel vartojimo laikotarpiu turi vengti pastoti, naudodamos veiksmingą apsaugos nuo nėštumo metodą. Torisel skyrimo laikotarpiu vyrai ir jų vaisingo amžiaus partnerės turi naudotis medicinoje priimtinais kontracepcijos priemonėmis.

Gydymo Torisel metu žindyti negalima, nes šis vaistas gali pakenkti kūdikio augimui ir vystymuisi.

Torisel sudėtyje yra alkoholio (etanolio). Jeigu esate nėščia ar žindyvė, prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Torisel sudėtyje yra propilenglikolio. Jeigu esate nėščia, nevartokite šio vaisto, nebent jį rekomendavo gydytojas (žr. skyrių „Torisel sudėtyje yra propilenglikolio“). Propilenglikolis gali patekti į motinos



pieną, jeigu žindote kūdikį, nevartokite šio vaisto, nebent rekomendavo Jūsų gydytojas (žr. skyrių „Torisel sudėtyje yra propilenglikolio“).

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Mažai tikėtina, kad Torisel veikia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vis dėlto šleikštulys (pykinimas ir vėmimas) bei pasunkėjęs užmigimas ir dažni nubudimai yra labai dažnas šalutinis poveikis. Jeigu pasireiškia šleikštulys (pykinimas ir vėmimas) arba pasunkėjo užmigimas ar dažnai atsibundate, būkite atsargūs vairuodami ir valdydami mechanizmus.

Pacientams, kurie vartoja didesnę Torisel dozę mantijos ląstelių limfomai gydyti, šio vaisto sudėtyje esantis alkoholio kiekis gali sutrikdyti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus (žr. skyrelį toliau „Torisel sudėtyje yra etanolio [alkoholio]“).

### **Torisel sudėtyje yra etanolio (alkoholio)**

Šio vaisto sudėtyje yra etanolio (alkoholio), kurio kiekis atitinka 18 ml alaus arba 7 ml vyno vienoje 25 mg dozėje. Pacientai, kurie vartojo didesnę 175 mg Torisel dozę pradinio mantijos ląstelių limfomos gydymo metu, gali gauti etanolio dozę, atitinkančią iki 122 ml alaus arba 49 ml vyno vienoje dozėje. Tai kenksminga alkoholizmu sergantiems žmonėms, taip pat į tai reikia atsižvelgti nėščioms ir kūdikį žindančioms moterims, vaikams bei didelės rizikos grupių ligoniams, pvz.: sergantiems kepenų liga ar epilepsija.

Tikėtina, kad alkoholio kiekis šiame vaiste neturės poveikio suaugusiesiems ir paaugliams, o jo poveikis vaikams neturėtų būti pastebimas. Jis gali turėti tam tikrą poveikį pavyzdžiui, mieguistumo jausmą, kūdikiams ir mažiems vaikams. Jeigu esate priklausomas nuo alkoholio, prieš pradėdami vartoti šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Alkoholio kiekis šiame vaiste gali keisti kitų vaistų poveikį. Jeigu vartojate kitų vaistų, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Šio vaisto sudėtyje esantis alkoholio kiekis gali sutrikdyti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus arba pakeisti kitų vaistų poveikį (žr. skyrelius „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“ bei „Vairavimas ir mechanizmų valdymas“).

### **Torisel sudėtyje yra propilenglikolio**

Kiekvienoje Torisel 25 mg dozėje yra 503,3 mg propilenglikolio, atitinkančio 201,33 mg/ml praskiesto vaisto. Jeigu Jūsų vaikas yra jaunesnis kaip 5 metų, prieš jam duodant šio vaisto pasitarkite su gydytoju ar vaistininku, ypač jeigu vaikas jau vartoja kitų vaistų, kurių sudėtyje yra propilenglikolio ar alkoholio. Jeigu esate nėščia ar žindyvė arba jeigu Jus kamuoja kepenų ar inkstų liga, nevartokite šio vaisto, nebent jį rekomendavo gydytojas. Vartojant šio vaisto gydytojas gali papildomai patikrinti Jūsų sveikatą.

## **3. Kaip vartoti Torisel**

Torisel visada paruoš ir Jums į veną suleis (intraveninė infuzija) gydytojas ar kitas sveikatos priežiūros specialistas.

Likus maždaug 30 minučių iki Torisel dozės suleidimo Jums tiesiai į veną bus suleista antihistamininio vaisto injekcija (siekiant apsaugoti Jus nuo alerginės reakcijos į Torisel).

Torisel koncentratą būtina pirmiausia praskiesti 1,8 ml patiekto tirpiklio, kad koncentracija būtų 10 mg/ml prieš suleidžiant į 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinį tirpalą (skiedimo nurodymus žr. pakuotės lapelio pabaigoje).

Inkstų vėžiui gydyti rekomenduojama dozė yra 25 mg. Ji infuzuojama (sulašinama) per 30-60 minučių vieną kartą per savaitę.

Mantijos ląstelių limfoma sergantiems pacientams rekomenduojama dozė yra 175 mg, kuri vieną kartą per savaitę infuzuojama (lašinama) per 30-60 minučių 3 savaites, po to vieną kartą per savaitę per 30-60 minučių infuzuojama (lašinama) 75 mg dozė.

Gydymas Torisel bus tęsiamas tol, kol jis Jums bus kliniškai naudingas arba kol pasireikš nepriimtinas šalutinis poveikis.

Kadangi šį vaistą ruošia ir Jums leidžia sveikatos priežiūros specialistas, mažai tikėtina, kad Jums suleis per didelę dozę arba dozė bus praleista.

Jeigu pradėsite dėl to nerimauti, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkesnis šalutinis poveikis gali pasireikšti, pradinio mantijos ląstelių limfomos gydymo metu vartojant didesnę 175 mg per savaitę dozę.

Svarbiausias šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti gydymo Torisel metu, yra išvardytas toliau. Jeigu pasireiškė kuris nors šis šalutinis poveikis, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

#### **Alerginės reakcijos**

Turite **nedelsdami pasakyti gydytojui arba slaugytojai**, jeigu atsiranda angioneurozinės edemos simptomų, pavyzdžiui, veido, liežuvio ar ryklės patinimas, kvėpavimo pasunkėjimas.

Jeigu pasireiškia toks poveikis vartojant Torisel, gydytojas arba slaugytoja nutrauks infuziją.

#### **Kraujavimas į smegenis**

Turite **nedelsdami pasakyti gydytojui**, jeigu jaučiatės sumišę, neįprastai pavargę, sunku kalbėti arba pasunkėja rijimas, arba vyzdžiai yra skirtingo dydžio. Tokių simptomų gali atsirasti dėl kraujavimo į smegenis.

#### **Žarnyno prakiurimas, įplyšimas arba opos**

Turite **nedelsdami pasakyti gydytojui**, jeigu pasireiškia ūminis pilvo skausmas, karščiavimas, pykinimas ir vėmimas arba išmatose yra kraujo. Tokių simptomų gali atsirasti dėl žarnos prakiurimo.

#### **Inkstų nepakankamumas**

Turite **nedelsdami pasakyti gydytojui**, jeigu pasireiškia generalizuotas patinimas, dusulys, nuovargis. Tokių simptomų gali atsirasti dėl staigaus inkstų funkcijos susilpnėjimo.

#### **Plaučių embolija**

Turite **nedelsdami pasakyti gydytojui**, jeigu pasireiškia dusulys, krūtinės skausmas, kosulys atkosint kraujo, dažnas širdies plakimas, pykinimas, alpimas, prakaitavimas, švokštimas, prakaituota ir melsva oda. Tokių simptomų gali atsirasti dėl kraujo krešulių plaučių kraujagyslėse.

**Taip pat turite iš karto pasakyti gydytojui, jeigu**

- pasireiškia kosulys, krūtinės skausmas, kvėpavimo pasunkėjimas. Gydytojas gali skirti atlikti rentgenologinį krūtinės ląstos tyrimą;
- sumažėja baltųjų kraujo ląstelių kiekis kraujyje. Dėl to gali padidėti karščiavimo ir infekcijos rizika;
- sumažėja trombocitų (kraujo plokštelių, kurios padeda kraujui krešėti) kiekis kraujyje. Dėl to gali padidėti kraujavimo rizika;
- padidėja cholesterolio arba trigliceridų koncentracijos kraujyje;
- juntate pernelyg didelį troškulį arba padažnėja šlapinimasis ir išsiskiria didesnis šlapimo kiekis. Jūsų gydytojas gali skirti Jums insuliną ir (arba) geriamųjų vaistų diabetui gydyti;
- neseniai Jums buvo atlikta chirurginė operacija. Gydytojas gali atidėti Torisel vartojimą, kol žaizda visiškai užgis, nes šis vaistas gali trukdyti esamų žaizdų gijimui.

### **Torisel gydytiems pacientams pasireiškęs kitas šalutinis poveikis**

#### **Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)**

Bendrasis silpnumas, šaltkrėtis, patinimas dėl skysčių sankaupos, skausmas (įskaitant pilvo, nugaros, krūtinės ir sąnarių skausmą), skrandžio veiklos sutrikimas (pykinimas ir vėmimas), viduriavimas, vidurių užkietėjimas, galvos skausmas, karščiavimas, burnos ir (arba) virškinimo trakto opos ir uždegimas, kosulys, plaučių uždegimas, kraujavimas iš nosies, išbėrimas, niežulys, sausa oda, apetito sumažėjimas, dusulys, maža kalio koncentracija kraujyje (galintis sukelti raumenų silpnumą), mažas raudonųjų kraujo ląstelių kiekis kraujyje, mažas tam tikros rūšies baltųjų kraujo ląstelių kiekis kraujyje, susijęs su infekcinės ligos rizikos padidėjimu, didelė cukraus koncentracija kraujyje, didelė cholesterolio ir trigliceridų (riebiųjų medžiagų) koncentracija kraujyje, abscesas, infekcinės ligos (įskaitant akies infekcinę ligą, gripą, virusų sukeltą infekcinę ligą, bronchitą), nenormali inkstų veikla (įskaitant inkstų nepakankamumą), kraujo tyrimų, kurie rodo inkstų funkciją, pokyčiai, skonio pojūčio pakitimas, pasunkėjęs užmigimas, mažas trombocitų kiekis, dėl kurio gali pasireikšti kraujavimas ir atsirasti mėlynų.

#### **Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)**

Skystos išskyros iš nosies, dantenų paraudimas ir patinimas, burnos skausmas (įskaitant opeles burnoje), skrandžio pūtimas, gerklės skausmas, didelis kraujospūdis, akių paraudimas, įskaitant ašarojančių akių sutrikimą, skonio pojūčio praradimas, odos plaukų maišelio paraudimas ir patinimas, alerginės reakcijos, sunkus odos lupimasis, padidėjęs kraujo krešėjimas (įskaitant venų trombozę), mažos kalcio koncentracijos kraujyje, mažos fosfatų koncentracijos kraujyje, viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos, plaučių uždegimas, skysčio kaupimasis krūtinės ląstoje, kraujo infekcija, dehidratacija, susijaudinimas, depresija, tirpulis ir odos dilgčiojimas, svaigulys, mieguistumas, kraujavimas (iš lūpų, burnos, skrandžio ar žarnyno), skrandžio gleivinės uždegimas, pasunkėjęs rijimas, odos kraujosruvos (mėlynės), taškinės kraujosruvos, nago sutrikimas, spuogai, pienligė, grybelių sukelta odos infekcinė liga, šlapimo takų infekcinės ligos, šlapimo pūslės uždegimas, kraujo tyrimai, rodantys kepenų veiklos pakitimus, didelės kitokių nei trigliceridai riebiųjų medžiagų koncentracijos kraujyje, cukrinis diabetas, raumenų skausmas.

#### **Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių)**

Skystis perikardo ertmėje (aplink širdį susikaupęs skystis, kurį gali prireikti drenuoti ir kuris gali trikdyti kraujo pumpavimą).

Kraujavimas į smegenis pacientams, kuriems yra smegenų navikų arba kurie vartoja kraują skystinančius vaistus, kraujavimas į akį, plaučių embolija, žarnos prakiurimas, žaizdų gijimo sutrikimas po chirurginės operacijos, balso aparato uždegimas ir patinimas.

#### **Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 1 000 žmonių)**

Pneumocystis jiroveci sukelta plaučių infekcija (*Pneumocystis jiroveci* sukelta pneumonija).

## Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

Veido, lūpų, liežuvio ir gerklės patinimas, dėl kurio gali pasunkėti kvėpavimas.

Sunkios odos ir (arba) gleivinės reakcijos, įskaitant skausmingas pūsles ir karščiavimą (*Stevens-Johnson sindromas*).

Nepaaiškinamas raumenų skausmas, jautrumas arba silpnumas, kurie gali rodyti raumenų pažeidimą (*rabdomiolizė*).

### Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti Torisel

Ši vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono etiketės ir kartono dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Koncentratą pirmąkart praskiedus 1,8 ml patiekto tirpiklio, šį mišinį iki tolesnio skiedimo galima laikyti ne ilgiau kaip 24 valandas žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje taip, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiestą koncentrato ir tirpiklio mišinį 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu galima laikyti ne ilgiau kaip 6 valandas žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje taip, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Torisel sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra temsirolimuzas.

Kiekviename koncentrato flakone yra 30 mg temsirolimuzo.

Pirmą kartą praskiedus koncentratą su 1,8 ml patiekto tirpiklio, temsirolimuzo tirpalo koncentracija yra 10 mg/ml.

- Pagalbinės Torisel koncentrato medžiagos yra bevandenis etanolis, visų racematų alfa-tokoferolis (E 307), propilenglikolis (E 1520) ir citrinų rūgštis (E 330). Tirpiklio sudėtyje yra

polisorbato 80 (E 433), makrogolio 400 ir bevandenio etanolio (žr. 2 skyrelį „Torisel sudėtyje yra etanolio [alkoholio]“) ir „Torisel sudėtyje yra propilenglikolio“).

### **Torisel išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Torisel yra koncentratas ir tirpiklis infuziniam tirpalui.

Koncentratas yra skaidrus, bespalvis ar gelsvas tirpalas. Tirpiklis yra skaidrus ar kiek drumstas, gelsvas ar geltonas, iš esmės be matomų dalelių tirpalas.

Kiekvienoje Torisel pakuotėje yra vienas stiklinis flakonas, kuriame yra 1,2 ml koncentrato, ir vienas stiklinis flakonas, kuriame yra 2,2 ml tirpiklio.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

### **België/Belgique/Belgien**

**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer S.A./ N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

### **България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

### **Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A./ N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

### **Česká republika**

Pfizer spol.s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

### **Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel.: +36 1 488 3700

### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

### **Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

### **Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

### **Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

### **Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

### **Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 526100

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 67 85 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.,  
Tel: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda  
Tel: +351 21 423 55 00

**România**

Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL,  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM m.-{mėnesio} mėn.}>

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros interneto tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

---

## **Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams**

Vartojant ir ruošiant mišinius, Torisel reikia saugoti nuo per ryškaus kambario apšvietimo ir saulės šviesos.

Maišeliai ar talpyklės, kurie liečiasi su Torisel, turi būti pagaminti iš stiklo, poliolefino ar polietileno.

Infuzuojant preparatus, kurių sudėtyje yra polisorbato 80, negalima naudoti polivinilchlorido (PVC) turinčių maišelių ir medicinos priemonių, nes polisorbato 80 išskiria di-(2-etilheksil)ftalato (DEHP) iš PVC.

Torisel koncentratą ir tirpiklį reikia apžiūrėti prieš vartojimą, ar juose nėra kietųjų dalelių ir ar nepakitusi spalva.

**Jeigu yra dalelių arba pakitusi spalva, vartoti negalima. Vartoti naują flakoną.**

### **Skiedimas**

**Koncentratą infuziniam tirpalui būtina praskiesti patiekto tirpikliu prieš suleidžiant į 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekcinį tirpalą.**

Pastaba: mantijos ląstelių limfoma sergantiems pacientams reikės kelių flakonų kiekvienai dozei, didesnei už 25 mg. Kiekvieno Torisel flakono turinį reikia praskiesti, vadovaujantis toliau pateiktais nurodymais. Iš kiekvieno flakono reikia įtraukti į vieną švirkštą reikiamą koncentrato ir tirpiklio mišinio kiekį ir greitai įšvirkšti į 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinį tirpalą.

Koncentrato ir tirpiklio mišinį reikia apžiūrėti, ar jame nėra kietųjų dalelių ir ar nepakitusi spalva.

**Jeigu yra dalelių arba pakitusi spalva, vartoti negalima.**

Ruošiant tirpalą, aseptinėmis sąlygomis bei laikantis vietinių citotoksinių ir (arba) citostatinių vaistinių preparatų tvarkymo standartų būtina atlikti dviejų etapų procedūrą.

### **1 ETAPAS. KONCENTRATO INFUZINIAM TIRPALUI SKIEDIMAS PATIEKTU TIRPIKLIU**

- Įtraukite į švirkštą 1,8 ml patiekto tirpiklio.
- 1,8 ml išsiurbto tirpiklio įšvirkškite į Torisel 30 mg koncentrato flakoną.
- Tirpiklį ir koncentratą gerai sumaišykite apversdami flakoną. Reikia palaukti, kol oro burbuliukai išnyks. Tirpalas turi būti skaidrus ar kiek drumstas, bespalvis, gelsvas ar geltonas, būtinai be matomų dalelių.

Viename Torisel koncentrato flakone yra 30 mg temsirolimuzo; 1,2 ml koncentrato praskiedus 1,8 ml patiekto tirpiklio, bendras tirpalo tūris būna 3,0 ml, temsirolimuzo koncentracija – 10 mg/ml. Koncentrato ir tirpiklio mišinys, laikomas žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje, išlieka stabilus ne ilgiau kaip 24 valandas.

### **2 ETAPAS. KONCENTRATO INFUZINIAM TIRPALUI IR TIRPIKLIO MIŠINIO 9 MG/ML (0,9 %) NATRIO CHLORIDO INJEKCIAMIJE TIRPALE VARTOJIMAS**

- Iš flakono į švirkštą įtraukite reikiamą koncentrato ir tirpiklio mišinio (kuriame yra 10 mg/ml temsirolimuzo) kiekį, t. y., 25 mg temsirolimuzo dozei reikia 2,5 ml.
- Įtrauktą tūrį greitai sušvirkškite į 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinį tirpalą, kad tinkamai susimaišytų.

Mišinį reikia sumaišyti apverčiant maišelį ar buteliuką, per stipriai kratyti negalima, nes gali putoti.

Prieš vartojimą galutinai praskiestą tirpalą maišelyje ar buteliuke reikia apžiūrėti, ar nėra dalelių ir spalvos pokyčių. Torisel ir 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo mišinį reikia saugoti nuo ryškaus kambario apšvietimo ir saulės šviesos.

Mantijos ląstelių limfoma sergantiems pacientams reikės kelių flakonų kiekvienai dozei, didesnei už 25 mg.

### **Infuzavimas**

- Visiškai praskiestą tirpalą reikia suvartoti per šešias valandas nuo to laiko, kai Torisel suleidžiamas į 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalą.
- Torisel infuzuojamas per 30-60 minučių kartą per savaitę. Tiksliam vaistinio preparato suleidimui užtikrinti rekomenduojama naudoti infuzinį siurbį.
- Infuzijai būtina naudoti tinkamas priemones, kad nebūtų prarastas per didelis vaistinio preparato kiekis ir kad mažiau išsiskirtų DEHP. Preparatui infuzuoti būtina naudoti vamzdelius be DEHP ir PVC su tinkamu filtru. Tirpalą rekomenduojama infuzuoti per įstatytą polietersulfono filtrą, kurio porų dydis būtų ne mažesnis kaip 5 mikronai, kad infuzijos metu negalėtų patekti didesnių nei 5 mikronų dalelių. Jei turimoje infuzijos sistemoje nėra įstatyto filtro, jį reikia prijungti vamzdelio gale, prieš mišiniui pasiekiant paciento veną (t. y. naudoti galinį filtrą). Galima rekomenduoti įvairių nuo 0,2 mikronų iki 5 mikronų porų dydžio galinių filtrų. Nerekomenduotina naudoti abiejų – įmontuoto infuzijos sistemoje ir galinio – filtrų.
- Praskiestame Torisel tirpale yra polisorbato 80, todėl reikia naudoti vaisto skyrimo priemones, pagamintas iš tinkamų medžiagų. Svarbu griežtai laikytis PCS 4.2 ir 6.6 skyriuose pateiktų rekomendacijų.

### **Tvarkymas**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.