

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Torisel 30 mg konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 30 mg ta' temsirolimus

Wara l-ewwel dilwizzjoni tal-konċentrat b'1.8 ml ta' solvent, il-konċentrazzjoni ta' temsirolimus tkun ta' 10 mg/ml (ara sezzjoni 4.2).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Etanol

- 1 kunjett ta' konċentrat fih 474 mg ta' ethanol anidru li hu ekwivalenti għal 394.6 mg/ml (39.46% w/v).
- 1.8 ml tas-solvent ipprovdut fih 358 mg ta' ethanol anidru li hu ekwivalenti għal 199.1 mg/ml (19.91% w/v).

Propylene glycol

- 1 kunjett ta' konċentrat fih 604 mg ta' propylene glycol li hu ekwivalenti għal 503.3 mg/ml (50.33% w/v).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Il-konċentrat hu soluzzjoni ċara, bla kulur sa safra ċara, u hi hielsa minn partikuli viżibbli.

Is-solvent hu soluzzjoni ċara sa ftit imdardra, minn safra ċara sa safra, u hi hielsa minn partikuli viżibbli.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Karċinoma taċ-ċelluli tal-kliewi

Torisel hu indikat għall-kura ewlenija ta' pazjenti adulti li għandhom karċinoma avvanzata taċ-ċelluli renali (RCC) li jkollhom mill-inqas tlieta minn sitt fatturi tar-riskju pronjostiku (ara sezzjoni 5.1).

Limfoma taċ-ċelluli *mantle*

Torisel hu indikat għall-kura ta' pazjenti adulti li għandhom rikaduta u/jew li huma refrattarji għal limfoma taċ-ċelluli *mantle* (MCL), (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Dan il-prodott mediċinali għandu jingħata biss taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali antineoplastiċi.

Požoloġija

Il-pazjenti għandhom jingħataw diphenhydramine 25 mg sa 50 mg ġol-vini (jew antistamina simili) madwar 30 minuta qabel il-bidu ta' kull doża ta' temsirolimus (ara sezzjoni 4.4)

Il-kura b'Torisel għandha tkompli sakemm il-pazjent ma jkunx qed jibbenefika aktar klinikament mit-terapija, jew sakemm isseħħ tossiċità inaċċettabbli.

Karċinoma taċ-ċelluli tal-kliwi

Id-doża rakkomandata ta' temsirolimus għal RCC avvanzata hi ta' 25 mg li tingħata permezz ta' infużjoni fil-vini fuq perijodu ta' 30 sa 60 minuta darba fil-ġimgħa.

Il-kura ta' reazzjonijiet avversi ssuspettati jista' jkollhom bżonn ta' interruzzjoni temporanja u/jew tnaqqis tad-doża fit-terapija ta' temsirolimus. Jekk reazzjoni ssuspettata ma tkunx tista' tiġi mmaniġġjata bl-ittardjar tad-doża, allura temsirolimus jista' jitnaqqas b'dekrementi ta' 5 mg/ġimgħa.

Limfoma taċ-ċelluli mantle

Il-kors rakkomandat tad-dożaġġ ta' temsirolimus għal MCL hu ta' 175 mg, li jingħata bħala infużjoni fuq perjodu ta' 30-60 minuta darba fil-ġimgħa għal 3 ġimgħat, segwita minn doži ta' kull ġimgħa ta' 75 mg, li jingħataw bħala infużjoni fuq perjodu ta' 30-60 minuta. Id-doża tal-bidu ta' 175 mg kienet assoċjata ma' incidenza sinifikanti ta' avvenimenti avversi u kienet teħtieġ tnaqqis/dewmien fid-doża fil-maġġoranza tal-pazjenti. Il-kontribuzzjoni tad-doži inizjali ta' 175 mg għar-riżultat tal-effikaċja bħalissa mhijiex magħrufa.

Il-kura ta' reazzjonijiet avversi ssuspettati li jista' jkollhom bżonn ta' interruzzjoni temporanja u/jew tnaqqis fit-terapija ta' temsirolimus, hu skont il-linji gwida fit-tabelli li ġejjin. Jekk reazzjoni ssuspettata ma tkunx tista' tiġi mmaniġġjata b'dewmien fid-doża u/jew l-aħjar terapija medika, allura d-doża ta' temsirolimus għandha titnaqqas skont it-tabella tat-tnaqqis tad-doża ta' hawn taħt.

Livelli għat-tnaqqis tad-doża

	Doża tal-bidu	Doża li tkompli^a
Livell għat-tnaqqis tad-doża	175 mg	75 mg
-1	75 mg	50 mg
-2	50 mg	25 mg

^a Fil-prova klinika MCL, kien permess sa żewġ tnaqqisiet fil-livell tad-doża għal kull pazjent

Tibdil fid-doża ta' temsirolimus ibbażat fuq l-għadd tal-ANC u plejtlits kull ġimgħa

ANC	Plejtlits	Doża ta' temsirolimus
$\geq 1.0 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$	100% tad-doża ppjanata
$< 1.0 \times 10^9/l$	$< 50 \times 10^9/l$	Żomm ^a

^a Mal-irkuprar għal ANC ta' $\geq 1.0 \times 10^9/l$ (1000 ċelluli/ mm^3) u plejtlits għal $\geq 50 \times 10^9/l$ ($50,000$ ċelluli/ mm^3), id-doži għandhom jiġu mmodifikati għal-livell iktar baxx li jkun imiss skont it-tabella t'hawn fuq. Jekk il-pazjent ma jkunx jista' jżomm ANC ta' $> 1.0 \times 10^9/l$ u plejtlits $> 50 \times 10^9/l$ fuq il-livell il-ġdid ta' tnaqqis fid-doża, allura d-doża iktar baxxa li jkun imiss għandha tingħata ġaladarba l-għadd ikun irkupra.

Taqsis: ANC = għadd assolut tan-newtrofil

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda aġġustament speċifiku fid-doża m'hu meħtieġ f'pazjenti anzjani.

Indeboliment renali

L-ebda aġġustament fid-doża m'hu rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment renali. Temsirolimus għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment renali sever (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-fwied

Temsirolimus għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 4.4).

L-ebda aġġustament fid-doża mhux rakkomandat għal pazjenti b'RCC avvanzata u b'indeboliment tal-fwied minn hafif sa moderat. Għal pazjenti b'RCC u indeboliment sever tal-fwied, id-doża rakkomandata għal pazjenti li jkollhom għadd tal-plejtlits fil-linja bażi ta' $\geq 100 \times 10^9/l$ hi ta' 10 mg ġol-vini darba fil-ġimgħa mogħtija bħala infużjoni fuq perjodu ta' 30-60 minuta (ara sezzjoni 5.2).

L-ebda aġġustament fid-doża mhux rakkomandat għal pazjenti b'MCL u b'indeboliment tal-fwied hafif.

Temsirolimus m'għandux jintuża f'pazjenti b'MCL u b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever (ara sezzjoni 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' temsirolimus fil-popolazzjoni pedjatrika għall-indikazzjonijiet ta' RCC u ta' MCL.

Temsirolimus m'għandux jintuża fil-popolazzjoni pedjatrika għall-kura ta' neuroblastoma, rabdomiosarkoma jew glijoma ta' grad għoli, minħabba problemi dwar l-effikaċja bbażat fuq id-dejta disponibbli (ara sezzjoni 5.1).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Torisel huwa għall-użu għal ġol-vini biss. Is-soluzzjoni dilwita għandha tingħata permezz ta' infużjoni ġo vina.

Il-kunjett tal-konċentrat l-ewwel għandu jiġi dilwit b'1.8 ml tas-solvent fornut sabiex tinkiseb konċentrazzjoni ta' temsirolimus ta' 10 mg/ml. L-ammont meħtieġ tat-tahlita ta' temsirolimus-solvent (10 mg/ml) għandu jingħid u mbagħad jiġi injettat malajr fis-soluzzjoni għall-injezzjoni ta' klorur tas-sodju 9 mg/ml (0.9%).

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni u l-preparazzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal temsirolimus, il-metaboliti tiegħu (li jinkludu sirolimus), polysorbate 80, jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

L-użu ta' temsirolimus f'pazjenti b'MCL li jkollhom indeboliment tal-fwied minn moderat sa sever.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

L-inċidenza u s-severità ta' avvenimenti avversi jiddependu mid-doża. Pazjenti li jkunu qed jirċievu d-doża tal-bidu ta' 175 mg kull ġimgħa għall-kura ta' MCL, iridu jkunu segwiti biex wieħed jiddeċiedi dwar it-tnaqqis/dewmien fid-doża.

Popolazzjoni pedjatrika

Temsirolimus mhuwiex rakkomandat għall-użu f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8 u 5.1).

Anzjani

Ibbażat fuq ir-riżultati ta' studju ta' Fażi 3 f'RCC, pazjenti anzjani (li jkollhom ≥ 65 sena) jistgħu jkunu aktar suxxettibbli li jkollhom ċerti avvenimenti avversi, li jinkludu edema, dijarea, u pnemonja. Ibbażat fuq ir-riżultati ta' studju ta' Fażi 3 f'MCL, pazjenti anzjani (li jkollhom ≥ 65 sena) jistgħu jkunu iktar suxxettibbli li jkollhom ċerti reazzjonijiet avversi, li jinkludu ħruġ ta' likwidu mill-plewra, ansjetà, dipressjoni, nuqqas ta' rqaq, dispnea, lewkopenija, limfopenija, majalġja, artralġja, telf fis-sens tat-togħma, sturdament, infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju, mukożite, u rinite.

Indeboliment renali/insuffiċjenza tal-kliwi

It-tneħħija ta' temsirolimus mill-kliwi hi negligibbli; ma sarux studji f'pazjenti b'indeboliment renali li jvarja (ara sezzjoni 4.2 u 5.2). Temsirolimus ma kienx studjat f'pazjenti li jkunu fuq l-emedijalisi.

Insuffiċjenza tal-kliwi (li tinkludi riżultati fatali) kienet osservata f'pazjenti li kienu qed jirċievu temsirolimus għal RCC avanzata u/jew għal insuffiċjenza tal-kliwi li kienet teżisti minn qabel (ara sezzjoni 4.8).

Indeboliment tal-fwied

Għandha tintuża l-kawtela meta tkun qed tikkura pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Temsirolimus jitneħħa l-biċċa l-kbira mill-fwied. Fi studju ta' fażi I, open label li fih id-doża tiżdied, li sar fuq 110 suġġetti li kellhom tumuri malinni fi stat avanzat u jew funzjoni normali jew indebolita tal-fwied, il-konċentrazzjonijiet ta' temsirolimus u tal-metabolit tiegħu sirolimus żdiedu f'pazjenti b'livelli ta' aspartate aminotransferase (AST) jew ta' bilirubin għoljin. Il-valutazzjoni tal-livelli ta' AST u tal-bilirubin hija rakkomandata qabel il-bidu ta' temsirolimus u perjodikament minn hemm 'il quddiem. Rata miżjuda ta' avvenimenti fatali ġiet osservata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi moderat u sever. L-avvenimenti fatali inkludew dawk dovuti għall-progressjoni tal-marda; madankollu ma tistax tiġi eskluża relazzjoni kawżali.

Fuq il-baži ta' studju ta' Fażi 1, l-ebda aġġustament fid-doża ta' temsirolimus mhu rakkomandat għal pazjenti RCC b'għadd tal-plejtlits fil-linja baži ta' $\geq 100 \times 10^9/l$ u indeboliment tal-fwied minn ħafif sa moderat (bilirubina totali sa 3 darbiet tal-limitu ta' fuq tan-normal [ULN] bi kwalunkwe anormalità ta' AST, jew kif definit minn Child-Pugh Klassi A jew B). Għal pazjenti b'RCC u b'indeboliment sever tal-fwied (bilirubina totali ta' >3 darbiet tal-ULN bi kwalunkwe anormalità ta' AST, jew kif definit minn Child Pugh Klassi C), id-doża rakkomandata għal pazjenti li għandhom għadd tal-plejtlits fil-linja baži ta' $\geq 100 \times 10^9/l$ hi ta' 10 mg ġol-vini darba fil-ġimgħa mogħtija bħala infużjoni fuq perijodu ta' 30-60 minuta (ara sezzjoni 4.2).

Ħruġ ta' demm intracerebrali

Pazjenti b'tumuri tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) (tumuri primarji tas-CNS jew metastasi) u/jew li jkunu qed jirċievu terapija ta' kontra l-koagulazzjoni, jistgħu jkunu f'riskju miżjud li jiżviluppaw ħruġ ta' demm intracerebrali (li jinkludi riżultati fatali) waqt li jkunu qed jirċievu terapija b'temsirolimus.

Tromboċitopenija, newtopenija u anemija

Tromboċitopenija u/jew newtopenija ta' Gradi 3 u 4 kienu osservati fil-prova klinika MCL (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti fuq temsirolimus li jiżviluppaw tromboċitopenija jistgħu jkunu f'riskju miżjud ta' avvenimenti ta' ħruġ ta' demm, li jinkludu li wiehed jinfarag (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti fuq

temsirolimus b'newtropenija fil-linja bażi, jistgħu jkunu f'riskju li jiżviluppaw newtropenija bid-deni. Każijiet ta' anemija ġew irrappurtati f'RCC u MCL (ara sezzjoni 4.8). Huwa rrakkomandat monitoraġġ tal-ghadd tad-demem sħiħ qabel ma tinbeda t-terapija b'temsirolimus u perjodikament minn hemm 'il quddiem.

Infezzjonijiet

Il-pazjenti jistgħu jkunu immunosuppressati u għandhom jiġu osservati bl-attenzjoni għall-okkorrenza ta' infezzjonijiet, li jinkludu infezzjonijiet opportunistiċi. Fost pazjenti li jkunu qed jirċievu 175 mg/ġimgħa għall-kura ta' MCL, infezzjonijiet (li jinkludu infezzjonijiet ta' Grad 3 u 4) żdiedu b'mod sostanzjali meta mqabbel ma' dożi iktar baxxi u meta mqabbel ma' kimoterapija konvenzjonali. Każijiet ta' pneumocystis jiroveci pneumonia (PCP), uħud b'riżultati fatali, ġew irrappurtati f'pazjenti li rċievew temsirolimus, li hafna minnhom irċievew kortikosterodji jew sustanzi immunosoppressivi. Għal pazjenti li jeħtieġu użu fl-istess ħin ta' kortikosterodji jew ta' sustanzi immunosoppressivi oħrajn, għandha tiġi kkunsidrata profilassi ta' (PCP), abbażi tal-istandard attwali tal-kura.

Katarretti

Il-katarretti kienu osservati f'xi pazjenti li rċievew il-kumbinazzjoni ta' temsirolimus u interferon- α (IFN- α).

Sensittività eċċessiva/infużjoni

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva/għall-infużjoni (li jinkludu xi reazzjonijiet li huma ta' periklu għall-ħajja u reazzjonijiet fatali rari), li jinkludu u li mhumiex limitati għal fwawar, uġiġħ fis-sider, qtugħ ta' nifs, pressjoni baxxa, apneja, tintilef minn sensik, sensittività eċċessiva u anafilassi, kienu assoċjati mal-ghoti ta' temsirolimus (ara sezzjoni 4.8). Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jseħħu kmieni hafna fl-ewwel infużjoni, iżda jistgħu jseħħu wkoll b'infużjonijiet sussegwenti. Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati kmieni matul l-infużjoni u kura adattata ta' appoġġ għandha tkun disponibbli. L-infużjoni b'temsirolimus għandha titwaqqaf fil-pazjenti kollha li jkollhom reazzjonijiet severi għall-infużjoni u tingħata terapija medika adattata. Għandha ssir evalwazzjoni dwar il-benefiċċju-riskju qabel it-tkomplija tat-terapija b'temsirolimus f'pazjenti li jkollhom reazzjonijiet severi jew ta' periklu għall-ħajja.

Jekk pazjent jiżviluppa reazzjoni ta' sensittività eċċessiva matul l-infużjoni ta' temsirolimus, minkejja l-premedikazzjoni, l-infużjoni għandha titwaqqaf, u l-pazjent għandu jkun osservat għal mill-anqas 30 sa 60 minuta (skond is-severità tar-reazzjoni). Fid-diskrezzjoni tat-tabib, il-kura tista' titkompla wara l-ghoti ta' antagonist ta' riċettur H₁ (diphenhydramine jew antistamina simili) u antagonist ta' riċettur H₂ (20 mg famotidine ġol-vini jew 50 mg ranitidine ġol-vini) madwar 30 minuta qabel ma tibda mill-ġdid l-infużjoni b'temsirolimus. L-ghoti ta' kortikosterodji jista' jkun ikkunsidrat; madankollu, l-effikaċja tal-kura bil-kortikosterodji f'dan l-ambjent ma kinitx stabbilita. L-infużjoni tista' mbagħad titkompla b'rata inqas mgħaġġla (sa 60 minuta) u għandha titlesta fi żmien sitt sigħat mill-ħin li temsirolimus ikun żdied għall-ewwel darba ma' soluzzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride għall-injezzjoni.

Minħabba li hu rrakkomandat li tingħata antistamina H₁ lil pazjenti qabel il-bidu tal-infużjoni ta' temsirolimus ġol-vini, temsirolimus għandu jintuża bl-attenzjoni f'pazjenti b'sensittività eċċessiva magħrufa għall-antistamina, jew f'pazjenti li ma jistgħux jirċievu l-antistamina għal raġunijiet mediċi oħrajn.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi/anafilattojdi, - anġjoedima, dermatite bil-qxur u vaskulite minħabba sensittività eċċessiva, kienu assoċjati ma' l-ghoti orali ta' sirolimus.

Iperglicemija/intolleranza għal glucose/dijabete mellitus

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir li l-kura b'temsirolimus tista' tkun assoċjata ma' zieda fil-livelli tal-glucose fid-demm f'pazjenti dijabetiċi u mhux dijabetiċi. Fil-prova klinika RCC, prova klinika ta' Fażi 3 għal RCC, 26% tal-pazjenti rrappurtaw l-iperglicemija bħala avveniment avvers. Fil-prova klinika MCL, prova klinika ta' Fażi 3 għal MCL, 11% tal-pazjenti rrappurtaw iperglicemija bħala avveniment avvers. Dan jista' jirriżulta fil-htieġa ta' zieda fid-doża ta', jew il-bidu ta', insulina u/jew terapija b'medicina ipoglikemika. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrapurtaw għatx eċċessiv jew zieda fil-volum jew fil-frekwenza meta jagħmlu l-awrina.

Mard interstizjali tal-pulmun

Kien hemm kazijiet ta' pnewmonite interstizjali mhux speċifika, li kienu jinkludu rapporti li din kienet fatali, li seħhet f'pazjenti li rċiew temsirolimus ġol-vini kull ġimgħa. Xi pazjenti kienu asintomatiċi jew kellhom sintomi minimi bil-pnewmonite li kienet osservata fuq *computed tomography scan* jew radjografija tas-sider. Pazjenti oħrajn kellhom sintomi bħal qtugħ ta' nifs, sogħla, u deni. Xi pazjenti kellhom bżonn it-twaqqif ta' temsirolimus jew tal-kura bil-kortikosteroidi u/jew antibijotiċi, filwaqt li xi pazjenti komplew il-kura mingħajr interventi addizzjonali. Hu rakkomandat li l-pazjenti issirilhom evalwazzjoni radjografika fil-linja bażi permezz ta' *computed tomography scan* tal-pulmun jew radjografija tas-sider qabel il-bidu tat-terapija b'temsirolimus. Evalwazzjonijiet follow-up perjodiċi jistgħu jiġu kkunsidrati. Hu rakkomandat li l-pazjenti jiġu segwiti mill-qrib għall-okkorrenza ta' sintomi respiratorji kliniċi u l-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrapurtaw immedjament kwalunkwe sintomi respiratorji godda jew li jmorru għall-aġġar. Jekk jiżviluppaw sintomi respiratorji klinikament sinifikanti, l-għoti ta' temsirolimus jista' jitwaqqaf sa wara li jseħh l-irkupru mis-sintomi u jseħh titjib tas-sejbiet radjografiċi relatati ma' pnewmonite. Infezzjonijiet opportunistiċi bħal PCP għandhom jiġu kkunsidrati fid-dijanosi differenzjali. Kura empirika b'kortikosteroidi u/jew antibijotiċi tista' tiġi kkunsidrata. Għal pazjenti li jeħtieġu l-użu ta' kortikosteroidi, għandha tiġi kkunsidrata profilassi ta' PCP abbażi tal-istandard attwali tal-kura.

Iperlipemija

L-użu ta' temsirolimus kien assoċjat ma' zidiet fit-triglycerides u l-kolesterol fis-serum. Fil-prova klinika RCC 1, l-iperlipemija kienet irrappurtata bħala avveniment avvers f'27% tal-pazjenti. Fil-prova klinika MCL, l-iperlipemija kienet irrappurtata bħala avveniment avvers f'9.3% tal-pazjenti. Dan jista' jkun jeħtieġ il-bidu, jew zieda, fid-doża ta' medicini li jbaxxu l-lipidi. Il-kolesterol fis-serum u t-triglycerides għandhom ikunu ttestjati qabel u matul il-kura b'temsirolimus. L-assoċjazzjoni magħrufa ta' temsirolimus mal-iperlipemija tista' tippredisponi għal infart mijokardijaku.

Kumplikazzjonijiet fil-fejqan tal-feriti

L-użu ta' temsirolimus kien assoċjat ma' fejqan anormali tal-feriti; għalhekk, għandha tingħata attenzjoni bl-użu ta' temsirolimus fil-perijodu ta' qabel l-operazzjoni.

Tumuri malinni

L-iżvilupp possibbli ta' limfoma u ta' tumuri malinni oħrajn, b'mod partikolari tal-ġilda, jista' jirriżulta minn immunosoppressjoni. Bħalma jiġri s-soltu f'pazjenti li jkollhom zieda fir-riskju għal kanċer tal-ġilda, l-esponiment għad-dawl tax-xemx u għad-dawl ultravjola (UV) għandu jkun limitat billi wiehed jilbes ilbies protettiv u juża sunscreen b'fattur għoli ta' protezzjoni.

L-użu fl-istess hin ta' temsirolimus ma' sunitinib

Il-kumbinazzjoni ta' temsirolimus u sunitinib irriżultat f'tossicità li tillimita d-doża. Tossicitàjiet li jillimitaw id-doża (raxe makulopapulari eritematuż ta' Grad 3/4, gotta/ċellulite bil-htieġa li l-pazjent jiddaħħal l-isptar) kienu osservati fi tnejn minn tliet pazjenti li kienu kkurati fl-ewwel koorti ta' studju

ta' Fażi 1, f'dożi ta' temsirolimus ta' 15 mg ġol-vini kull ġimgħa u sunitinib 25 mg orali kuljum (Jiem 1-28 segwiti minn intervall ta' ġimagħtejn) (ara sezzjoni 4.5).

L-użu fl-istess hin ta' inibituri ta' enzima li tibdel angiotensin (*angiotensin-converting enzyme - ACE*) u/jew imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju

Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta temsirolimus jingħata fl-istess hin ma' inibituri ta' ACE (eż. ramipril) u/jew imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju (eż. amlodipine). Huwa possibbli li jkun hemm riskju ikbar ta' edema angjonewrotika (li jinkludu reazzjonijiet li jseħħu wara ċertu żmien u li f'dan il-każ jseħħu wara xahrejn wara l-bidu tat-terapija) f'pazjenti li jirċievu temsirolimus fl-istess hin ma' inibitur ta' ACE u/jew imblokkatur tal-kanal tal-kalċju (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Sustanzi li jikkagunaw il-metaboliżmu CYP3A

Mediċini bħal carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampicin u St. John's wort huma *inducers* qawwija ta' CYP3A4/5 u jistgħu jnaqqsu espożizzjoni tal-kompost tas-sustanzi attivi tal-mediċina, temsirolimus u l-metabolit tiegħu, sirolimus. Għalhekk, għal pazjenti b'RCC, l-għoti kontinwu lilhemm minn 5-7 ijiem b'mediċini li għandhom potenzjal li jinduċu CYP3A4/5, għandu jkun evitat. Għal pazjenti b'MCL, hu rakkomandat li l-għoti flimkien ta' *inducers* ta' CYP3A4/5 għandu jiġi evitat minhabba d-doża oġhla ta' temsirolimus (ara sezzjoni 4.5).

Mediċini li jinibixxu l-metaboliżmu ta' CYP3A

Mediċini bħal inibituri tal-protease (nelfinavir, ritonavir), antifungali (eż. itraconazole, ketoconazole, voriconazole), u nefazodone huma inibituri qawwija ta' CYP3A4 u jistgħu jżidu l-koncentrazzjonijiet fid-demem tas-sustanzi attivi tal-mediċina, temsirolimus u l-metabolit tiegħu, sirolimus. Għalhekk, il-kura fl-istess hin b'mediċini li għandhom potenzjal qawwi li jinibixxu CYP3A4, għandha tkun evitata. Il-kura fl-istess hin b'inibituri moderati ta' CYP3A4 (eż. aprepitant, erythromycin, fluconazole, verapamil, meraq tal-grejpfrut) għandha tingħata biss bl-attenzjoni f'pazjenti li jkunu qed jirċievu 25 mg u għandha tiġi evitata f'pazjenti li jkunu qed jirċievu doża oġhla minn 25 mg ta' temsirolimus (ara sezzjoni 4.5). Kuri alternattivi b'mediċini li ma jkollhomx potenzjal ta' inibizzjoni ta' CYP3A4 għandhom ikunu kkunsidrati (ara sezzjoni 4.5).

Tilqim

L-immunosuppressanti jistgħu jaffettwaw ir-risponsi għat-tilqim. Matul il-kura b'temsirolimus, it-tilqim jista' jkun inqas effettiv. L-użu ta' tilqim haj għandu jkun evitat matul il-kura b'temsirolimus. Eżempji ta' tilqim haj huma: hosba, gattone, hosba Germaniża, polio orali, Bacillus Calmette-Guérin (BCG), *yellow fever*, ġidri r-riħ, u tilqim tat-tifojde TY21a.

Informazzjoni dwar l-eċċipjenti

Etanol

Wara l-ewwel dilwizzjoni tal-konċentrat b'1.8 ml tas-solvent fornut, it-taħlita tal-konċentrat-solvent ikun fiha 35% ta' etanol (alkoħol) skond il-volum; i.e., sa 0.693 g f'kull doża ta' 25 mg ta' temsirolimus, ekwivalenti għal 18 ml ta' birra jew 7 ml ta' nbid f'kull doża. Pazjenti li jingħataw id-doża oġhla ta' 175 mg ta' temsirolimus għall-kura inizjali ta' MCL, jistgħu jirċievu sa 4.85 g ta' etanol (ekwivalenti għal 122 ml ta' birra jew 49 ml ta' nbid f'kull doża).

Eżempju ta' esponiment għall-etanol ibbażat fuq id-doża massima ta' kuljum (ara sezzjoni 4.2) huwa kif ġej:

- L-għoti ta' doża oġhla minn 175 mg ta' temsirolimus għat-trattament inizjali ta' MCL lil adult li jiżen 70 kg, jirriżulta f'espożizzjoni għal 69.32 mg/kg ta' etanol li tista' tikkawża żieda fil-koncentrazzjoni tal-alkoħol fid-demem (blood alcohol concentration, BAC) ta' madwar 11.5 mg/100 ml.

Biex inqabblu, għal adult li jixrob tazza nbid jew 500 ml birra, il-BAC hija probabbli li tkun madwar 50 mg/100 ml.

L-ammont ta' etanol f'din il-medicina mhuwiex probabbli li jkollu effetti fuq l-adulti u fuq l-adolesxenti, u l-effetti tiegħu huma improbabbli li jkunu jidhru fit-tfal. Jista' jkollu xi effetti, bħal hedla, fi trabi tat-twelid u fi tfal żgħar.

Il-kontenut ta' etanol f'dan il-prodott mediċinali għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa fil-gruppi ta' pazjenti li ġejjin li jistgħu jkunu f'riskju oġġla ta' effetti avversi relatati mal-etanol:

- Nisa tqal jew li qed ireddgħu (ara sezzjoni 4.6)
- Pazjenti li jbatu mill-alkoħoliżmu.

Dan għandu jkun ikkunsidrat f'nisa tqal jew f'dawk li qed ireddgħu, fi tfal u gruppi li qegħdin f'riskju għoli, bħal pazjenti b'mard tal-fwied jew li għandhom epilessija. L-ammont ta' alkoħol f'dan il-prodott mediċinali jista' jibdel l-effetti ta' mediċini oħrajn.

L-għoti flimkien ma' mediċini li fihom eż. propylene glycol jew etanol jista' jwassal għal akkumulazzjoni ta' etanol u jista' jinduċi effetti avversi, b'mod partikolari fi tfal żgħar b'kapacità metabolika baxxa jew immatura.

L-ammont ta' alkoħol f'dan il-prodott mediċinali jista' jindeboli l-hila tiegħek biex issuq jew tuża l-magni (ara sezzjoni 4.7).

Propylene glycol

Torisel fih propylene glycol (ara sezzjoni 2). Eżempju ta' esponiment għal propylene glycol abbażi tad-doża ta' kuljum (ara sezzjoni 4.2) huwa kif ġej: L-għoti tad-doża oġġla ta' 175 mg ta' temsirolimus għat-trattament inizjali ta' MCL lil adult li jiżen 70 kg, jirriżulta f'espōżizzjoni ta' propylene glycol ta' 50.33 mg/kg/jum.

Monitoraġġ mediku, inkluż il-kejl tad-distakk osmolari u/jew anjoniku, huwa meħtieġ f'pazjenti b'funzjonijiet renali u/jew epatiċi indeboliti li jirċievu ≥ 50 mg/kg/jum ta' propylene glycol. Ġew irrapportati diversi effetti avversi attribwiti għal propylene glycol, bħal disfunzjoni renali (nekrozi tubulari akuta), insufficjenza renali akuta u disfunzjoni tal-fwied.

L-għoti fit-tul ta' prodotti li fihom propylene glycol, kif ukoll l-għoti flimkien ma' substrati oħra ta' alkoħol dehydrogenase (eż. etanol), iżid ir-riskju ta' akkumulazzjoni u ta' tossicità ta' propylene glycol, speċjalment f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi.

Doži ta' propylene glycol ta' ≥ 1 mg/kg/jum jistgħu jinduċu effetti avversi serji fi trabi tat-twelid, filwaqt li doži ta' ≥ 50 mg/kg/jum jistgħu jinduċu effetti avversi fi tfal li għandhom inqas minn 5 snin u għandhom jingħataw biss fuq il-baži ta' każ b'każ.

L-għoti ta' ≥ 50 mg/kg/jum ta' propylene glycol lil nisa tqal jew li qed ireddgħu għandu jiġi kkunsidrat biss fuq il-baži ta' każ b'każ (ara sezzjoni 4.6).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

L-użu fl-istess hin ta' temsirolimus ma' sunitinib

Il-kombinazzjoni ta' temsirolimus u sunitinib irriżultat f'tossicità li tillimita d-doża. Tossicitajiet li jillimitaw id-doża (raxx makulopapulari eritematuż ta' Grad 3/4, gotta/cellulite bil-htieġa li l-pazjent

jiddaħħal l-isptar) kienu osservati fi 2 minn 3 pazjenti li kienu kkurati fl-ewwel koorti ta' studju ta' Fazi 1, f'doži ta' temsirolimus ta' 15 mg ġol-vini kull ġimgħa u sunitinib 25 mg orali kuljum (Jiem 1-28 segwiti minn intervall ta' ġimagħtejn) (ara sezzjoni 4.4).

L-użu fl-istess ħin ta' inibituri ta' enzima li tibdel angiotensin (*angiotensin-converting enzyme* - ACE) u/jew imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju

Ġiet osservata inċidenza ikbar ta' edema anġjonewrotika (li jinkludu reazzjonijiet li jsehħu wara ċertu żmien li jsehħu wara xahrejn wara l-bidu tat-terapija) f'pazjenti li rċiew temsirolimus jew inibituri oħra ta' mTOR flimkien ma' inibitur ta' ACE (eż. ramipril) u/jew imblokkatur tal-kanal tal-kalċju (eż. amlodipine) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Sustanzi li jikkagunaw il-metaboliżmu CYP3A

L-ġhoti flimkien ta' temsirolimus ma' rifampicin, *inducer* qawwi ta' CYP3A4/5, ma kellu l-ebda effett sinifikanti fuq il-konċentrazzjoni massima (C_{max}) ta' temsirolimus u ż-żona taħt il-konċentrazzjoni vs. kurva tal-ħin (AUC) wara l-ġhoti ġol-vini, iżda naqqas is- C_{max} ta' sirolimus b'65% u l-AUC b'56%, meta mqabbel mal-kura ta' temsirolimus waħidha. Għalhekk, il-kura fl-istess ħin b'mediċini li għandhom potenzjal li jinduċu CYP3A4/5 (eż. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, u St. John's wort), għandha tkun evitata (ara sezzjoni 4.4).

Mediċini li jinibixxu l-metaboliżmu ta' CYP3A

L-ġhoti flimkien ta' temsirolimus 5 mg ma' ketoconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A4, ma kellu l-ebda effett sinifikanti fuq is- C_{max} jew l-AUC ta' temsirolimus; madankollu, l-AUC ta' sirolimus żdied bi 3.1 darbiet, u l-AUCsum (temsirolimus + sirolimus) żdied bi 2.3 darbiet meta mqabbel ma' temsirolimus waħdu. L-effett fuq il-konċentrazzjonijiet mhux imwaħħla ta' sirolimus ma kienx stabbilit, iżda hu mistenni li jkun akbar mill-effett fuq il-konċentrazzjonijiet tad-demmi sħiħ (*whole-blood*) minħabba t-twaħħil saturabbli maċ-ċelluli homor tad-demmi. L-effett jista' jkun ukoll aktar prominenti f'doża ta' 25 mg. Għalhekk, sustanzi li huma inibituri qawwi ta' l-attività ta' CYP3A4 (eż. nelfinavir, ritonavir, itraconazole, ketoconazole, voriconazole, nefazodone) iżidu l-konċentrazzjonijiet ta' sirolimus fid-demmi. Il-kura fl-istess ħin b'temsirolimus ma' dawn il-mediċini għandha tkun evitata (ara sezzjoni 4.4).

Il-kura fl-istess ħin b'inibituri moderati ta' CYP3A4 (eż., diltiazem, verapamil, clarithromycin, erythromycin, aprepitant, amiodarone) għandha tingħata biss b'kawtela f'pazjenti li jkunu qed jirċievu 25 mg u għandha tiġi evitata f'pazjenti li jkunu qed jirċievu doži ta' temsirolimus oghla minn 25 mg.

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP2D6 jew CYP3A4/5

Fi 23 individwu b'saħħithom il-konċentrazzjoni ta' desipramine, substrat ta' CYP2D6, ma kinitx affettwata meta ġie ko-amministrat 25 mg ta' temsirolimus. F'36 pazjent b'MCL, inkluż 4 metabolizzaturi batuti, ġie investigat l-effett tal-inibizzjoni ta' CYP2D6 wara l-ġhoti ta' doži waħdanin ta' 175 mg u 75 mg temsirolimus. L-analiżi tal-popolazzjoni PK ibbażata fuq kampjun spars ma indikat ebda effett ta' interazzjoni klinikament sinifikanti fuq l-AUC u s- C_{max} tas-substrat ta' CYP2D6 desipramine. L-ebda effett klinikament sinifikanti ma hu antiċipat meta temsirolimus ikun ko-amministrat ma' mediċini li huma metabolizzati minn CYP2D6.

L-effett ta' doża ta' 175 jew 75 mg ta' temsirolimus fuq substrati ta' CYP3A4/5 ma ġewx studjati. Madankollu, fi studji in vitro f'mikrosomi tal-fwied uman segwiti minn immudellar farmakokinetiku bbażat fuq il-fiżjoloġija jindikaw li l-konċentrazzjonijiet tad-demmi miksuba wara doża ta' 175 mg ta' temsirolimus, jistgħu possibbilment iwasslu għal inibizzjoni relevanti ta' CYP3A4/5 (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, il-kawtela hi rakkomandata waqt l-ġhoti fl-istess ħin ta' temsirolimus f'doża ta' 175 mg ma' prodotti mediċinali li huma metabolizzati b'mod predominanti permezz ta' CYP3A4/5 u li għandhom indiċi terapewtiku zġħir.

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali li jkunu substrati ta' glikoproteina P

Fi studju *in vitro* temsirolimus inibixxa t-trasport tas-substrati ta' glikoproteina P (P-gp) b'valur IC_{50} ta' 2 μ M. *In vivo*, l-effett ta' inibizzjoni ta' P-gp ma kienx investigat fi studju kliniku ta' interazzjoni mediċina-mediċina, madankollu, dejta preliminari reċenti minn studju ta' Fażi 1 ta' lenalidomide (doża ta' 25 mg) u temsirolimus (doża ta' 20 mg) tidher li tappoġġa s-sejbiet *in vitro* u tissuggerixxi riskju miżjud ta' avvenimenti avversi. Għalhekk, meta temsirolimus jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li huma substrati ta' P-gp (eż. digoxin, vincristine, colchicine, dabigatran, lenalidomide, u paclitaxel), għandu jsir monitoraġġ mill-qrib għal avvenimenti avversi marbuta mal-prodotti mediċinali mogħtija flimkien.

Sustanzi amfifiliċi

Temsirolimus kien assoċjat ma' fosfolipidosi fil-firien. Il-fosfolipidosi ma kinitx osservata fil-ġrieden jew fix-xadini li kienu kkurati b'temsirolimus, u lanqas ma kienet dokumentata f'pazjenti kkurati b'temsirolimus. Għalkemm ma ntweriex li l-fosfolipidosi hi ta' riskju għal pazjenti li jingħataw temsirolimus, hu possibbli li l-għoti flimkien ta' temsirolimus ma' sustanzi amfifiliċi oħrajn bħal amiodarone jew statins, jista' jirriżulta f'żieda fir-riskju ta' tossiċità pulmonari amfifilika.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Minhabba r-riskju mhux magħruf relatat ma' espożizzjoni potenzjali matul l-ewwel żmien tat-tqala, nisa li jista' jkollhom it-tfal, iridu jingħataw parir biex ma joħroġux tqal meta jkunu qed jużaw Torisel.

Irġiel li għandhom l-imsieħba tagħhom li jista' jkollhom it-tfal, għandhom jużaw kontraċezzjoni li hi medikament aċċettabbli waqt li jkunu qed jirċievu Torisel (ara sezzjoni 5.3).

Tqala

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' temsirolimus f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva. Fi studji dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali, temsirolimus ikkawża embriju/fetotossiċità li ntweriet bħala mortalità u tnaqqis fil-piżijiet tal-fetu (assoċjata ma' dewmien fl-ossifikazzjoni skeletrika) fil-firien u fil-fniek. Effetti teratoġeniċi (*omphalocoele*) kienu osservati fil-fniek (ara sezzjoni 5.3).

Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies. Torisel ma jridx jintuża waqt it-tqala, hlief jekk ir-riskju għall-embriju jkun ġustifikat mill-benefiċċju mistenni għall-omm. Il-kontenut ta' etanol ta' dan il-prodott għandu jitqies ukoll għal nisa tqal (ara sezzjoni 4.4).

Torisel fih propylene glycol (ara sezzjoni 4.4). Propylene glycol ma ntweriex li jikkawża tossiċità riproduttiva u tal-iżvilupp fl-annimali jew fil-bnedmin, madankollu, jista' jilhaq il-fetu. L-għoti ta' ≥ 50 mg/kg/jum propylene glycol lil nisa li qed iredgħu għandu jiġi kkunsidrat biss fuq il-baži ta' każ b'każ.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk temsirolimus jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. It-tneħħija ta' temsirolimus fil-ħalib ma ġietx studjata fl-annimali. Madankollu, sirolimus, il-metabolit ewlieni ta' temsirolimus, jitneħħa fil-ħalib ta' firien li jkunu jreddgħu. Minhabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi minn temsirolimus fi trabi li jkunu qed jerdgħu, it-treddiġh għandu jitwaqqaf matul il-kura. Il-kontenut ta' etanol ta' dan il-prodott għandu jitqies ukoll f'nisa li jkunu qed iredgħu (ara sezzjoni 4.4).

Torisel fih propylene glycol (ara sezzjoni 4.4). Propylene glycol ma ntweriex li jikkawża tossiċità riproduttiva jew tal-iżvilupp fl-annimali jew fil-bnedmin, madankollu nstab fil-halib u jista' jiġi assorbit oralment minn tarbija li tkun qiegħda tiġi mredda'. L-għoti ta' ≥ 50 mg/kg/jum propylene glycol lil nisa li qed ireddgħu għandu jiġi kkunsidrat biss fuq il-bażi ta' każ b'każ.

Fertilità

F'firien irġiel, tnaqqis fil-fertilità u tnaqqis parzjalment reversibbli fl-għadd tal-isperma, kienu rrapportati (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Fuq il-bażi tal-evidenza disponibbli temsirolimus m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Għal pazjenti li jkunu qed jirċievu d-doża oġhla ta' 175 mg ta' temsirolimus ġol-vini għall-kura ta' MCL, l-ammont ta' ethanol f'dan il-prodott mediċinali jista' jindebollixxi l-hila tiegħek biex issuq u thaddem magni (ara sezzjoni 4.4).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet serji osservati b'temsirolimus fil-provi kliniċi huma reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva/għall-infuzjoni (li jinkludu xi reazzjonijiet li huma ta' periklu għall-hajja u reazzjonijiet fatali rari), iperglicemija/intolleranza għal glucose, infezzjonijiet, mard interstizjali tal-pulmuni (pnewmonite), iperlipemija, emorragija fil-kranju, insuffiċjenza renali, perforazzjoni intestinali, kumplikazzjoniet fil-fejtan tal-feriti, tromboċitopenija, newtrogenija (inkluża newtrogenija bid-deni), emboliżmu pulmonari.

Ir-reazzjonijiet avversi (il-grad kolla) esperjenzati tal-anqas minn 20% tal-pazjenti fl-istudji ta' reġistrazzjoni dwar RCC u MCL jinkludu anemija, nawseja, raxx (li jinkludi raxx, raxx pruritiku, raxx makulopapulari bl-infaċet, raxx bil-ponot), tnaqqis fl-aptit, edema, astenja, għeja, tromboċitopenija, dijarea, deni, epistassi, infjammazzjoni fil-mukuża, stomatite, rimettar, iperglicemija, iperkolesterolemija, disgewżja, ħakk, sogħla, infezzjoni, pnewmonja, dispneja.

F'xi pazjenti li rċievew il-kombinazzjoni ta' temsirolimus u IFN- α ġew osservati kataretti.

Fuq il-bażi tar-riżultati mill-istudji ta' Fażi 3, il-pazjenti anzjani jistgħu jkunu aktar probabbli li jesperjenzaw ċerti reazzjonijiet avversi, inklużi edima fil-wiċċ, pnewmonja, effużjoni plewrali, ansjetà, dipressjoni, nuqqas ta' rqad, dispneja, lewkopenija, limfopenija, uġiġħ fil-muskoli, artralġja, agewżja, sturdament, infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, mukożite, u rinite.

Ir-reazzjonijiet avversi serji li kienu osservati fil-provi kliniċi b'temsirolimus għal RCC avanzata, iżda mhux fil-provi kliniċi b'temsirolimus għal MCL jinkludu: anafilassi, indeboliment fil-fejtan tal-feriti, insuffiċjenza renali b'eżiti fatali, u emboliżmu pulmonari.

Ir-reazzjonijiet avversi serji li kienu osservati fil-provi kliniċi b'temsirolimus għal MCL, iżda mhux fil-provi kliniċi b'temsirolimus għal RCC avanzata jinkludu: tromboċitopenija, u newtrogenija (inkluża newtrogenija bid-deni).

Ara sezzjoni 4.4 għal aktar informazzjoni dwar reazzjonijiet avversi serji, fosthom l-azzjonijiet xierqa li għandhom jittiehdu jekk isehħu reazzjonijiet speċifiċi.

Is-sehħ ta' effetti mhux mixtieqa wara d-doża ta' 175 mg ta' temsirolimus/ġimgħa għal MCL, eż. infezzjonijiet ta' Grad 3 jew 4 jew tromboċitopenija, huwa assoċjat ma' inċidenza oġġla minn dik osservata b'75 mg temsirolimus/ġimgħa jew b'kimoterapija konvenzjonali.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li kienu rrapportati f'pazjenti b'RCC u MCL fl-istudji ta' Fażi 3 huma elenkati hawn taht (Tabella 1), skont is-sistema tal-klassifika tal-organi, il-frekwenza u l-grad ta' severità (NCI-CTCAE). Il-frekwenzi huma definiti kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skond is-serjetà ta' taġġhom bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi minn provi kliniċi dwar RCC (studju 3066K1-304) u dwar MCL (studju 3066K1-305)

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi	Il-grad kollha n (%)	Grad 3 & 4 n (%)	
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni ħafna	Infezzjonijiet batteriċi u virali (li jinkludu infezzjoni, infezzjoni virali, ċellulite, herpes zoster, herpes orali, influwenza, herpes simplex, herpes zoster fl-għajnejn, infezzjoni bil-virus tal-herpes, infezzjoni batterika, bronkite*, axxess, infezzjoni fil-feriti, infezzjonijiet fil-feriti wara l-operazzjoni)	91 (28.3)	18 (5.6)	
		Pnewmonja ^a (li tinkludi pnewmonja interstizjali)	35 (10.9)	16 (5.0)	
	Komuni	Sepsis* (inkluż xokk settiku)	5 (1.6)	5 (1.6)	
		Kandidjasi (inklużi kandidjasi orali u anali) u infezzjoni fungali/infezzjonijiet fungali fil-ġilda	16 (5.0)	0 (0.0)	
		Infezzjoni fl-apparat urinarju (inkluża ċistite)	29 (9.0)	6 (1.9)	
		Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju	26 (8.1)	0 (0.0)	
		Faringite	6 (1.9)	0 (0.0)	
		Sinusite	10 (3.1)	0 (0.0)	
		Rinite	7 (2.2)	0 (0.0)	
	Follikulite	4 (1.2)	0 (0.0)		
	Mhux komuni	Laringite	1 (0.3)	0 (0.0)	
	Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Newtropenija	46 (14.3)	30 (9.3)
			Tromboċitopenija**	97 (30.2)	56 (17.4)
Anemija			132(41.1)	48 (15)	
Komuni		Lewkopenija **	29 (9.0)	10 (3.1)	
		Limfopenija	25 (7.8)	16 (5.0)	
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni	Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva / sensittività eċċessiva għall-medicina	24 (7.5)	1 (0.3)	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Iperglicemija	63 (19.6)	31 (9.7)	
		Iperkolesterolemija	60 (18.7)	1 (0.3)	
		Ipertrigliceridemija	56 (17.4)	8 (2.5)	
		Tnaqqis fl-aptit	107 (33.3)	9 (2.8)	
		Ipokalmija	44 (13.7)	13 (4.0)	

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi	Il-grad kollha n (%)	Grad 3 & 4 n (%)
	Komuni	Dijabete mellitus	10 (3.1)	2 (0.6)
		Deidrazzjoni	17 (5.3)	8 (2.5)
		Ipokalċemija	21 (6.5)	5 (1.6)
		Ipofofotimija	26 (8.1)	14 (4.4)
		Iperlipidemija	4 (1.2)	0 (0.0)
Disturbi psikjatriċi	Komuni ħafna	Nuqqas ta' rquad	45 (14.0)	1 (0.3)
	Komuni	Dipressjoni	16 (5.0)	0 (0.0)
		Ansjetà	28 (8.7)	0 (0.0)
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Disgewzja	55 (17.1)	0 (0.0)
		Ugìgh ta' ras	55 (17.1)	2 (0.6)
	Komuni	Sturdament	30 (9.3)	1 (0.3)
		Parasteżija	21 (6.5)	1 (0.3)
		Nghas	8 (2.5)	1 (0.3)
		Agewzja	6 (1.9)	0 (0.0)
	Mhux komuni	Emorraġija fil-kranju	1 (0.3)	1 (0.3)
Disturbi fl-ghajnejn	Komuni	Konguntivite (li tinkludi konguntivite, disturb tad-dmugh)	16 (5.0)	1 (0.3)
	Mhux komuni	Emorraġija fl-ghajnejn***	3 (0.9)	0 (0.0)
Disturbi fil-qalb	Mhux komuni	Effużjoni perikardijaka	3 (0.9)	1 (0.3)
Disturbi vaskulari	Komuni	Tromboemboliżmu fil-vini (li jinkludi trombozi fil-vini fondi, trombozi fil-vini)	7 (2.2)	4 (1.2)
		Tromboflebite	4 (1.2)	0 (0.0)
		Pressjoni gholja	20 (6.2)	3 (0.9)
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Komuni ħafna	Dispneja ^a	79 (24.6)	27 (8.4)
		Epistassi **	69 (21.5)	1 (0.3)
		Soghla	93 (29.0)	3 (0.9)
	Komuni	Mard interstizjali tal-pulmuni ^{a,****}	16 (5.0)	6 (1.9)
		Effużjoni plewrali ^{a,b}	19 (5.9)	9 (2.8)
	Mhux komuni	Emboliżmu pulmonari ^a	2 (0.6)	1 (0.3)
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Dardir	109 (34.0)	5 (1.6)
		Dijarea	109 (34.0)	16 (5.0)
		Stomatite	67 (20.9)	3 (0.9)
		Rimettar	57 (17.8)	4 (1.2)
		Stitikezza	56 (17.4)	0 (0.0)
		Ugìgh addominali	56 (17.4)	10 (3.1)
	Komuni	Emorraġija gastro-intestinali (li tinkludi emorraġija mill-anus, mir-rektum, mill-murliti, mix-xofftejn, u mill-halq, fsada mill-hanek)	16 (5.0)	4 (1.2)
		Gastrite **	7 (2.1)	2 (0.6)
		Disfaġja	13 (4.0)	0 (0.0)
		Nefha addominali	14 (4.4)	1 (0.3)
		Stomatite aftuża	15 (4.7)	1 (0.3)
		Ugìgh fil-halq	9 (2.8)	1 (0.3)
		Gingivite	6 (1.9)	0 (0.0)
		Mhux komuni	Perforazzjoni intestinali ^a /duwodenali	2 (0.6)

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi	Il-grad kollha n (%)	Grad 3 & 4 n (%)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni hafna	Raxx (li jinkludi raxx, rakk bil-ħakk, raxx makulopapulari, raxx ġeneralizzat, maxx makulari, raxx papulari)	138 (43.0)	16 (5.0)
		ħakk (li jinkludi ħakk ġeneralizzat)	69 (21.5)	4 (1.2)
		Ġilda xotta	32 (10.0)	1 (0.3)
	Komuni	Dermatite	6 (1.9)	0 (0.0)
		Raxx esfoljattiv	5 (1.6)	0 (0.0)
		Akne	15 (4.7)	0(0.0)
		Disturb fid-dwiefer	26 (8.1)	0 (0.0)
Ekkimoži***		5 (1.6)	0 (0.0)	
Tbengil***		4 (1.2)	0 (0.0)	
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni hafna	Artralġja	50 (15.6)	2 (0.6)
		Uġiġħ fid-dahar	53 (16.5)	8 (2.5)
	Komuni	Uġiġħ fil-muskoli	19 (5.9)	0 (0.0)
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni	Insuffiċjenza tal-kliewi ^a	5 (1.6)	0 (0.0)
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna	Għeja	133 (41.4)	31 (9.7)
		Edima (li tinkludi edima ġeneralizzata, edima fil-wieċċ, edima periferali, edima fl-iskrotum, edima fl-organi ġenitali)	122 (38.0)	11 (3.4)
		Astenja ^a	67 (20.9)	16 (5.0)
		Infjammazzjoni fil-mukuża	66 (20.6)	7 (2.2)
		Deni	91 (28.3)	5 (1.6)
		Uġiġħ	36 (11.2)	7 (2.2)
		Tertir ta' bard	32 (10.0)	1 (0.3)
		Uġiġħ fis-sider	32 (10.0)	1 (0.3)
	Mhux komuni	Indeboliment fil-fejġan tal-feriti	2 (0.6)	0 (0.0)
Investigazzjonijiet	Komuni hafna	Żieda fil-krejinina fid-demm	35 (10.9)	4 (1.2)
	Komuni	Żieda fl-aspartate aminotransferase	27 (8.4)	5 (1.6)
	Komuni	Żieda fl-alanine aminotransferase	17 (5.3)	2 (0.6)

a: Każ fatali wiehed

b: Każ fatali wiehed ta' effużjoni plewrali seħħ fil-parti tal-istudju dwar id-doża l-baxxa (175/25 mg) tal-istudju tal-MCL

*Il-bieċċa l-kbira tar-reazzjonijiet NCI-CTC ta' Grad 3 u aktar kienu osservati fil-provi kliniċi ta' temsirolimus għal MCL

** Il-bieċċa l-kbira tar-reazzjonijiet NCI-CTC tal-grad kollha kienu osservati fil-provi kliniċi ta' temsirolimus għal MCL

*** Ir-reazzjonijiet kollha NCI-CTC ta' Grad 1 u 2 kienu osservati fil-provi kliniċi ta' temsirolimus għal MCL

****Mard interstizjali tal-pulmuni huwa definit bħala ġabra ta' Termini Preferuti relatati: mard interstizjali tal-pulmuni (n = 6), pulmonite^a (n = 7), alveolite (n = 1), alveolite allergika (n = 1), fibrozi pulmonari (n = 1) u pulmonite esinofilika (n = 0).

Ir-reazzjonijiet avversi li kienu rrapportati fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq huma elenkati hawn taht (Tabella 2).

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi rrapportati fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Rari	Pneumocystis jiroveci pneumonia
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux magħruf	Reazzjonijiet anġjonewrotiċi tat-tip ta' edima
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Mhux magħruf	Sindrome ta' Stevens-Johnson
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mhux magħruf	Rabdomijolisi

* ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

Reazzjonijiet anġjonewrotiċi tat-tip ta' edima ġew irrapportati f'xi pazjenti li rċewew temsirolimus u inibituri ta' ACE flimkien

Ġew irrappurtati każijiet ta' PCP, uħud minnhom b'riżultat fatali (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju ta' Fażi 1/2, 71 pazjent (59 pazjent, li kellhom minn sena sa 17-il sena, u 12-il pazjent, li kellhom minn 18 sa 21 sena) ingħataw temsirolimus f'doži li kienu jvarjaw minn 10 mg/m² sa 150 mg/m² (ara sezzjoni 5.1).

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati skont l-ogħla percentwali ta' pazjenti kienu ematoloġiċi (anemija, lewkopenija, newtopenija, u tromboċitopenija), metaboliki (iperkolesterolemija, iperlipemija, iperglicemija, zieda fil-livelli ta' serum aspartate amino transferase (AST) u serum alanine aminotransferase (ALT) fil-plażma), u diġestivi (mukożite, stomatite, nawsja, u rimettar).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda kura speċifika għal doża eċċessiva ta' temsirolimus. Filwaqt li temsirolimus kien mogħti b'mod sikur lil pazjenti b'kanċer renali b'doži ripetuti ġol-vini ta' temsirolimus li kienu għoljin sa 220 mg/m², f'MCL, 2 għotjiet ta' 330 mg ta' temsirolimus/kull ġimgha lil pazjent wieħed, irriżultaw fi ħruġ ta' demm mir-rektum u dijarea ta' grad 2.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, inibituri tal-kinase tal-proteina; Kodiċi ATC: L01X E09

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Temsirolimus hu inibitur selettiv ta' mTOR (mira mammifera ta' rapamycin). Temsirolimus jeħel ma' proteina intracellulari (FKBP-12), u l-kumpless proteina/temsirolimus jeħel u jinibixxi l-attività ta' mTOR li tikkontrolla d-diviżjoni taċ-ċelluli. *In vitro*, f'konċentrazzjonijiet għolja (10-20 µM), temsirolimus jista' jwaħħal u jinibixxi mTOR fl-assenza ta' FKBP-12. Kien osservat rispons tad-doża bifażika tal-inibizzjoni tat-tkabbir taċ-ċelluli. Konċentrazzjonijiet għolja rriżultaw f'inibizzjonii sħiħa tat-tkabbir taċ-ċelluli *in vitro*, filwaqt li inibizzjoni medjata mill-kumpless FKBP-12/temsirolimus waħdu rriżultat fi tnaqqis ta' madwar 50% fil-proliferażzjoni taċ-ċelluli. L-inibizzjoni tal-attività ta' mTOR tirriżulta f'dewmien tat-tkabbir G1 f'konċentrazzjonijiet nanomolari u waqfien fit-tkabbir f'konċentrazzjonijiet mikromolari fiċ-ċelluli tat-tumur li jkunu kkurati, li jirriżulta mill-interruzzjoni selettiva tal-bdil tal-proteini regulatorji taċ-ċiklu taċ-ċelluli, bħal cyclins ta' tip D, c-myc, u ornithine decarboxylase. Meta l-attività ta' mTOR tkun inibita, il-hila tiegħu li jagħmel phosphorylate, u b'hekk jikkontrolla l-attività tal-fatturi tal-bdil tal-proteina (4E-BP1 u S6K, it-tnejn li huma *downstream* ta' mTOR fil-passaġġ P13 kinase/AKT) li jikkontrollaw id-diviżjoni taċ-ċelluli, tkun imblukkata.

Minbarra li jirregola l-proteini taċ-ċiklu taċ-ċelluli, mTOR jista' jirregola l-bidla tal-fatturi *hypoxia-inducible*, HIF-1 u HIF-2 alpha. Dawn il-fatturi tat-traskriżzjoni jirregolaw il-hila tat-tumuri biex jadattaw għal mikro-ambjenti ipossiċi u biex jipproduċu l-fattur anġjoġeniku, il-fattur tat-tkabbir endoteljali vaskulari (*vascular endothelial growth factor* - VEGF). L-effett ta' kontra t-tumur ta' temsirolimus, għalhekk, jista' wkoll jirriżulta parzjalment mill-hila tiegħu li jnaqqas il-livelli ta' HIF u VEGF fit-tumur jew fil-mikro-ambjent tat-tumur, u b'hekk itellef l-iżvilupp tal-vini.

Effikaċja klinika u sigurtà

Karċinoma taċ-ċelluli tal-kliewi

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' temsirolimus fil-kura ta' RCC avanzata kienu studjati fiż-żewġ provi kliniċi *randomised* li ġejjin:

Prova klinika RCC 1

Il-prova klinika RCC 1 kienet studju multiċentriku ta' Fażi 3, li kien fih 3 partijiet, *randomised, open-label* li sar fuq pazjenti li ma kinux ikkurati fil-passat u li kellhom RCC avanzata, u bi 3 jew iktar minn 6 fatturi ta' riskju pronjostiku magħzula minn qabel (inqas minn sena miż-żmien tad-dijanjozi inizjali ta' RCC sar-*randomisation*, stat tal-prestazzjoni ta' Karnofsky ta' 60 jew 70, emoglobina inqas minn mil-limitu t'isfel tan-normal, livell ta' kalċju kkoreġut ta' aktar minn 10 mg/dl, lactate dehydrogenase >1.5 darbiet tal-limitu ta' fuq tan-normal, aktar minn sit 1 ta' organu metastatiku). Ir-riżultat aħħari primarju kienet is-sopravivenza totali (*overall survival* - OS) Ir-riżultati aħħarin sekondarji kienu jinkludu sopravivenza mingħajr progressjoni (*progression-free survival* - PFS), ir-rata ta' rispons oġġettiv (*objective response rate* - ORR), ir-rata tal-benefiċċju kliniku, iż-żmien għall-falliment tal-kura (*time to treatment failure* - TTF), u l-kejl tas-sopravivenza aġġustat skond il-kwalità. Il-pazjenti kienu stratifikati għall-istat tan-nefrettomija fil-passat fi 3 żoni ġeografiċi u kienu assenjati b'mod *random* (1:1:1) biex jirċievu (IFN-α) waħdu (n = 207), temsirolimus waħdu (25 mg darba fil-ġimgħa; n = 209), jew il-kumbinazzjoni IFN-α u temsirolimus (n = 210).

Fil-prova klinika RCC 1, temsirolimus 25 mg kien assoċjat ma' vantaġġ statistikament sinifikanti fuq IFN-α fir-riżultat aħħari primarju ta' OS fit-2ⁿⁱ analiżi interim pre-speċifika (n = 446 avvenimenti, p = 0.0078). Il-parti ta' l-istudju ta' temsirolimus uriet zieda ta' 49% fil-medjan ta' OS meta mqabbel mal-parti ta' l-istudju ta' IFN-α. temsirolimus kien assoċjat ukoll ma' vantaġġi statistikament sinifikanti fuq IFN-α fir-riżultati aħħarin sekondarji ta' PFS, TTF, u r-rata tal-benefiċċju kliniku.

Il-kumbinazzjoni temsirolimus 15 mg u IFN-α ma rriżultatx f'zieda sinifikanti fis-sopravivenza totali meta mqabbla ma' IFN-α waħdu jew fl-analiżi interim (medjan ta' 8.4 kontra 7.3 xhur, proporzjon tal-periklu = 0.96, p = 0.6965), jew l-analiżi finali (medjan ta' 8.4 kontra 7.3 xhur, proporzjon tal-periklu = 0.93 p = 0.4902). Il-kura bil-kumbinazzjoni ta' temsirolimus u IFN-α irriżultat f'zieda statistikament

sinifikanti fl-inċidenza ta' ċerti avvenimenti avversi ta' Grad 3-4 (telf ta' piż, anemija, newtropa, tromboċitopenja u infjammazzjoni mukuża) meta mqabbla mal-avvenimenti avversi osservati fil-partijiet ta' l-istudju ta' IFN- α jew ta' temsirolimus wahidhom.

Sommarju tar-riżultati ta' l-effikaċja fil-prova klinika RCC 1 ta' temsirolimus

Parametru	temsirolimus n = 209	IFN- α n = 207	Valur P ^a	Proporzjon tal-periklu (95% CI) ^b
Analizi interim pre-speċifika				
Medjan tas-sopravivenza totali Xhur (95% CI)	10.9 (8.6, 12.7)	7.3 (6.1, 8.8)	0.0078	0.73 (0.58,0.92)
Analizi finali				
Medjan tas-sopravivenza totali Xhur (95% CI)	10.9 (8.6, 12.7)	7.3 (6.1, 8.8)	0.0252	0.78 (0.63, 0.97)
Medjan tal-Progressjoni - Sopravivenza Hielsa minn evalwazzjoni indipendenti Xhur (95% CI)	5.6(3.9, 7.2)	3.2 (2.2,4.0)	0.0042	0.74 (0.60, 0.91)
Medjan tal-Progressjoni - Sopravivenza Hielsa minn evalwazzjoni mill-investigatur Xhur (95% CI)	3.8 (3.6, 5.2)	1.9 (1.9, 2.2)	0.0028	0.74 (0.60, 0.90)
Rata tar-rispons globali minn evalwazzjoni indipendenti % (95% CI)	9.1 (5.2, 13.0)	5.3 (2.3 8.4)	0.1361 ^c	NA

CI = intervall tal-kunfidenza; NA = mhux applikabbli.

^a Ibbażata fuq it-test *log-rank*, stratifikat skond in-nefretomija fil-passat u skond ir-regjun.

^b Ibbażat fuq il-mudell tal-periklu proporzjonali ta' Cox, stratifikat skond in-nefretomija fil-passat u skond ir-regjun.

^c Ibbażat fuq it-test Cochran-Mantel-Haenszel, stratifikat skond in-nefretomija fil-passat u skond ir-regjun.

Fil-prova klinika RCC 1, 31% tal-pazjenti kkurati b'temsirolimus kellhom 65 sena jew aktar. F'pazjenti li għandhom inqas minn 65 sena, il-medjan tas-sopravivenza totali kien ta' 12-il xahar (95% CI 9.9,14.2) bi proporzjon tal-periklu ta' 0.67 (95% CI 0.52,0.87) meta mqabbel ma' dawg il-pazjenti kkurati b'IFN- α . F'pazjenti li għandhom iktar minn 65 sena, il-medjan tas-sopravivenza totali kien ta' 8.6 xhur (95% CI 6.4,11.5) bi proporzjon tal-periklu ta' 1.15 (95% CI 0.78,1.68) meta mqabbel ma' dawg il-pazjenti kkurati b'IFN-a.

Prova klinika RCC 2

Il-prova klinika RCC 2 kienet prova *randomised, double-blind*, multiċentriku, u *outpatient* biex jevalwa l-effikaċja, is-sigurtà, u l-farmakokinetiċi ta' tliet livelli ta' doża ta' temsirolimus meta jingħata lil pazjenti li kienu kkurati qabel, li kellhom RCC avanzata. Ir-riżultat aħħar ta' l-effikaċja primarja kien l-ORR, u l-OS kien ukoll evalwat. Mija u ħdax-il (111) pazjent kienu assenjati b'mod *random* fi proporzjon ta' 1:1:1 biex jirċievu 25 mg, 75 mg, jew 250 mg ta' temsirolimus ġol-vini darba fil-ġimgħa. Fil-parti ta' l-istudju fejn il-pazjenti kienu qed jingħataw 25 mg (n = 36), il-pazjenti kollha kellhom mard metastatiku; 4 (11%) qatt ma kienu ħadu kimoterapija jew immunoterapija

qabel; 17 (47%) kellhom kura waħda fil-passat, u 15 (42%) kellhom 2 jew aktar kuri għal RCC. Sebgħa u għoxrin (27, 75%) kellhom nefrektomija fil-passat. Erbgħa u għoxrin (24, 67%) kienu *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) = 1*, u 12 (33%) kienu ECOG PS = 0.

Għal pazjenti kkurati kull ġimgħa b'25 mg ta' temsirolimus, l-OS kien ta' 13.8 xhur (95% CI: 9.0, 18.7 xhur); l-ORR kienet 5.6% (95% CI: 0.7, 18.7%).

Limfoma taċ-ċelluli mantle

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' temsirolimus mogħti ġol-vini għall-kura ta' pazjenti b'rikaduta u/jew b'MCL refrattarja, kienu studjati fl-istudju kliniku ta' Fażi 3 li ġej.

Prova klinika MCL

Il-prova klinika MCL hi studju *outpatient*, ikkontrollat, *randomised*, *open-label*, multicentriku, li qabel 2 korsijiet differenti ta' dożaġġ ta' temsirolimus ma' terapija tal-għażla tal-investigatur f'pazjenti li rkadew u/jew li huma refrattarji għal MCL. Persuni b'MCL (li kienet ikkonfermata mill-istologija, immunofenotip, u analiżi ta' cyclin D1) li fil-passat irċivew minn 2 sa 7 terapiji li kienu jinkludu anthracyclines u sustanzi alkylating, u rituximab (li setgħu jinkludu trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetici) u li l-marda tagħhom irkadiet u/jew kienet refrattarja, kienu eliġibbli għall-istudju. Il-persuni ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1:1 biex jirċievu temsirolimus ġol-vini 175 mg (3 doži suċċessivi kull ġimgħa) segwiti minn 75 mg fil-ġimgħa (n = 54), temsirolimus ġol-vini 175 mg (3 doži suċċessivi kull ġimgħa) segwiti minn 25 mg fil-ġimgħa (n=54), jew l-għażla tal-investigatur ta' kura b'medicina waħda (kif speċifikat fil-protokoll; n = 54). It-terapiji tal-għażla tal-investigatur kienu jinkludu: gemcitabine (ġol-vini: 22 [41.5%]), fludarabine (ġol-vini: 12 [22.6%]) jew orali: 2 [3.8%]), chlorambucil (orali: 3 [5.7%]), cladribine (ġol-vini: 3 [5.7%]), etoposide (ġol-vini: 3 [5.7%]), cyclophosphamide (orali: 2 [3.8%]), thalidomide (orali: 2 [3.8%]), vinblastine (ġol-vini: 2 [3.8%]), alemtuzumab (ġol-vini: 1 [1.9%]), u lenalidomide (orali: 1 [1.9%]). L-*endpoint* primarju tal-istudju kienet il-PFS, kif evalwata minn radjologu indipendenti u evalwazzjoni onkoloġika. L-*endpoints* tal-effikaċja sekondarja kienu jinkludu l-OS u l-ORR.

Ir-riżultati tal-prova klinika MCL huma pprezentati fil-qosor fit-tabella li ġejja. Temsirolimus 175/75 (temsirolimus 175 mg fil-ġimgħa għal 3 ġimgħat segwit minn 75 mg fil-ġimgħa) wasslu għal titjib fil-PFS li kien statistikament sinifikanti meta mqabbel mal-għażla tal-investigatur f'pazjenti li rkadew u/jew li huma b'MCL refrattarja (proporzjon tal-periklu = 0.44; *valor-p* = 0.0009). Il-medjan tal-PFS tal-grupp li ngħata temsirolimus 175/75 mg (4.8 xhur) kien imtawwal b'2.9 xhur meta mqabbel mal-grupp li ngħata l-għażla tal-investigatur (1.9 xhur). L-OS kienet simili.

Temsirolimus kien assoċjat ukoll ma' vantaġġi statistikament sinifikanti fuq l-għażla tal-investigatur fl-*endpoint* sekondarju tar-rata tar-rispons totali (ORR). L-evalwazzjonijiet ta' PFS u ORR kienu bbażati fuq evalwazzjoni radjoloġika indipendenti *blinded* dwar ir-rispons tat-tumur bl-użu tal-International Workshop Criteria.

Sommarju tar-rizultati tal-effikaċja fil-prova klinika MCL dwar temsirolimus

Parametru	temsirolimus 175/75 mg n = 54	Ghażla tal- investigatur (ghażla tal-inv) n = 54	valur p	Proporzjon tal- periklu (97.5% CI) ^b
Medjan ta' sopravivenza minghajr progressjoni^b Xhur (97.5% CI)	4.8 (3.1, 8.1)	1.9 (1.6, 2.5)	0.0009 ^c	0.44 (0.25, 0.78)
Rata ta' Rispons Ogġettiv^b % (95% CI)	22.2 (11.1, 33.3)	1.9 (0.0, 5.4)	0.0019 ^d	NA
Sopravivenza totali Xhur (95% CI)	12.8 (8.6, 22.3)	10.3 (5.8, 15.8)	0.2970 ^c	0.78 (0.49, 1.24)
Rata ta' sopravivenza wara sena % (97.5% CI)	0.47 (0.31, 0.61)	0.46 (0.30, 0.60)		

^a Meta mqabbel mal-ghażla tal-investigatur ibbażat fuq il-mudell tal-periklu proporzjonali ta' Cox.

^b L-evalwazzjoni tal-marda hi bbażata fuq evalwazzjoni radjografika minn radjologisti indipendenti u evalwazzjoni tad-dejta klinika minn onkologisti indipendenti.

^c Meta mqabbel mal-ghażla tal-investigatur ibbażat fuq il-*log-rank test*.

^d Meta mqabbel mal-ghażla tal-investigatur waħidha bbażat fuq il-*Fisher's exact test*.

Taqsiriet: CI = intervall tal-kunfidenza; NA = mhux applikabbli.

Id-doża ta' temsirolimus 175 mg (3 dozi suċċessivi fil-ġimgħa) segwita mill-parti tal-istudju fejn ingħatat doża ta' 25 mg fil-ġimgħa, ma rriżultatx f'żieda sinifikanti fil-PFS meta mqabbel mal-ghażla tal-investigatur (medjan 3.4 vs. 1.9 xhur, proporzjon tal-periklu = 0.65, CI = 0.39, 1.10, p = 0.0618).

Fil-prova klinika MCL, ma kien hemm l-ebda differenza fl-effikaċja f'pazjenti fir-rigward tal-età, sess, razza, reġjun ġeografiku, jew karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi.

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju ta' Fażi 1/2 dwar is-sigurtà u l-effikaċja esploratorja, 71 pazjent (59 pazjent, li kellhom minn sena sa 17-il sena, u 12-il pazjent, li kellhom minn 18 sa 21 sena) irċewew temsirolimus bħala infużjoni ġol-vini ta' 60 minuta darba fil-ġimgħa f'ċikli ta' tliet ġimgħat. F'Parti 1, 14-il pazjent li kellhom minn sena sa 17-il sena u li kellhom tumuri solidi avvanzati rikorrenti/refrattarji, irċewew temsirolimus f'dozi li jvarjaw minn 10 mg/m² sa 150 mg/m². F'Parti 2, 45 pazjent li kellhom minn sena sa 17-il sena u li kellhom rabdomijosarkoma rikorrenti/li tirkadi, newroblastoma, jew glijoma ta' grad għoli, ingħataw temsirolimus f'doża ta' darba fil-ġimgħa ta' 75 mg/m². L-avvenimenti avversi kienu ġeneralment simili għal dawk osservati f'persuni adulti (ara sezzjoni 4.8).

Instab li temsirolimus ma kienx effettiv f'pazjenti pedjatriki li kellhom newroblastoma, rabdomijosarkoma, u glijoma ta' grad għoli (n = 52). Għal persuni b'newroblastoma, ir-rata ta' rispons ogġettiv kienet ta' 5.3% (95% CI: 0.1%, 26.0%). Wara 12-il ġimgħa ta' kura, ma kien osservat l-ebda rispons f'persuni b'rabdomijosarkoma jew glijoma ta' grad għoli. L-ebda wiehed mit-3 koorti ma ssodisfa l-kriterju biex javvanza għat-tieni fażi tad-disinn Simon b'2 stadji.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'Torisel f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-MCL (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-ġhoti ta' doża waħda ta' 25 mg ġol-vini ta' temsirolimus f'pazjenti bil-kanċer, il-medja tas- C_{max} fid-demmm sħiħ kienet ta' 585 ng/ml (koeffiċjent tal-varjazzjoni, CV = 14%), u l-medja ta' l-AUC fid-demmm kienet ta' 1627 ng•h/ml (CV = 26%). Għal pazjenti li jkunu qed jirċievu 175 mg fil-ġimġha għal 3 ġimġhat segwiti minn 75 mg fil-ġimġha, l-istima tas- C_{max} fid-demmm sħiħ kollu fit-tmiem ta' infużjoni kienet ta' 2457 ng/ml matul Ġimġha 1, u 2574 ng/ml matul Ġimġha 3.

Distribuzzjoni

Temsirolimus juri tnaqqis polijesponenzjali fil-konċentrazzjonijiet tad-demmm sħiħ, u d-distribuzzjoni hi attribwibbli għat-twaħħil preferenzjali ma' FKBP-12 fiċ-ċelluli tad-demmm. Il-medja tad- \pm devjazzjoni standard (SD) dissoċjazzjoni kostanti (K_d) tat-twaħħil kienet ta' 5.1 ± 3.0 ng/ml, li tindika l-konċentrazzjoni li fiha 50% tas-siti tat-twaħħil fiċ-ċelluli tad-demmm, kienu okkupati. Id-distribuzzjoni ta' temsirolimus tiddependi mid-doża, bil-medja (l-10 u d-90 *percentiles*) tat-twaħħil speċifiku massimu fiċ-ċelluli tad-demmm ta' 1.4 mg (0.47 sa 2.5 mg). Wara l-ġhoti ta' doża waħda ta' 25 mg ġol-vini ta' temsirolimus, il-medja tad-distribuzzjoni tal-volum fl-istat fiss fid-demmm sħiħ ta' pazjent bil-kanċer kienet ta' 172 litru.

Bijotrasformazzjoni

Sirolimus, metabolit li hu qawwi bl-istess mod għal temsirolimus, kien osservat bħala l-metabolit prinċipali fil-bnedmin wara l-kura permezz ta' l-ġhoti ġol-vini. Waqt studji dwar il-metabolizmu *in vitro* ta' temsirolimus, sirolimus, seco-temsirolimus u seco-sirolimus kienu osservati; passagġi metabolici addizzjonali kienu hydroxylation, tnaqqis u demethylation. Wara doża waħda ta' 25 mg ġol-vini f'pazjenti bil-kanċer, l-AUC ta' sirolimus kienet ta' 2.7 darbiet ta' l-AUC ta' temsirolimus, minhabba prinċipalment il-*half-life* itwal ta' sirolimus.

Eliminazzjoni

Wara doża waħda ta' 25 mg ġol-vini ta' temsirolimus, il-medja \pm SD sistemika tat-tneħħija ta' temsirolimus mid-demmm sħiħ kienet ta' 11.4 ± 2.4 l/sieġha. Il-medja tal-*half-lives* ta' temsirolimus u ta' sirolimus kienu 17.7 sigħat u 73.3 sigħat, rispettivament. Wara l-ġhoti ta' [^{14}C] temsirolimus, it-tneħħija kienet il-biċċa l-kbira permezz ta' l-ippurgar (78%), b'eliminazzjoni renali tas-sustanza attiva u tal-metaboliti li jammontaw għal 4.6% tad-doża li tinghata. Konjugati ta' sulfat jew glucuronide ma kinux osservati f'kampjuni ta' ppurgar uman, u dan jissuggerixxi li sulfation u glukoronidazzjoni ma jidhrux li huma passagġi magġuri involuti fit-tneħħija ta' temsirolimus. Għalhekk, l-inibituri ta' dawn il-passagġi metabolici mhumiex mistennija li jaffettwaw l-eliminazzjoni ta' temsirolimus.

Valuri mbassra minn mudelli għat-tneħħija mill-plażma, wara li tinghata doża ta' 175 mg għal 3 ġimġhat, u sussegwentement 75 mg għal 3 ġimġhat, jindikaw konċentrazzjonijiet minimi ta' temsirolimus u sirolimus ta' madwar 1.2 ng/ml u 10.7 ng/ml, rispettivament.

Intwera li temsirolimus u sirolimus kienu sottostrati għal P-gp *in vitro*.

Relazzjoni(jiet) farmakokinetika(ċi)/farmakodinamika(ċi)

Inibizzjoni ta' isoformi ta' CYP

Fi studji *in vitro* fuq mikrosomi tal-fwied uman, temsirolimus inibixxa attività katalitika ta' CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C9 u CYP2C8 b'valuri K_i ta' 3.1, 1.5, 14 u 27 μM , rispettivament.

Valuri IC₅₀ għal inibizzjoni ta' CYP2B6 u CYP2E1 minn temsirolimus kienu ta' 48 u 100 µM, rispettivament. Ibbażat fuq konċentrazzjoni medja tas-C_{max} fid-demmm shiħ ta' 2.6 µM għal temsirolimus f'pazjenti b'MCL li kienu qed jirċievu d-doża ta' 175 mg, hemm il-potenzjal għal interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali li jingħataw fl-istess ħin li huma substrati ta' CYP3A4/5 f'pazjenti kkurati bid-doża ta' 175 mg ta' temsirolimus (ara sezzjoni 4.5). L-immudellar farmakokinetiku bbażat fuq il-fiżjoloġija wera li wara l-kura ta' erba' ġimgħat b'temsirolimus, l-AUC ta' midazolam mogħti konkomittantement jista' jiżded b'fattur ta' 2.82 u s-C_{max} b'fattur 1.40. Madankollu, mhux mistenni li konċentrazzjonijiet ta' temsirolimus fid-demmm wara l-ġħoti fil-vini ta' temsirolimus, ser jinibixxu t-tneħħija metabolika ta' prodotti mediċinali li jingħataw fl-istess ħin li huma substrati ta' CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 jew CYP2E1.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Temsirolimus għandu jintuża b'kawtela meta jiġu kkurati pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Temsirolimus jiġi eliminat b'mod predominanti mill-fwied.

Il-farmakokinetiċi ta' temsirolimus u ta' sirolimus kienu investigati fi studju open label li fih id-doża tiżded, li sar fuq 110 persuni li kellhom tumuri malinni fi stat avanzat u jew funzjoni normali indebolita tal-fwied. Għal 7 pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ODWG, grupp D) li kienu qed jirċievu d-doża ta' 10 mg ta' temsirolimus, il-medja tal-AUC ta' temsirolimus kienet ~1.7-drabi oghla meta mqabbla ma' 7 pazjenti li kellhom indeboliment ħafif tal-fwied (ODWG, grupp B). Għal pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied, hu rakkomandat tnaqqis tad-doża ta' temsirolimus għal 10 mg biex tipprovd i espożizzjonijiet ta' temsirolimus flimkien ma' sirolimus fid-demmm (medja tal-AUC_{sum} madwar 6510 ng·h/ml; n=7), li joqorbu dawk li jkun hemm wara doża ta' 25 mg (medja tal-AUC_{sum} madwar 6580 ng·h/ml; n=6) f'pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

L-AUC_{sum} ta' temsirolimus u sirolimus f'jum 8 f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif u moderat li rċeew 25 mg temsirolimus kienet simili għal dik osservata f'pazjenti mingħajr indeboliment tal-fwied li rċeew 75 mg (medja ta' AUC_{sum} ħafifa: madwar 9770 ng·h/ml, n=13; moderata: madwar 12380 ng·h/ml, n=6; normali madwar 10580 ng·h/ml, n=4).

Sess, piż, razza, età

Il-farmakokinetiċi ta' temsirolimus u ta' sirolimus mhumiex affettwati b'mod sinifikanti mis-sess. L-ebda differenzi rilevanti fl-espożizzjoni ma kienu evidenti meta wieħed iqabbel l-informazzjoni dwar il-popolazzjoni Kawkasa mal-popolazzjoni Ġappuniża jew Sewda.

F'analizi tad-dejta bbażata fuq il-farmakokinetika tal-popolazzjoni, żieda fil-piż tal-ġisem (bejn 38.6 u 158.9 kg) kienet assoċjata ma' medda ta' darbtejn iżjed fil-konċentrazzjoni minima ta' sirolimus fid-demmm shiħ.

Informazzjoni farmakokinetika fuq temsirolimus u sirolimus hi disponibbli f'pazjenti sa l-età ta' 79 sena. L-età ma tidhirx li taffettwa l-farmakokinetiċi ta' temsirolimus u ta' sirolimus b'mod sinifikanti.

Popolazzjoni pedjatrika

Fil-popolazzjoni pedjatrika, it-tneħħija ta' temsirolimus kienet iktar baxxa u l-espożizzjoni (AUC) kienet oghla milli f'persuni adulti. B'kuntrast ma' dan, l-espożizzjoni għal sirolimus kienet imnaqqsa b'mod proporzjonali f'pazjenti pedjatriċi, b'tali mod li l-espożizzjoni netta kif imkejla mit-total tal-AUCs ta' temsirolimus u sirolimus (AUC_{sum}) kienet komparabbli ma' dik ta' persuni adulti.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Reazzjonijiet avversi li ma kinux osservati fi studji kliniċi, iżda li kienu osservati fl-annimali f'livelli ta' espożizzjoni simili għal, jew anki iktar baxxi mil-livelli ta' espożizzjoni klinika, u b'rilevanza possibbli għall-użu kliniku, kienu kif ġej: vakwolazzjoni taċ-ċelluli islet pankreatiċi (firien), degenerazzjoni tubulari testikulari (fil-ġrieden, fil-firien u fix-xadini), atrofiya limfojde (fil-ġrieden, fil-firien u fix-xadini), infjammazzjoni taċ-ċelluli mħallta tal-kolon/cecum (fix-xadini), u fosfolipidosi pulmonari (fil-firien).

Dijarea b'infjammazzjoni taċ-ċelluli mħallta tas-*caecum* jew tal-kolon kienet osservata fix-xadini u kienet assoċjata ma' rispons infjammatorju, u setgħet seħħet minhabba l-interruzzjoni tal-flora intestinali normali.

Risponsi infjammatorji ġenerali, kif indikati minn żieda fil-fibrinoġen u newtrofili, u/jew bidliet fil-proteini fis-serum, kienu osservati fil-ġrieden, firien, u xadini, għalkemm f'xi każijiet dawn il-bidliet patoloġiċi kliniċi kienu attribwiti għal infjammazzjoni tal-ġilda jew intestinali, kif innutat hawn fuq. Għal xi annimali, ma kien hemm l-ebda osservazzjonijiet kliniċi speċifiċi jew bidliet istoloġiċi li ssuġġerixxew infjammazzjoni.

Temsirolimus ma kienx ġenotossiku f'sensiela ta' assaġġi *in vitro* (mutazzjoni *reverse* batterjali f'*Salmonella typhimurium* u *Escherichia coli*, mutazzjoni *forward* fiċ-ċelluli tal-limfoma tal-ġrieden, u aberrazzjonijiet tal-kromosoma fiċ-ċelluli ta' l-ovarju tal-ħamster Ċiniż, u *in vivo* (mikronukleu tal-ġrieden).

Ma sarux studji dwar il-karċinoġeneċità b'temsirolimus; madankollu, sirolimus, il-metabolit maġġuri ta' temsirolimus fil-bnedmin, kien karċinoġeniku fil-ġrieden u fil-firien. L-effetti li ġejjin kienu rrapportati fil-ġrieden u/jew fil-firien fl-istudji li saru dwar il-karċinoġeneċità: lewkimja granulocitika, limfoma, adenoma epatoċellulari u karċinoma epatoċellulari, u adenoma testikulari.

Tnaqqis fil-piżijiet testikulari u/jew leżjonijiet istoloġiċi (eż., atrofiya tubulari u ċelluli tubulari ġganti) kienu osservati fil-ġrieden, firien, u xadini. Fil-firien, dawn it-tibdiliet kienu akkumpanjati minn tnaqqis fil-piż ta' l-organi sesswali aċċessorji (epididimu, prostata, vexxikuli seminali). Fi studji dwar it-tossiċità fir-riproduzzjoni ta' l-annimali, tnaqqis fil-fertilità u tnaqqis parzjalment reversibbli fl-għadd ta' l-isperma, kienu rrapportati fil-firien irġiel. L-espożizzjonijiet fl-annimali kienu iktar baxxi minn dawk li kienu osservati fil-bnedmin li kienu qed jirċievu dożi klinikament rilevanti ta' temsirolimus.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Konċentrat

Anhydrous ethanol
all-*rac-α*-Tocopherol (E 307)
Propylene glycol (E 1520)
Citric acid (E 330)

Solvent

Polysorbate 80 (E-433)
Macrogol 400
Anhydrous ethanol

6.2 Inkompatibiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

Il-konċentrat Torisel 30 mg ma jridx jizdied direttament ma' soluzzjonijiet akweji ta' l-infuzjoni. Iż-żieda diretta ta' konċentrat Torisel 30 mg ma' soluzzjonijiet akweji ser tirriżulta fil-preċipitazzjoni tal-prodott mediċinali.

Dejjem iddilwi l-konċentrat Torisel 30 mg b'1.8 ml tas-solvent fornut qabel ma żżidu mas-soluzzjonijiet għall-infuzjoni. It-taħlita ta' konċentrat-solvent tista' tingħata biss f'sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni.

Meta dilwit, Torisel ikun fih polysorbate 80, li hu magħruf li jżid ir-rata ta' l-estrazzjoni ta' di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) minn polyvinyl chloride (PVC). Din l-inkompatibilità għandha tiġi kkunsidrata waqt il-preparazzjoni u l-għoti ta' Torisel. Huwa importanti li r-rakkomandazzjonijiet f'sezzjonijiet 4.2 u 6.6 ikunu segwiti mill-qrib.

Boroż tal-PVC u tagħmir mediku ma jridux jintużaw għall-għoti ta' preparazzjonijiet li jkun fihom polysorbate 80, għax polysorbate 80 jerfi DEHP mill-PVC.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

3 snin.

Wara l-ewwel dilwizzjoni tal-konċentrat Torisel 30 mg b'1.8 ml tas-solvent fornut 24 siegħa f'temperatura taħt il-25°C sa 24 siegħa u għandu jkun protett mid-dawl.

Wara dilwizzjoni addizzjonali tat-taħlita ta' konċentrat-solvent b'sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni

6 siegħat meta jinħażen f'temperatura taħt il-25°C u għandu jkun protett mid-dawl.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi frigg (2°C-8°C)

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunjetti fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Konċentrat

Kunjett ta' ħġieġ ċar (ħġieġ ta' tip 1), b'tapp tal-lastku tal-butyl u għatu *flip-top* tal-plastik issiġillat bl-aluminju li fih 1.2 ml ta' konċentrat

Solvent

Kunjett ta' ħġieġ ċar (ħġieġ ta' tip 1), b'tapp tal-lastku tal-butyl u għatu *flip-top* tal-plastik issiġillat bl-aluminju li fih 2.2 ml ta' solvent

Daqs tal-pakkett: 1 kunjett konċentrat u 1 kunjett ta' solvent.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Waqt l-immaniġġar u l-preparazzjoni tat-taħlita, Torisel għandu jkun protett minn dawl eċċessiv tal-kamra jew tax-xemx.

Torisel, meta dilwit, ikun fih polysorbate-80 u għalhekk għandu jintuża materjal tal-amministrazzjoni xieraq (ara sezzjonijiet 6.1 u 6.2).

Għalhekk, il-boroż tal-PVC u tagħmir mediku m'għandux jintuża għall-preparazzjoni, hażna u l-ġhoti ta' soluzzjonijiet għall-infużjoni ta' Torisel.

Boroż/kontenituri li jmissu ma' Torisel iridu jkunu tal-ħġieġ, tal-polyolefin, jew tal-polyethylene.

Torisel konċentrat u solvent għandu jiġi spezzjonat viżwalment għal materja fi frak u għal telf fil-kulur qabel jingħata.

Tużax jekk ikun hemm frak preżenti jew jekk ikun tilef il-kulur. Uża kunjett ġdid.

Dilwizzjoni

Il-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni jrid jiġi dilwit bis-solvent fornut qabel l-ġhoti f'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' klorur tas-sodju 9 mg/ml (0.9%).

Nota: Għal MCL, kunjetti multipli ser ikunu meħtieġa għal kull doża ta' iktar minn 25 mg. Kull kunjett ta' Torisel irid jiġi ddilwit skont l-istruzzjonijiet t'hawn taħt. L-ammont meħtieġ tat-taħlita ta' konċentrat-solvent minn kull kunjett irid jithallat f'siringa waħda għal injezzjoni malajr ġo 250 ml ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni (ara sezzjoni 4.2).

It-taħlita ta' konċentrat-solvent għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal materja fi frak u għal telf fil-kulur qabel jingħata.

Tużax jekk ikun hemm frak preżenti, jew jekk ikun tilef il-kulur.

Meta tipprepara s-soluzzjoni Torisel, il-proċess li ġej li fih żewġ passi, irid jitwettaq b'mod asettiku skont l-istandards lokali dwar l-immaniġġar ta' prodotti mediċinali ċitotossici/ċitostatici:

PASS 1: ID-DILWIZZJONI TAL-KONĊENTRAT GĦAL SOLUZZJONI GĦALL-INFUŻJONI BIS-SOLVENT FORNUT

- Iġbed 1.8 ml tas-solvent fornut.
- Injetta l-1.8 ml tas-solvent ġol-kunjett tal-konċentrat Torisel 30 mg.
- Ħallat is-solvent u l-konċentrat tajjeb billi taqleb il-kunjett ta' taħt fuq. Għandu jithalla żmien suffiċjenti biex il-bżieġaq ta' l-arja jisparixxu. Is-soluzzjoni għandha tkun minn ċara sa ftit imdardra, soluzzjoni minn bla kulur sa safra ċara, li tkun essenzjalment ħielsa minn partikuli viżibbli.

Kunjett wieħed ta' konċentrat ta' Torisel fih 30 mg ta' temsirolimus: meta 1.2 ml tal-konċentrat jithallat ma' 1.8 ml tas-solvent fornut, jinkiseb volum totali ta' 3.0 ml, u l-konċentrazzjoni ta' temsirolimus ser tkun ta' 10 mg/ml. It-taħlita konċentrat-solvent hi stabbli sa 24 siegħa f'temperatura ta' taħt il-25°C.

PASS 2: L-GHOTI TAT-TAHLITA TAL-KONĊENTRAT-SOLVENT GĦAL SOLUZZJONI GĦALL-INFUŻJONI F' SOLUZZJONI GĦALL-INJEZZJONI TA' KLORUR TAS-SODJU 9MG/ML (0.9%)

- Iġbed l-ammont meħtieġ tat-taħlita ta' konċentrat-solvent (li jkun fiha 10 mg/ml ta' temsirolimus) mill-kunjett; i.e., 2.5 ml għal doża ta' temsirolimus ta' 25 mg.
- Injetta l-volum li jkun iġbed malajr ġo 250 ml ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni biex ikun żgurat tahlit adegwat.

It-taħlita għandha tithallat billi l-borża jew il-flixxkun jinqalbu ta' taħt fuq, u jiġi evitat ċaqliq eċċessiv, għax dan jista' jikkawża li tiffirma r-ragħwa.

Is-soluzzjoni finali dilwita fil-borża jew fil-flixxkun għandha tiġi eżaminata viżwalment għal fraq u tibdil fil-kulur qabel ma tingħata. It-taħlita ta' Torisel f' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, għandha tkun protetta minn dawl eċċessiv tal-kamra jew tax-xemx.

Għal MCL, sejrini ikunu meħtieġa kunjetti multipli għal kull doża ta' iktar minn 25 mg.

Kif Jingħata

- L-għoti tas-soluzzjoni dilwita finali għandha titlesta fi żmien sitt sigħat mill-ħin li Torisel l-ewwel ikun żdied ma' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni.
- Torisel jingħata bħala infużjoni fuq perijodu ta' minn 30 sa 60-minuta darba fil-ġimgħa. L-użu ta' pompa ta' l-infużjoni hu l-metodu ppreferut ta' l-għoti biex tiżgura l-forniment preċiż tal-prodott mediċinali.
- Għandu jintuża materjali adattat tal-għoti biex jiġi evitat telf eċċessiv tal-prodott mediċinali u biex titnaqqas ir-rata ta' estrazzjoni ta' DEHP. Il-materjal ta' l-għoti jrid ikun jikkonsisti minn non-DEHP, non-PVC b' filtru adattat. Filtru in-line tal-polyethersulfone b' daqs tal-pori ta' mhux aktar minn 5 mikrons hu rakkomandat għall-għoti biex tiġi evitata l-possibbiltà li partikuli ta' iktar minn 5 microns jiġu infużi. Jekk is-sett li jkun disponibbli għall-għoti ma jkunx fih filtru in-line inkorporat, għandu jitwaħħal filtru fit-tarf tas-sett (i.e., end-filter) qabel ma t-taħlita tilhaq il-vina tal-pazjent. *End-filters* differenti jistgħu jintużaw, li jvarjaw fid-daqs tal-pori tal-filtru minn 0.2 microns sa 5 microns. L-użu kemm ta' *in-line* kief ukoll ta' *end-filter* mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 6.1 u 6.2).
- Meta dilwit, Torisel ikun fih polysorbate 80, u għalhekk għandu jintuża materjal tal-amministrazzjoni xieraq (ara sezzjonijiet 6.1 u 6.2). Huwa importanti li r-rakkomandazzjonijiet f' sezzjoni 4.2 jkunu segwiti mill-qrib.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/424/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Novembru 2007

Data tal-aħħar tiġdid: 13 ta' Lulju 2017

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Wyeth Lederle S.r.l.
Via Franco Gorgone
Zona Industriale
95100 Catania
L-Italja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (Ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Torisel 30 mg konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni.
temsirolimus.

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' 1.2 ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 30 mg ta' temsirolimus.

Wara l-ewwel dilwizzjoni tal-konċentrat b'1.8 ml tas-solvent fornut, il-konċentrazzjoni ta' temsirolimus tkun ta' 10 mg/ml.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Il-konċentrat fih ukoll: anhydrous ethanol, all-*rac*- α -tocopherol (E 307), propylene glycol (E 1520), anhydrous citric acid (E 330).

Is-solvent fih: polysorbate 80 (E 433), macrogol 400, anhydrous ethanol.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett wieħed ta' 1.2 ml ta' konċentrat.

Kunjett wieħed ta' 2.2 ml ta' solvent.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għandu jigi dilwit qabel l-użu.
Għoti f'infużjoni.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu u għall-istruzzjonijiet dwar id-dilwizzjoni.
Għall-użu go vina.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku: uża b'kawtela.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Aqra l-fuljett għaż-żmien kemm idum tajjeb il-prodott dilwit.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunjetti fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

EU/1/07/424/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGħATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KUNJETT BIL-KONĊENTRAT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Torisel 30 mg konċentrat sterili
temsirolimus
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Iddilwixxi qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1.2 ml

6. OHRAJN

Ċitotossiku

Ahžen fi frigg

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KUNJETT BIS-SOLVENT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Solvent għal Torisel.
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Ara l-fuljett ta' tagħrif.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

2.2 ml

6. OHRAJN

Il-prodott fih: polysorbate 80 (E 433), macrogol 400, anhydrous ethanol.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Torisel 30 mg koncentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni temsirolimus

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tinghata din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Torisel u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Torisel
3. Kif jingħata Torisel
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Torisel
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Torisel u għalxiex jintuża

Torisel fih is-sustanza attiva temsirolimus.

Temsirolimus hu inibitur selettiv tal-enzim mTOR (mira mammifera ta' rapamycin) li jimblokka t-tkabbir u l-qsim taċ-ċelluli tat-tumuri.

Torisel jintuża għall-kura tat-tipi ta' kanċer li ġejjin fl-adulti:

- Kanċer renali fi stat avanzat (kanċer tal-kliwi).
- Limfoma taċ-ċelluli *mantle* li kienet ikkurata qabel, tip ta' kanċer li jaffettwa l-għoqod tal-limfa

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Torisel

Tużax Torisel:

- jekk inti allergiku għal temsirolimus, għal polysorbate 80 jew għal xi sustanza oħra elenkati fis-sezzjoni 6.
- jekk inti allergiku għal sirolimus (użat biex ma jhallix il-gisem jirrifjuta kliwi trapjantati) minhabba li sirolimus jintreħa minn temsirolimus fil-gisem.
- jekk għandek limfoma taċ-ċelluli mantle u problemi tal-fwied.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tieħu Torisel:

- **jekk inti allergiku għall-antistamini jew ma tistax tuża l-antistamini għal raġunijiet mediċi oħrajn.** L-antistamini jingħataw biex jgħinu fil-prevenzjoni ta' reazzjoni allergika għal Torisel, inklużi xi reazzjonijiet ta' theddida għall-ħajja u reazzjonijiet allergiċi fatali rari. Iddiskuti alternattivi mat-tabib tiegħek.

- **jekk għandek jew kellek tumuri f' mohħok jew fis-sinla, problemi ta' fsada jew tbenġil, jew jekk qiegħed tieħu mediċini li ma jhallux id-demm jagħqad (bħal warfarin u acenocoumarole).** Torisel jista' jwassal għal riskju akbar ta' fsada f' mohħok. Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu mediċini li jraqu d-demm jew ikollok fsada jew tbenġil waqt lit kun qed tieħu Torisel.
- **jekk għandek qtugħ ta' nifs, sogħla, u/jew deni.** Torisel jista' jdgħajef is-sistema immuni tiegħek. Tista' tkun f' riskju li taqdek infezzjoni fid-demm, fil-ġilda, fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (inkluża pnemonja), u/jew fl-apparat urinarju waqt li tkun qed tieħu Torisel. Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi ġodda jew li jmorru għall-aġar, jew jekk qiegħed tieħu jew hađt dan l-aħħar xi mediċini li jdgħajfu s-sistema immuni tiegħek.
- **jekk għandek jew kellek infjammazzjoni fil-pulmuni.** Torisel jista' jikkawża pulmonite interstizjali mhux speċifika. Xi pazjenti ma kellhomx sintomi jew kellhom sintomi minimi. Għal din ir-raġuni, it-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda valutazzjoni tal-pulmuni permezz ta' computed tomography scan jew x-ray tas-sider qabel u waqt it-trattament tiegħek b' Torisel. Għid immedjatament lit-tabib tiegħek bi kwalunkwe sintomi respiratorji ġodda jew li jmorru għall-aġar bħal qtugħ ta' nifs jew diffikultà biex tieħu n-nifs.
- **jekk tixrob l-alkoħol jew inti alkoħoliku.** Torisel fih l-alkoħol u jista' jagħmel ħsara lil dawk li jixorbu l-alkoħol jew lil dawk li jbatu mill-alkoħoliżmu. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek problema tax-xorb jew tikkonsma l-alkoħol (ara s-sezzjoni "Torisel fih l-etanol [alkoħol]").
- **jekk għandek jew kellek problemi fil-kliewi.** It-tabib tiegħek se jimmonitorja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek.
- **jekk għandek jew kellek problemi fil-fwied.** Għid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa xi wieħed mis-sinjali u s-sintomi li ġejjin ta' problemi fil-fwied waqt il-kura b' Torisel treatment: ħakk, għajnejn jew ġilda safra, awrina skura, u uġiġ jew skumdità fin-naħa ta' fuq tal-lemin tal-parti tal-istonku. It-tabib tiegħek se jagħmillek testijiet tad-demm biex jiċċekkja jekk il-funzjoni tal-fwied u mbagħad jista' jiddeċiedi li jbaxxilek id-doża ta' Torisel.
- **jekk għandek jew kellek livelli għoljin ta' kolesterol.** Torisel jista' jżid it-triglycerides u/jew il-kolesterol, u dan jista' jkun jeħtieġ il-kura b' mediċini li jbaxxu l-lipidi (mediċini li jintużaw biex inaqqsu l-kolesterol fid-demm).
- **jekk ser tagħmel xi operazzjoni jew jekk dan l-aħħar għamilt operazzjoni.** Torisel jista' jżid ir-riskju ta' problemi bil-fejtan tal-feriti. Generalment ma tkomplix tingħata Torisel jekk se tagħmel operazzjoni. It-tabib tiegħek jiddeċiedi meta terġa' tibda Torisel.
- **jekk qed tippjana li ser tieħu xi tilqima matul il-kura b' Torisel.** It-tilqima tista' tkun inqas effettiva jew l-użu ta' ċertu tilqim għandu jkun evitat matul il-kura b' Torisel.
- **jekk għandek iktar minn 65 sena.** Tista' tkun aktar suxxettibbli li jkollok ċerti effetti sekondarji li jinkludu nefħa fil-wieċ, dijarea, pnemonja, ansjetà, dipressjoni, qtugħ ta' nifs, tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod fid-demm, uġiġ fil-muskoli, tibdil fis-sens tat-toġħma, infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju, fluwidu madwar il-pulmun, feriti u infjammazzjoni fil-ħalq u/jew fl-apparat diġestiv u mniefer inixxi, sturdament u infezzjonijiet.
- **Torisel jista' jżid il-livelli tal-glucose fid-demm u jharrax id-dijabete mellitus.** Dan jista' jirriżulta fil-ħtieġa għall-insulina u/jew ta' terapija orali b' sustanza kontra d-dijabete. Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi għatx eċċessiv jew zieda fil-frekwenza u l-kwantità ta' awrina.
- **Torisel jista' jnaqqas in-numru ta' ċelloli tad-demm li jghinu fit-tagħqid tad-demm u biex jirreżistu l-infezzjonijiet.** Dan jista' jżid ir-riskju ta' fsada/tbenġil u infezzjoni (ara s-sezzjoni "Effetti sekondarji possibbli").
- **jekk għandek jew kellek problemi fl-għajnejn bħal katarretti.** It-tabib tiegħek jista' jordnalek eżami tal-għajnejn qabel jew waqt il-kura b' Torisel.
- **jekk qed tingħata Torisel,** inti tista' tkun f' riskju miżjud ta' kancers, bħal kancers tal-ġilda u kancers tal-glandoli limfatiċi (limfoma).
- **jekk qed tingħata Torisel,** inti tista' tkun f' riskju miżjud ta' attakk tal-qalb. Għid lit-tabib tiegħek jekk ikun qed ikollok sintomi bħal uġiġ jew sensazzjoni ta' pressjoni fis-sider, fid-dirgħajn, fl-ispallejn jew fix-xedaq, qtugħ ta' nifs, thossok se taqla' (dardir), ansjetà, għaraq jew sturdament.

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek jekk ikollok kwalunkwe mistoqsija.

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina mhijiex għat-tfal u għal adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena minhabba li kanċer avanzat tal-kliewi u limfoma taċ-ċelluli mantle mhumiex relevanti għal dawn il-pazjenti, u ma hadmitx f'kanċers oħrajn.

Mediċini oħra u Torisel

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qieghed tiehu jew hadt dan l-aħħar xi medicina oħra. Xi mediċini jistgħu jinterferixxu mat-tkissir jew mal-metaboliżmu ta' Torisel u għalhekk jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Torisel. B'mod partikolari, għandek tinforma lit-tabib tieghek jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:

- inibituri tal-protease li jintużaw fil-kura tal-Virus tal-Immunodeficijenza Umana (HIV)
- mediċini antibijotiċi (li jinkludu rifampin) jew antifungali (li jinkludu itraconazole, ketoconazole u voriconazole) użati biex jikkuraw l-infezzjonijiet
- nefazodone jew inibituri selettivi *re-uptake* ta' serotonin li jintużaw biex jikkuraw id-dipressjoni
- mediċini anti-epilettiċi, li jinkludu carbamazepine, phenytoin u phenobarbital
- rifabutin li jintuża għall-kura ta' infezzjoni f'nies bl-HIV u b'mard ieħor
- mediċini li ġejjin mill-ħxejjex jew rimedji naturali li jkun fihom St. John's wort (*Hypericum perforatum*) jintuża biex jikkura dipressjoni hafifa
- inibituri tal-enzima li tibdel angiotensin (ACE) (bħal enalapril, ramipril, lisinopril) jew imblokkatur tal-kanal tal-kalcju (bħal amlodipine) li jintużaw għall-kura ta' pressjoni tad-demmm għolja jew problemi kardjovaskulari oħrajn
- mediċini amfifiliċi li jintużaw għall-kura ta' aritmiji tal-qalb (bħal amiodarone), jew statins li jintużaw għall-kura ta' kolesterol għoli
- sunitinib użat għall-kura tal-kanċer tal-kliewi
- mediċini li huma substrati tal-P-gp (bħal digoxin, vincristine, colchicine, dabigatran, lenalidomide, paclitaxel)

Torisel ma' ikel u xorb

Il-grejpfrut u l-meraq tal-grejpfrut jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' Torisel fid-demmm u għandu jkun evitat.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tieghek qabel tingħata din il-medicina.

Torisel ma kienx studjat f'nisa tqal u ma jridx jintuża waqt it-tqala, sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod ċar.

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jevitaw it-tqala billi jużaw kontraċezzjoni effettiva matul il-kura b'Torisel. Irgiel li għandhom is-sieħba tagħhom li jista' jkollha t-tfal, għandhom jużaw kontraċezzjoni li hi medikament aċċettabbli waqt li jkunu qed jingħataw Torisel.

In-nisa m'għandhomx ireddegħu matul il-kura b'Torisel, għax din il-medicina tista' tinterferixxi mat-tkabbir u l-iżvilupp tat-tarbija.

Torisel fih l-alkoħol (etanol). Jekk inti tqila jew qed tredda' lit-tarbija tieghek, għandek tkellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek qabel tiehu din il-medicina.

Torisel fih propylene glycol. Jekk inti tqila, tiħux din il-mediċina sakemm ma jkunx rakkomandat mit-tabib tiegħek (ara sezzjoni “Torisel fih propylene glycol”). Propylene glycol jista’ jgħaddi fil-ħalib tas-sider, jekk tkun qed tredda’, tiħux din il-mediċina sakemm ma dan ma jkunx rakkomandat mit-tabib tiegħek (ara sezzjoni “Torisel fih propylene glycol”).

Sewqan u thaddim ta’ magni

Torisel mhuwiex probabbli li jaffettwa l-ħila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, li thossok, jew fil-fatt tkun, imqalla’ (nawsja u rimettar) u diffikultà biex torqod jew tibqa’ rieqed/rieqda huma effetti sekondarji komuni ħafna. Jekk thossok ma tiflaħx (dardir u rimettar), jew jekk issibha diffiċli biex torqod jew tibqa’ rieqed, oqgħod attent ħafna meta ssuq jew thaddem magni.

Għal pazjenti li jkunu qed jirċievu doża oġħla ta’ Torisel għall-kura ta’ limfoma taċ-ċelluli *mantle*, l-ammont ta’ alkoħol f’din il-mediċina jista’ jindebolixxi l-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem magni (ara s-sezzjoni hawn taħt “Torisel fih l-etanol” [alkoħol]).

Torisel fih l-etanol (alkoħol)

Din il-mediċina fiha etanol (alkoħol), ekwivalenti għal 18 ml ta’ birra jew 7 ml ta’ nbid f’kull doża ta’ 25 mg. Pazjenti li jkunu qed jirċievu d-doża oġħla ta’ 175 mg ta’ Torisel għall-kura inizjali tal-limfoma taċ-ċelluli *mantle*, jistgħu jirċievu doża ta’ ethanol ekwivalenti għal 122 ml ta’ birra jew 49 ml ta’ nbid f’kull doża. Jagħmel il-ħsara jekk tbat mill-alkoħoliżmu u dan għandu jkun ikkunsidrat f’nisa tqal jew li qed iredgħu, tfal u gruppi li qegħdin f’riskju għoli bħal pazjenti b’mard fil-fwied jew epilessija.

Hu improbabli li l-ammont ta’ alkoħol f’din il-mediċina jkollu xi effetti fl-adulti u fl-adolexxenti, u hu improbabli li l-effetti tiegħu jkunu jidhru fit-tfal. Jista’ jkollu xi effetti, bħal ħedla, fi trabi tat-twelid, u fi tfal zgħar. Jekk għandek il-vizzju tal-alkoħol, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tieħu din il-mediċina.

L-ammont ta’ alkoħol f’din il-mediċina jista’ jibdel l-effetti ta’ mediċini oħrajn. Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu mediċini oħra.

L-ammont ta’ alkoħol f’din il-mediċina jista’ jindebolixxi l-ħila tiegħek biex issuq jew jibdel l-effetti ta’ mediċini oħrajn (ara s-sezzjonijiet “Twissijiet u prekawzjonijiet” u “Sewqan u thaddim ta’ magni”).

Torisel fih propylene glycol

Torisel fih 503.3 mg propylene glycol f’kull doża ta’ 25 mg, u dan huwa ekwivalenti għal prodott dilwit ta’ 201.33 mg/ml. Jekk it-tifel/tifla tiegħek għandhom inqas minn 5 snin, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tagħtihom din il-mediċina, b’mod partikolari jekk ikunu qed jingħataw mediċini oħra li fihom propylene glycol jew l-alkoħol. Jekk inti tqila jew qed tredda’, jew jekk tbat minn mard tal-fwied jew tal-kliewi, tiħux din il-mediċina sakemm din il-mediċina ma tkunx rakkomandata mit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek jista’ jagħmillek kontrolli addizzjonali waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina.

3. Kif jingħata Torisel

Torisel ser ikun dejjem ippreparat għalik u jingħatalek minn tabib jew professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa bħala infużjoni (fil-vina tiegħek).

Għandek tirċievi injezzjoni ta’ antistamina (biex tipprova tevita reazzjoni allergika għal Torisel) direttament fil-vina tiegħek madwar 30 minuta qabel id-doża tiegħek ta’ Torisel.

Il-konċentrat Torisel 30 mg irid l-ewwel ikun dilwit b' 1.8 ml tas-solvent fornut biex tinkiseb konċentrazzjoni ta' 10 mg/ml qabel l-għoti f' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) (ara l-istruzzjonijiet dwar id-dilwizzjoni fit-tmiem tal-fuljett ta' tagħrif).

Għal kanċer tal-kliewi, id-doża rakkomandata hi ta' 25 mg mogħtija bhala infużjoni (bhala dripp) fuq perijodu ta' 30 sa 60 minuta darba fil-gimgha.

Għal limfoma taċ-ċelluli *mantle*, id-doża rakkomanda hi ta' 175 mg mogħtija bhala infużjoni (bid-dripp) fuq perijodu ta' 30 sa 60 minuta darba fil-gimgha għal 3 gimghat, segwit minn doži waħidhom ta' 75 mg darba fil-gimgha mogħti bhala infużjoni (bid-dripp) fuq perijodu ta' 30 sa 60 minuta.

Il-kura b'Torisel għandha tkompli sakemm int ma tkunx qed tibbenefika iżjed mit-terapija, jew sakemm isseħħu effetti sekondarji inaċċettabbli.

Minhabba li din il-mediċina tkun ippreparata u tingħata minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa, mhuwiex probabbli li ser tingħata żżejjed minnha jew li ser taqbez doża.

Jekk qed tinkwieta dwar dan, għid lit-tabib tiegħek immedjatement.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f' kulhadd.

L-effetti sekondarji jistgħu jkunu iktar notevoli bid-doża oghla ta' 175 mg kull gimgha matul il-kura inizjali għal limfoma taċ-ċelluli *mantle*.

L-aktar effetti sekondarji importanti li jista' jkollok matul il-kura b'Torisel huma elenkati hawn taht. Jekk tesperjenza xi wieħed minnhom fittex parir mediku immedjatement.

Reazzjonijiet allergiċi

Għandek **tgħid immedjatement lit-tabib jew lill-infermier tiegħek** jekk ikollok sintomi ta' angjoedima, bħal nefha fil-wiċċ, fl-ilsien jew fil-faringi, u diffikultà biex tieħu n-nifs.

Jekk tesperjenza xi haġa minn dawn waqt l-għoti ta' Torisel, it-tabib jew l-infermier tiegħek iwaqqaf l-infużjoni.

Fsada fil-moħħ

Għandek **tfittex parir mediku immedjatement** jekk tħossok konfuż, għajjen b'mod mhux tas-soltu, issibha diffiċli biex titkellem jew biex tibla' u hħub għajnejk ikunu ta' daqsijiet differenti. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu kkawżati minn fsada fil-moħħ.

Perforazzjoni, tiċrit jew toqob fl-imsaren

Għandek **tfittex parir mediku immedjatement** jekk ikollok uġiġħ addominali akut, deni għoli, dardir u rimettar, jew demm fl-ippurgar. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu kkawżati minn perforazzjoni fl-imsaren.

Insuffiċjenza tal-kliewi

Għandek **tfittex parir mediku immedjatament** jekk ikollok nefha ġenerali, qtugħ ta' nifs, gheja. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu kkawżati minn tnaqqis f'daqqa fil-funzjoni tal-kliewi.

Embolizmu fil-pulmun

Għandek **tfittex parir mediku immedjatament** jekk thoss qtugħ ta' nifs, uġiġħ fis-sider, soġħla bid-dem, taħbita tal-qalb mgħaġġla, dardir, haħss haħzin, għaraq, tharħhir, u ġilda mdellka jew kaħlanija. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu kkawżati minn embolu fil-pulmun.

Għandek tgħid ukoll lit-tabib tiegħek mill-ewwel:

- jekk ikollok soġħla, uġiġħ fis-sider, diffikultajiet biex tieħu n-nifs. It-tabib tiegħek jista' jordnalek eżami bl-x-ray ta' sidrek.
- jekk tbaxxa n-numru ta' ċelloli bojod fid-dem tiegħek. Dan jista' jżid ir-riskju li jaqbddek id-deni u infezzjonijiet.
- jekk in-numru ta' plejtlits (tip ta' ċellola tad-dem li tgħin lid-dem jagħqad) tbaxxa. Dan jista' jżid ir-riskju ta' fsada f'ġismek.
- jekk ždieđu l-livelli tal-kolesterol u tat-trigliceridi fid-dem tiegħek.
- jekk ikollok għatx eċċessiv jew žieda fil-frekwenza u fl-ammont tal-awrina. It-tabib tiegħek jista' jordnalek l-insulina u/jew terapija b'sustanza orali kontra d-dijabete.
- jekk għamilt operazzjoni riċenti. It-tabib tiegħek jista' jipposponi l-ġħoti ta' Torisel sakemm il-ferita tkun irkuprat għal kollox billi din il-mediċina tista' tinterferixxi mal-proċessi tal-fejqan ta' feriti diġà eżistenti.

Effetti sekondarji oħra b'Torisel jistgħu jinkludu:

Effetti sekondarji komuni haħfna (jistgħu jaffettwaw iżjed minn 1 minn kull 10 persuni):

Sensazzjoni ġenerali ta' dgħjufija, tertir ta' bard, nefħa minħabba žamma ta' fluwidu, uġiġħ (li jinkludi wġiġħ fiż-żaqq, fid-dahar, fis-sider u fil-gogi), thoss l-istonku mhux f'postu (nawsja u rimettar), dijarea, stitikezza, uġiġħ ta' ras, deni, feriti u infjammazzjoni fil-ħalq u/jew fl-apparat diġestiv, soġħla, pnemonja, hrugħ ta' demm mill-immieħer, raxx, haħk, ġilda xotta, tnaqqis fl-aptit, qtugħ ta' nifs, livelli baxxi ta' potassium fid-dem (li jista' jikkawża dgħjufija fil-muskoli), għadd baxx ta' ċelluli tad-dem ħomor, tnaqqis fin-numru ta' tip ta' ċelloli bojod tad-dem li huwa assoċjat ma' žieda fir-riskju ta' infezzjoni, livell għoli ta' zokkor fid-dem, livell għoli ta' kolesterol, livell għoli ta' trigliceridi, aħness, infezzjonijiet (inkluzi infezzjoni fl-għajnejn, influwenza, infezzjonijiet virali, bronkite), funzjoni anormali tal-kliewi (li tinkludi insuffiċjenza tal-kliewi), testijiet tad-dem li juru tibdil fil-mod kif tkun qieġħda taħdem il-kilwa, tibdil fis-sens tat-togħma, diffikultà biex torqod, għadd baxx ta' plejtlits li jista' jikkaġuna fsada u tbengil.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

Immieħer inixxi, ħmura u nefħa fil-ħanek, uġiġħ fil-ħalq (li jinkludi feriti fil-ħalq), stonku minfuħ, uġiġħ fil-grizmejn, pressjoni għolja tad-dem, għajn roża li tinkludi disturb ta' għajnejn li jdemmgħu, telf fis-sens tat-togħma, ħmura u nefħa tal-follikuli fil-ġilda, reazzjonijiet allergiċi, tqaxxir sever tal-ġilda, žieda fit-tgħaqid tad-dem (li jinkludu tromboži tal-vini), livelli baxxi ta' kaħċju fid-dem, livelli baxxi ta' fosfati fid-dem, infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, infjammazzjoni tal-pulmun, fluwidu fil-kavità tas-sider, infezzjoni fid-dem, deidratazzjoni, aġitazzjoni, dipressjoni, tmewwit u tmemnim tal-ġilda, sturdament, ngħas, hrugħ ta' demm (mix-xofftejn, mill-ħalq, mill-istonku jew l-imsaren), infjammazzjoni tal-kisja tal-istonku, problemi biex tibra', hrugħ ta' demm mill-ġilda (tbengil), petekje, disturb fid-dwiefer, akne, infezzjoni tal-ħmira, infezzjoni fungali, infezzjonijiet fl-apparat urinarju, ċistite, testijiet tad-dem li juru tibdil fil-mod kif

ikun qed jaħdem il-fwied, livelli għoljin ta' xaħam fid-demm għajr trigliċeridi, dijabete, uġiġh fil-muskoli.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

Ħruġ ta' likwidu mill-perikardju (fluwidu madwar il-qalb li jista' jkollu bżonn li jitneħħa u li jista' jaffettwa l-ippumpjar tad-demmu).

Ħruġ ta' demm fil-moħħ f'pazjenti b'tumuri fil-moħħ jew li jkun qed jiehdu mediċini li jraqu d-demmu, fsada fl-għajnejn.

Embolizmu fil-pulmun, perforazzjoni tal-imsaren, problemi biex il-ferita tfig wara operazzjoni, infjammazzjoni u nefha fil-kaxxa tal-vuċi.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna):

Infezzjoni tal-pulmun ikkawżata minn *Pneumocystis jiroveci* (*Pneumocystis jiroveci pneumonia*).

Effetti sekondarji li l-frekwenza tagħhom mhix magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):

Nefha tal-wiċċ, tax-xufftejn, tal-ilsien jew tal-gerżuma li possibbilment tikkawża diffikultà biex tieħu n-nifs

Reazzjonijiet serji tal-ġilda u/jew tal-membrani mukużi li jistgħu jinkludu infafet bl-uġiġh u deni (*sindrome ta' Stevens-Johnson*).

Uġiġh tal-muskoli, sensittività jew djgħufija mhux spjegati li jistgħu jindikaw ħsara fil-muskoli (*rabdomijolosi*).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Torisel

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunjett u l-kartuna. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xaħar.

Aħzen fi friġġ (2°C-8°C)

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjetti fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara l-ewwel dilwizzjoni tal-konċentrat b'1.8 ml tas-solvent fornut, it-taħlita tista' tinħażen f'temperatura taħt il-25°C sa 24 siegħa, u għandha tkun protetta mid-dawl qabel dilwizzjoni addizzjonali.

Wara dilwizzjoni addizzjonali tat-taħlita tal-konċentrat-solvent b'sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, is-soluzzjoni tista' tinħażen sa 6 sigħat f'temperatura taħt 25°C u tkun protetta mid-dawl.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Torisel

- Is-sustanza attiva hi temsirolimus.

Kull kunjett ta' koncentrat fih 30 mg ta' temsirolimus.

Wara l-ewwel dilwizzjoni tal-koncentrat b'1.8 ml tas-solvent fornut, il-koncentrazzjoni ta' temsirolimus tkun ta' 10 mg/ml.

- Is-sustanzi l-oħra fil-koncentrat huma anhydrous ethanol, all-*rac-α*-tocopherol (E 307), propylene glycol (E 1520), u anhydrous citric acid (E 330). Is-solvent fih polysorbate 80 (E 433), macrogol 400, u anhydrous ethanol (ara s-sezzjoni 2 "Torisel fih l-etanol [alkoħol]" u "Torisel fih propylene glycol").

Kif jidher Torisel u l-kontenut tal-pakkett

Torisel hu koncentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Il-koncentrat hu soluzzjoni ċara, bla kulur sa safra ċara. Is-solvent hu soluzzjoni ċara sa ftit imdardra, minn safra ċara sa safra. Is-soluzzjonijiet huma essenzjalment ħielsa minn frak viżibbli.

Kull pakkett ta' Torisel fih kunjett wiehed tal-ħġieġ ta' 1.2 ml ta' koncentrat u kunjett wiehed tal-ħġieġ ta' 2.2 ml ta' solvent.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

Manifattur

Wyeth Lederle S.r.l.
Via Franco Gorgone
Zona Industriale
95100 Catania,
L-Italja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

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

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 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 ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'<{XX/SSSS} >

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal sit elettronici oħra dwar mard rari u kura.

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Waqt l-immaniġġjar u l-preparazzjoni tat-taħlita, Torisel għandu jkun protett minn dawl eċċessiv tal-kamra jew tax-xemx.

Boroż/kontenituri li jmissu ma' Torisel iridu jkunu tal-ħġieġ, tal-polyolefin, jew tal-polyethylene.

Boroż magħmul minn polyvinyl chloride (PVC) u taġmir mediku ma jridux jintużaw għall-ġotti ta' preparazzjonijiet li jkun fihom polysorbate 80, għax polysorbate 80 jerfi di-2-ethylhexylphthalate (DEHP) mill-polyvinyl chloride (PVC).

Torisel konċentrat u solvent għandu jiġi spezzjonat viżwalment għal materja fi frak u għal telf fil-kulur qabel jinghata.

Tużax jekk ikun hemm frak preżenti jew jekk ikun tilef il-kulur. Uża kunjett ġdid.

Dilwizzjoni

Il-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni jrid ikun dilwit bis-solvent fornut qabel l-ġotti f' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%).

Nota: Għal limfoma taċ-ċelluli *mantle*, kunjetti multipli ser ikunu meħtieġa għal kull doża ta' iktar minn 25 mg. Kull kunjett ta' Torisel irid jiġi ddilwit skont l-istruzzjonijiet t'hawn taħt. L-ammont meħtieġ tat-taħlita tal-konċentrat-solvent minn kull kunjett irid jithallat f' siringa waħda għal injezzjoni malajr ġo 250 ml ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni.

It-taħlita tal-konċentrat-solvent għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal materja fi frak u għal telf fil-kulur qabel jinghata.

Tużax jekk ikun hemm frak preżenti, jew jekk ikun tilef il-kulur.

Meta tipprepara s-soluzzjoni, il-proċess li ġej li fih żewġ passi, irid jitwettaq b'mod asettiku skont l-istandards lokali dwar l-immaniġġjar ta' mediċini ċitotossici/ċitostatiċi:

PASS 1: ID-DILWIZZJONI TAL-KONĊENTRAT GĦAL SOLUZZJONI GĦALL-INFUŻJONI BIS-SOLVENT FORNUT

- Iġbed 1.8 ml tas-solvent fornut.
- Injetta l-1.8 ml tas-solvent ġol-kunjett tal-konċentrat Torisel 30 mg.
- Ħallat is-solvent u l-konċentrat tajjeb billi taqleb il-kunjett ta' taħt fuq. Għandu jithalla żmien suffiċjenti biex il-bzieżaq ta' l-arja jisparixxu. Is-soluzzjoni għandha tkun minn ċara sa ftit imdardra, soluzzjoni minn bla kulur sa safra ċara, li tkun essenzjalment ħielsa minn partikuli viżibbli.

Kunjett wiehed ta' konċentrat ta' Torisel fih 30 mg ta' temsirolimus: meta 1.2 ml tal-konċentrat jithallat ma' 1.8 ml tas-solvent fornut, jinkiseb volum totali ta' 3.0 ml, u l-konċentrazzjoni ta' temsirolimus ser tkun ta' 10 mg/ml. It-taħlita tal-konċentrat-solvent hi stabbli sa 24 siegħa f'temperatura taħt il-25°C.

PASS 2: L-GHOTI TAT-TAHLITA TAL-KONĊENTRAT GĦAL SOLUZZJONI GĦALL-INFUŻJONI SOLVENT F' SOLUZZJONI GĦALL-INJEZZJONI TA' SODIUM CHLORIDE 9 MG/ML (0.9%)

- Iġbed l-ammont meħtieġ tat-taħlita ta' konċentrat-solvent (li jkun fiha 10 mg/ml ta' temsirolimus) mill-kunjett; i.e., 2.5 ml għal doża ta' temsirolimus ta' 25 mg.
- Injetta l-volum li jkun iġbed malajr go 250 ml ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni biex ikun żgurat taħlit adegwat.

It-taħlita għandha tithallat billi l-borża jew il-flixxkun jinqalbu ta' taħt fuq, u jiġi evitat ċaqliq eċċessiv, għax dan jista' jikkawża li tiffurma r-ragħwa.

Is-soluzzjoni finali dilwita fil-borża jew fil-flixxkun għandha tiġi eżaminata viżwalment għal fraq u tibdil fil-kulur qabel ma tingħata. It-taħlita ta' Torisel f' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, għandha tkun protetta minn dawl eċċessiv tal-kamra jew tax-xemx.

Għal limfoma taċ-ċelluli *mantle*, kunjetti multipli ser ikunu meħtieġa għal kull doża ta' iktar minn 25 mg.

Kif Jingħata

- L-għoti tas-soluzzjoni dilwita finali għandha titlesta fi żmien sitt sigħat mill-ħin li Torisel l-ewwel ikun żdied ma' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni.
- Torisel jingħata bħala infużjoni fuq perijodu ta' minn 30 sa 60-minuta darba fil-ġimgħa. L-użu ta' pompa ta' l-infużjoni hu l-metodu ppreferut ta' l-għoti biex tiżgura l-forniment preċiż tal-prodott mediċinali.
- Għandu jintuża materjal adattat tal-għoti biex jiġi evitat telf eċċessiv tal-prodott mediċinali u biex titnaqqas ir-rata ta' estrazzjoni ta' DEHP. Il-materjal ta' l-għoti għandu jikkonsisti minn non-DEHP, non-PVC tubing b' filtru adattat. Filtru *in-line* tal-polyethersulfone b' daqs tal-pori ta' mhux aktar minn 5 mikrons hu rakkomandat għall-għoti biex tiġi evitata l-possibbiltà li partikuli ta' iktar minn 5 microns jiġu infużi. Jekk is-sett li jkun disponibbli għall-għoti ma jkunx fih filtru *in-line* inkorporat, għandu jitwaħħal filtru fit-tarf tas-sett (i.e., *end-filter*) qabel ma t-taħlita tilhaq il-vina tal-pazjent. *End-filters* differenti jistgħu jiġu rakkomandati biex jintużaw, li jvarjaw fid-daqs tal-pori tal-filtru minn 0.2 microns sa 5 microns. L-użu kemm ta' *in-line* kief ukoll ta' *end-filter* mhuwiex rakkomandat.
- Meta dilwit, Torisel ikun fih polysorbate 80, u għalhekk għandu jintuża materjal tal-amministrazzjoni xieraq. Din l-inkompatibilità għandha tiġi kkunsidrata waqt il-preparazzjoni u l-għoti ta' Torisel. Huwa importanti li r-rakkomandazzjonijiet f' sezzjonijiet 4.2 u 6.6 fil-SmPC ikunu segwiti mill-qrib.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.