

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Torisel 30 mg koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 30 mg temsirolima (*temsirolimus*).

Pēc koncentrāta pirmās atšķaidīšanas ar 1,8 ml šķīdinātāja temsirolima koncentrācija šķīdumā ir 10 mg/ml (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Etilspirts

- Viens flakons koncentrāta satur 474 mg bezūdens etilspirta, kas ir līdzvērtīgi 394,6 mg/ml (39,46% w/v).
- 1,8 ml pievienotā šķīdinātāja satur 358 mg bezūdens etilspirta, kas ir līdzvērtīgi 199,1 mg/ml (19,91% w/v).

Propilēnglikols

- Viens flakons koncentrāta satur 604 mg propilēnglikola, kas ir līdzvērtīgi 503,3 mg/ml (50,33% w/v).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Koncentrāts ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltenas krāsas šķīdums bez redzamām daļiņām.

Šķīdinātājs ir dzidrs vai mazliet duļķains, gaiši dzeltenas līdz dzeltenas krāsas šķīdums bez redzamām daļiņām.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Nieru šūnu karcinoma

Torisel indicēts pirmās kārtas terapijai pieaugušiem pacientiem ar progresējošu nieru šūnu karcinomu (*RCC - renal cell carcinoma*), kuriem ir vismaz trīs no sešiem prognostiskiem riska faktoriem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Mantijas šūnu limfoma

Torisel indicēts pieaugušo pacientu ar recidivējošu un/vai refraktāru mantijas šūnu limfomu (*MCL – mantle cell lymphoma*) ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Šīs zāles drīkst lietot tikai tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā.

Devas

Pacientiēm apmēram 30 minūtes pirms katras temsirolima devas ievadīšanas intravenozi jāievada no 25 mg līdz 50 mg difenhidramīna (vai līdzīga antihistamīna līdzekļa) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšana ar Torisel jāturpina tikmēr, kamēr no tās vairs nav klīniski novērojama uzlabojuma vai kamēr neiestājas nepieņemama toksicitāte.

Nieru šūnu karcinoma

Ieteicamā temsirolima deva progresējošas RCC ārstēšanai ir 25 mg, kas ievadīti intravenozas infūzijas veidā 30 līdz 60 minūšu laikā vienu reizi nedēļā.

Ja ir aizdomas par blakusparādībām, var būt nepieciešama īslaicīga temsirolima devas samazināšana vai lietošanas pārtraukšana. Ja terapijas atlikšana iespējamās blakusparādības kontrolēt neļauj, temsirolima devu var samazināt pakāpeniski ik pa 5 mg/nedēļā.

Mantijas šūnu limfoma

MCL gadījumā ieteicamā temsirolima deva ir 175 mg, ko ievada intravenozi 30 līdz 60 minūšu laikā vienu reizi nedēļā 3 nedēļas, bet pēc tam vienu reizi nedēļā 30 līdz 60 minūšu laikā ievada 75 mg. Ja terapiju sāka ar 175 mg, pacientiem ļoti bieži attīstījās nevēlamas blakusparādības, un lielākajai daļai no viņiem deva bija jāsamazina vai jāatliek tās ievadīšana. Tas, kā 175 mg sākuma deva ietekmē efektivitāti, šobrīd nav zināms.

Ja ir aizdomas par blakusparādībām, var būt nepieciešama īslaicīga temsirolima lietošanas pārtraukšana un/vai devas samazināšana, saskaņā ar vadlīnijām turpmāk iekļautajās tabulās. Ja terapijas atlikšana un/vai optimāla terapeitiskā deva iespējamās blakusparādības kontrolēt neļauj, temsirolima deva ir jāsamazina saskaņā ar zemāk norādīto devas samazināšanas tabulu.

Devas samazināšanas līmeņi

Devas samazināšanas līmenis	Sākuma deva 175 mg	Turpmāk ievadāmā deva ^a 75 mg
-1	75 mg	50 mg
-2	50 mg	25 mg

^a MCL klīniskajā pētījumā pacienta devu drīkstēja samazināt vienu vai divas reizes.

Temsirolima devas mainīšana atkarībā no iknedēļas absolūtā neitrofilo leukocītu (ANS) un trombocītu skaita

ANS	Trombocīti	Temsirolima deva
≥1,0 x 10 ⁹ /l	≥50 x 10 ⁹ /l	100 % plānotās devas
<1,0 x 10 ⁹ /l	<50 x 10 ⁹ /l	Ierobežota ^a

^a Pēc tam, kad ANS būs atkal sasniedzis ≥1,0 x 10⁹/l (1000 šūnas/mm³), bet trombocīti ≥50 x 10⁹/l (50000 šūnas/mm³), deva jāsamazina līdz nākamajam līmenim augstāk norādītajā tabulā. Ja pacientam, lietojot jauno samazināto devu, rādītāji ir sliktāki par ANS >1,0 x 10⁹/l un trombocīti >50 x 10⁹/l, pēc formelementu skaita atjaunošanās ir jāievada nākamais zemākais līmenis. Saīsinājums ANS = Absolūtais neitrofilo leukocītu skaits.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem īpaša devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiēm ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama. Pacientiēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem temsirolims jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Lietojot temsirolimu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar progresējošu *RCC* un viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama. Pacientiem ar *RCC* un smagiem aknu darbības traucējumiem, kuriem sākotnējais trombocītu skaits ir $\geq 100 \times 10^9/l$, ieteicamā deva ir 10 mg intravenozi vienu reizi nedēļā, ievadot infūzijas veidā 30 līdz 60 minūšu laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar *MCL* un viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama. Temsirolimu nedrīkst lietot pacientiem ar *MCL* un vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Temsirolims nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā *RCC* un *MCL* indikācijas gadījumā.

Pediatriskā populācijā temsirolimu nedrīkst lietot neiroblastomas, rabdomiosarkomas vai augstas pakāpes gliomas ārstēšanai, jo šobrīd nav pieejami dati par efektivitāti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Torisel paredzēts tikai intravenozai lietošanai. Atšķaidītais šķīdums jāievada intravenozas infūzijas veidā.

Koncentrāta flakona saturs vispirms ir jāatšķaida ar 1,8 ml šķīdinātāja, kas iekļauts iepakojumā, lai temsirolima koncentrācija iegūtajā šķīdumā būtu 10 mg/ml. Nepieciešamais temsirolima –šķīdinātāja maisījuma daudzums (10 mg/ml) jāpaņem un tad to strauji jāinjicē 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumā injekcijām.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu un sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret temsirolimu, tā metabolītiem (tajā skaitā sirolimu), polisorbātu 80 vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Temsirolima lietošana pacientiem ar *MCL* un vidējiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Blakusparādību sastopamība un smagums ir atkarīgi no devas. Pacienti, kuri vienu reizi nedēļā saņem sākuma devu 175 mg *MCL* ārstēšanai, rūpīgi jānovēro, lai varētu lemt par devas samazināšanu vai terapijas atlikšanu.

Pediatriskā populācija

Temsirolima lietošana pediatriskiem pacientiem nav ieteicama (skatīt 4.2., 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz *RCC* III fāzes pētījuma rezultātiem, gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadiem), var būt biežāk noteiktas blakusparādības, piemēram, tūska, caureja un pneimonija. Pamatojoties uz *MCL* III fāzes pētījuma rezultātiem, gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadiem) var būt biežāk noteiktas blakusparādības, tajā skaitā izsvīdums pleirā, nemiers, depresija, bezmiegs, aizdusa, leukopēnija, limfopēnija, mialģija, artralģija, garšas zudums, reibonis, augšējo elpceļu infekcija, mukozīts un rinīts.

Nieru darbības traucējumi/nieru mazspēja

Tā kā temsirolima eliminācija caur nierēm ir nenožīmīga, netika veikti pētījumi pacientiem ar dažādas smaguma pakāpes nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem veic hemodialīzi, temsirolims nav pētīts.

Pacientiem, kuri lieto temsirolimu progresējošas *RCC* ārstēšanai un/vai kuriem jau ir nieru darbības traucējumi, tika novērota nieru mazspēja (tajā skaitā ar letālu iznākumu) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Ārstējot pacientus ar aknu darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība.

Temsirolims galvenokārt noārdās aknās. I fāzes atklātā, devas palielināšanas pētījumā, kurā piedalījās 110 pacienti ar progresējošu ļaundabīgu audzēju un normālu aknu darbību vai tās traucējumiem, pacientiem ar paaugstinātu aspartātaaminotransferāzes līmeni (ASAT) vai bilirubīna līmeni bija paaugstināta temsirolima vai tā metabolīta sirolima koncentrācija asinīs. Pirms temsirolima lietošanas uzsākšanas un periodiski lietošanas laikā ieteicams novērtēt ASAT un bilirubīna līmeni asinīs. Palielināts letālu gadījumu skaits tika novērots pacientiem ar vidējiem un smagiem aknu darbības traucējumiem. Letāli gadījumi ietvēra ar slimības progresēšanu saistītus gadījumus, taču cēloņsakarību nevar izslēgt.

Pamatojoties uz I fāzes pētījumu, temsirolima devas pielāgošana nav ieteicama *RCC* (progresējoša nieru šūnu karcinoma) pacientiem ar sākotnējo trombocītu skaitu $\geq 100 \times 10^9/l$ un viegliem vai vidējiem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna līmenis līdz trim reizēm pārsniedz normas augšējo robežu [NAR] ar normālu ASAT aktivitāti vai A vai B klase saskaņā ar *Child-Pugh*). Pacientiem ar *RCC* un smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna līmenis vairāk nekā trīs reizes pārsniedz NAR ar normālu ASAT aktivitāti vai C klase saskaņā ar *Child-Pugh*), kuriem sākotnējais trombocītu skaits ir $\geq 100 \times 10^9/l$, ieteicamā deva ir 10 mg intravenozi vienu reizi nedēļā, ievadot infūzijas veidā 30 līdz 60 minūšu laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Intracerebrāla asiņošana

Pacientiem ar centrālās nervu sistēmas (CNS) audzējiem (primāriem CNS audzējiem vai metastāzēm) un/vai kuri saņem antikoagulantu terapiju, temsirolima terapijas laikā var būt paaugstināts intracerebrālas asiņošanas risks (tajā skaitā ar letālu iznākumu).

Trombocitopēnija, neitropēnija un anēmija

MCL klīniskajā pētījumā novēroja 3. un 4. pakāpes trombocitopēniju un/vai neitropēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Temsirolima lietotājiem, kuriem attīstās trombocitopēnija, paaugstinās asiņošanas, tajā skaitā deguna asiņošanas risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Temsirolima lietotājiem, kuriem samazinās neitrofīlo leukocītu skaits, var attīstīties febrila neitropēnija. *RCC* un *MCL* gadījumā ir ziņots par anēmijas gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms temsirolima terapijas uzsākšanas un regulāri pēc tam ir ieteicams kontrolēt pilnu asinsainu.

Infekcijas

Pacientiem var būt nomākta imunitāte, tādēļ tie rūpīgi jānovēro, vai neattīstās infekcijas, tajā skaitā oportūnistiskas infekcijas. Pacientiem, kuri katru nedēļu saņēma 175 mg *MCL* ārstēšanai, infekciju (tajā skaitā 3. un 4. pakāpes infekciju) skaits būtiski palielinājās salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma mazākas devas vai tradicionālo ķīmijterapiju. Pacientiem, kuri saņēmuši temsirolimu, no kuriem daudzi bija saņēmuši arī kortikosteroīdus vai citus imūnsupresīvus līdzekļus, ir ziņots par *Pneumocystis jiroveci* izraisītas pneimonijas (PJP) gadījumiem, daži ar letālu iznākumu. Pacientiem, kuriem vienlaicīgi jālieto kortikosteroīdi vai citi imūnsupresīvi līdzekļi, jāapsver PJP profilakse.

Katarakta

Dažiem pacientiem, kuri lietoja temsirolimu vienlaicīgi ar alfa-interferonu (IFN- α), tika novērota katarakta.

Paaugstinātas jutības reakcijas/infūzijas komplikācijas

Temsirolims var izraisīt paaugstinātas jutības reakcijas un infūzijas komplikācijas (tajās skaitā arī dzīvībai bīstamas un atsevišķos gadījumos letālas reakcijas), kas izpaužas, piemēram, ar pietvīkumu, sāpēm krūtīs, apgrūtinātu elpošanu, pazeminātu asinsspiedienu, elpošanas apstāšanos, samaņas zudumu, paaugstinātu jutību un anafilaksi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs reakcijas var sākties ļoti agri pirmās infūzijas laikā, taču ir iespējamās arī turpmākajās infūzijās. Pacienti jānovēro jau no infūzijas sākuma, un ir jābūt pieejamai atbilstošai atbalsta terapijai. Ja pacientam ir smaga infūzijas komplikācija, temsirolima infūzija ir jāpārtrauc un jānozīmē atbilstoša terapija. Pirms turpināt temsirolima ievadīšanu pacientiem ar smagām vai dzīvībai bīstamām reakcijām, ir jāizvērtē ieguvums un risks.

Ja pacientam, neraugoties uz premedikāciju, temsirolima infūzijas laikā rodas paaugstinātas jutības reakcija, infūzija jāpārtrauc, un viņš jānovēro vismaz 30 – 60 minūtes (atkarībā no reakcijas smaguma). Pēc ārsta ieskata ārstēšanu var atsākt, ja aptuveni 30 minūtes pirms temsirolima infūzijas atsākšanas pacientam ievada H_1 receptoru antagonistu (piemēram, difenhidramīnu vai līdzīgu antihistamīna līdzekli) un H_2 receptoru antagonistu (20 mg famotidīna intravenozi vai 50 mg ranitidīna intravenozi). Var apsvērt kortikosteroīdu ievadīšanu, taču kortikosteroīdu efektivitāte šajā gadījumā nav noteikta. Infūziju var atsākt lēnākā tempā (līdz 60 minūtēm), un tā ir jāpabeidz sešās stundās no brīža, kad temsirolims tika pievienots 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumam injekcijām.

Tā kā pirms intravenozas temsirolima ievadīšanas ieteicams ievadīt H_1 antihistamīna līdzekli, pacientiem, kuriem ir zināma paaugstināta jutība pret antihistamīniem vai kuri nedrīkst lietot antihistamīnus citu medicīnisku iemeslu dēļ, temsirolims jālieto piesardzīgi.

Paaugstinātas jutības reakcijas, tajā skaitā anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas, angioedēma, eksfoliatīvs dermatīts un paaugstinātas jutības izraisīts vaskulīts, tiek saistīti ar sirolima iekšķīgu lietošanu.

Hiperglikēmija/glikozes nepanesība/cukura diabēts

Pacienti jābrīdina, ka temsirolima lietošana var paaugstināt glikozes līmeni asinīs gan diabēta pacientiem, gan tiem pacientiem, kuri neslimo ar diabētu. *RCC* klīniskajā pētījumā, III fāzes *RCC* klīniskajā pētījumā, ziņots, ka hiperglikēmija kā blakusparādība attīstījās 26 % pacientu. *MCL* klīniskajā pētījumā, III fāzes *MCL* klīniskajā pētījumā, ziņots, ka hiperglikēmija kā blakusparādība attīstījās 11 % pacientu. Tādēļ var būt nepieciešams sākt insulīna un/vai hipoglikēmiska līdzekļa lietošanu, vai, ja tādi tiek lietoti, palielināt to devu. Pacienti jāiesaka pievērst uzmanību un ziņot par pārmērīgām slāpēm vai palielinātu izdalītā urīna apjomu un urinācijas biežumu.

Intersticiālā plaušu slimība

Pacientiem, kuri reizi nedēļā intravenozi saņēma temsirolimu, ir novēroti nespecifiska intersticiāla pneimonīta gadījumi, tajā skaitā ziņojumi par letāliem gadījumiem. Dažiem pacientiem bija asimptomātisks pneimonīts, vai arī tas izpaudās ar minimāliem simptomiem, un šajos gadījumos diagnozi noteica ar datortomogrāfisku vai rentgenoloģisku krūškurvja izmeklēšanu. Citiem bija tādi simptomi kā aizdusa, klepus un drudzis. Dažiem pacientiem temsirolima lietošana bija jāpārtrauc vai jāordinē kortikosteroīdu un/vai antibiotiku terapija, bet citi turpināja terapiju bez papildu iejaukšanās. Pacienti pirms temsirolima terapijas uzsākšanas ieteicams radiogrāfiski novērtēt plaušu sākotnējo stāvokli, veicot krūškurvja datortomogrāfisko izmeklēšanu vai rentgenoloģisku krūškurvja izmeklēšanu. Jāapsver periodiskas novērošanas pārbaudes. Pacientus ieteicams rūpīgi novērot, lai savlaicīgi konstatētu klīniskos elpceļu slimību simptomus. Pacienti jāiesaka nekavējoties informēt

medikū par jebkādu ar elpceļiem saistītu simptomu pasliktināšanos. Ja attīstās klīniski nozīmīgi elpceļu slimību simptomi, temsirolima terapija var būt jāpārtrauc, līdz pacients atveseļojas un uzlabojas ar pneimonītu saistītās radiogrāfiskās atrades. Diferenciāldiagnozē jāņem vērā oportūnistisku infekciju, piemēram, *Pneumocystis jiroveci* izraisītas pneimonijas (PJP), iespējamība. Jāapsver simptomiem atbilstošu empīrisku ārstēšanu ar kortikosteroīdiem un/vai antibiotikām. Attiecībā uz pacientiem, kuriem jālieto kortikosteroīdi, jāapsver PJP profilakse, pamatojoties uz pašreizējo standarta aprūpi.

Hiperlipidēmija

Temsirolima lietošana bija saistīta ar triglicerīdu un holesterīna līmeņa paaugstināšanos serumā. *RCC* 1. klīniskajā pētījumā ziņots, ka hiperlipidēmija kā blakusparādība attīstījās 27 % pacientu. *MCL* klīniskajā pētījumā hiperlipidēmija kā blakusparādība attīstījās 9,3 % pacientu. Tādēļ var būt nepieciešams sākt lietot lipīdu līmeni pazeminošus līdzekļus vai, ja tādi jau tiek lietoti, palielināt to devu. Pirms temsirolima lietošanas un lietošanas laikā jāpārbauda holesterīna un triglicerīdu līmenis serumā. Zināmā temsirolima lietošanas saistība ar hiperlipidēmiju var veicināt miokarda infarkta attīstību.

Brūču dzīšanas komplikācijas

Temsirolima lietošana ir saistīta ar traucētu brūču dzīšanu; tādēļ jāievēro piesardzība, lietojot temsirolimu pirms un pēc ķirurģiskas iejaukšanās.

Ļaundabīgi audzēji

Imūnās sistēmas nomākums var izraisīt limfomas un citu ļaundabīgu audzēju, īpaši ādas audzēju, attīstību. Pacientiem ar paaugstinātu ādas vēža risku, kā ierasts, ir jāierobežo saules gaismas un UV staru iedarbība, valkājot aizsargājošu apģērbu un lietojot saules aizsargkrēmu ar augstu aizsardzības faktoru.

Temsirolima lietošana vienlaicīgi ar sunitinību

Temsirolima un sunitinība kombinācija izraisīja devas ierobežojošu toksicitāti. Devas ierobežojošas toksicitātes (3./4. pakāpes eritematozi makulopapulozi izsitumi, podagra/celulīts, kam ir nepieciešama ārstēšana stacionārā) novēroja 2 no 3 pacientiem, kuri tika ārstēti I fāzes pētījuma pirmajā grupā, saņemot intravenozi 15 mg temsirolima nedēļā un 25 mg sunitinība dienā iekšķīgi (no 1. līdz 28. dienai, kam sekoja 2 nedēļu ilgs pārtraukums) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoriem un/vai kalcija kanālu blokatoriem

Lietoja temsirolimu vienlaicīgi ar AKE inhibitoriem (piemēram, ramiprilu) un/vai kalcija kanālu blokatoriem (piemēram, amlodipīnu), jāievēro piesardzība. Pacientiem, kuri lieto temsirolimu vienlaicīgi ar AKE inhibitoru un/vai kalcija kanālu blokatoru, ir iespējams paaugstināts angioedēmas risks (tajā skaitā vēlīnas reakcijas, kas attīstījās divus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas) (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Līdzekļi, kas inducē CYP3A metabolismu

Tādi līdzekļi kā karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, rifampicīns un asinszāle ir spēcīgi CYP3A4/5 inducētāji, un var pavājināt zāļu aktīvo vielu, temsirolima un tā metabolīta – sirolima kopējo iedarbību. Tādēļ pacientiem ar *RCC* nebūtu vēlams nepārtraukta lietošana ilgāk par 5-7 dienām ar zālēm, kuras spēj inducēt CYP3A4/5. Pacientiem ar *MCL* vienlaicīga lietošana ar CYP3A4/5 inducētājiem nav vēlams, jo viņi saņem lielāku temsirolima devu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Līdzekļi, kas inhibē CYP3A metabolismu

Tādi līdzekļi kā proteāžu inhibitori (nelfinavīrs, ritonavīrs), pretsēnīšu līdzekļi (piemēram, itrakonazols, ketokonazols, vorikonazols) un nefazodons ir spēcīgi CYP3A4 inhibitori, un tie var paaugstināt zāļu aktīvo vielu, temsirolima un tā metabolīta – sirolima koncentrāciju asinīs. Tādēļ nebūtu vēlams lietošana vienlaicīgi ar līdzekļiem, kuri spēj spēcīgi inhibēt CYP3A4. Vienlaicīgu ārstēšanu ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, aprepitantu, eritromicīnu, flukonazolu, verapamilu, greipfrūtu sulu) ir jānozīmē piesardzīgi, ja pacients saņem 25 mg, un tā nav vēlams pacientiem, kuru saņemtās temsirolima devas pārsniedz 25 mg (skatīt 4.5. apakšpunktu). Jāapsver alternatīva ārstēšana ar līdzekļiem, kas neinhibē CYP3A4 (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vielas, kas ietekmē P-glikoproteīnu

Vienlaicīga *mTOR* inhibitoru lietošana ar P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoriem var paaugstināt *mTOR* inhibitoru līmeni asinīs. Lietojot temsirolimu vienlaicīgi ar zālēm, kas inhibē P-glikoproteīnu, jāievēro piesardzība. Rūpīgi jānovēro pacienta klīniskais stāvoklis. Var būt nepieciešama temsirolima devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vakcinācijas

Imūnsupresanti var ietekmēt atbildes reakciju uz vakcināciju. Temsirolima lietošanas laikā vakcinācija var būt mazāk iedarbīga. Lietojot temsirolimu, nav vēlams vakcinēties ar dzīvām vakcīnām. Dzīvu vakcīnu piemēri: masalu, cūciņu, masaliņu, poliomielīta, *Bacillus Calmette-Guérin* - BCG, A hepatīta, vējbaku un TY21a vēdertīfa vakcīnas.

Informācija par palīgvielām

Etilspirts

Pēc koncentrāta pirmās atšķaidīšanas ar 1,8 ml šķīdinātāja, kas iekļauts iepakojumā, koncentrāta – šķīdinātāja maisījums satur 35 tilp. % etilspirta (alkohola), tas ir, līdz 0,693 g uz vienu temsirolima 25 mg devu, kas ir līdzvērtīgi 18 ml alus vai 7 ml vīna. Pacienti, kuriem ievadīta lielāka – 175 mg temsirolima deva uzsākot mantijas šūnu limfomas ārstēšanu, var saņemt līdz 4,85 g etilspirta (līdzvērtīgi 122 ml alus vai 49 ml vīna).

Piemērs etilspirta iedarbībai atbilstoši maksimālajai vienreizējai dienas devai (skatīt 4.2. apakšpunktu) ir šādi:

- Lielākas – 175 mg temsirolima devas ievadīšana, uzsākot mantijas šūnu limfomas ārstēšanu pieaugušajam ar ķermeņa masu 70 kg izraisīs līdz 69,32 mg/kg etilspirta iedarbību, kas var izraisīt alkohola koncentrācijas asinīs pieaugumu par aptuveni 11,5 mg/100 ml.

Salīdzinājumam, pieaugušajam, kurš izdzer glāzi vīna vai 500 ml alus, alkohola koncentrācija asinīs būs apmēram 50 mg/100 ml.

Etilspirta daudzums zālēs visticamāk neizraisīs ietekmi uz pieaugušajiem un pusaudžiem, un ietekme uz bērniem visticamāk nebūs ievērojama. Tas var ietekmēt jaundzimušos un mazus bērnus, piemēram, izraisot miegainību.

Etilspirta daudzums šajās zālēs ir rūpīgi jāizvērtē turpmāk minētajām pacientu grupām, kurām var būt lielāks etilspirta izraisītu nevēlamo blakusparādību risks:

- grūtnieces vai sievietes, kuras baro ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu);
- pacienti, kuriem ir atkarība no alkohola.

Jāpievērš uzmanība grūtniecēm vai ar krūti barojošām sievietēm, bērniem, kā arī paaugstināta riska grupām: pacientiem ar aknu slimību vai epilepsiju. Etilspirta daudzums zālēs var ietekmēt citu zāļu iedarbību.

Vienlaicīgi ievadīšana ar zālēm, kas satur, piemēram, propilēnglikolu vai etilspirtu, var radīt etilspirta uzkrāšanos un izraisīt nevēlamas blakusparādības, īpaši maziem bērniem ar zemu vai nenobriedušu metabolisko spēju.

Etilspirta daudzums zālēs var pasliktināt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.7. apakšpunktu).

Propilēnglikols

Torisel satur propilēnglikolu (skatīt 2. punktu). Piemērs propilēnglikola iedarbībai atbilstoši maksimālajai vienreizējai dienas devai (skatīt 4.2. apakšpunktu) ir šāds: lielākas – 175 mg temsirolima devas ievadīšana, uzsākot mantijas šūnu limfomas ārstēšanu pieaugušajam ar ķermeņa masu 70 kg, radīs propilēnglikola iedarbību 50,33 mg/kg/dienā.

Pacienti ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem, kuri saņem propilēnglikolu ≥ 50 mg/kg/dienā, ir nepieciešama medicīniska uzraudzība, tajā skaitā osmolārās un/vai anjonu starpības noteikšanu. Ziņots par dažādām ar propilēnglikolu saistītām nevēlamām blakusparādībām, piemēram, nieru disfunkcija (akūta tubulāra nekroze), akūta nieru mazspēja un aknu disfunkcija.

Ilgstoša propilēnglikolu saturošu zāļu lietošana, kā arī vienlaicīga lietošana ar citu etilspirta dehidrogenāzes substrātu (piemēram, etilspirtu) var palielināt propilēnglikola uzkrāšanās un toksicitātes risku, it īpaši pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem.

Propilēnglikola devas ≥ 1 mg/kg/dienā var izraisīt nopietnas blakusparādības jaundzimušajiem, savukārt devas ≥ 50 mg/kg/dienā var izraisīt blakusparādības bērniem, kuri jaunāki par 5 gadiem, un to drīkst lietot, tikai izvērtējot katru gadījumu individuāli.

Propilēnglikola devu ≥ 50 mg/kg/dienā sievietēm, kuras baro ar krūti, drīkst lietot, tikai izvērtējot katru gadījumu individuāli (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Temsirolima vienlaicīga lietošana ar sunitību

Temsirolima un sunitiniba kombinācija izraisīja devu ierobežojošu toksicitāti. Devu ierobežojošās toksicitātes (3./4. pakāpes eritematozi makulopapulāri izsitumi, podagra/ celulīts, kad bija nepieciešama hospitalizācija) novēroja 2 no 3 pacientiem, kuri tika ārstēti I fāzes pētījuma pirmajā grupā, saņemot intravenozi 15 mg temsirolima nedēļā un 25 mg sunitiniba dienā iekšķīgi (no 1. līdz 28. dienai, kam sekoja 2 nedēļu ilgs pārtraukums) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoriem un/vai kalcija kanālu blokatoriem

Pacienti, kuri saņēma temsirolimu vai citus mTOR inhibitorus kombinācijā ar AKE inhibitoru (piemēram, ramiprilu) un/vai kalcija kanālu blokatoru (piemēram, amlodipīnu), novēroja palielinātu angioedēmas sastopamību (tajā skaitā vēlīnas reakcijas, kas attīstījās divus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas) (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Līdzekļi, kas inducē CYP3A metabolismu

Vienlaicīga intravenoza temsirolima un rifampicīna – spēcīga CYP3A4/5 inducētāja, lietošana ievērojami neietekmēja temsirolima maksimālo koncentrāciju (C_{max}) un laukumu zem koncentrācijas/laika līknes (AUC), bet samazināja sirolima C_{max} par 65 % un AUC – par 56 % salīdzinājumā ar koncentrāciju, kāda ir, lietojot vienu pašu temsirolimu. Tādēļ nebūtu vēlama lietošana

vienlaicīgi ar zālēm, kuras spēj inducēt CYP3A4/5 [piem., karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, rifampicīns un asinszāle] (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Līdzekļi, kas inhibē CYP3A metabolismu

Vienlaicīga temsirolima 5 mg devas lietošana kopā ar ketokonazolu – spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, ievērojami neietekmēja temsirolima $C_{\max}$ vai AUC; bet sirolima AUC palielinājās 3,1 reizi un AUC_{sum} (temsirolims + sirolims) palielinājās 2,3 reizes salīdzinājumā ar koncentrāciju, kāda ir, lietojot vienu pašu temsirolimu. Ietekme uz nesaistīta sirolima koncentrāciju netika noteikta, bet ir paredzams, ka ietekme uz koncentrāciju pilnasinīs ir lielāka, jo saistīta ar piesātinošu saistīšanos pie eritrocītiem. Ietekme var būt lielāka arī, ja lieto 25 mg devu. Tādēļ vielas, kas ir spēcīgi CYP3A4 aktivitātes inhibitori (piemēram, nelfinavīrs, ritonavīrs, itraconazols, ketokonazols, vorikonazols, nefazodons), paaugstina sirolima koncentrāciju asinīs. Šo līdzekļu vienlaicīga lietošana ar temsirolimu nav vēlama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana kopā ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, diltiazēmu, verapamilu, klaritromicīnu, eritromicīnu, aprepitantu, amiodaronu) ir jānozīmē piesardzīgi, ja pacients saņem 25 mg, un tā nav vēlama pacientiem, kuriem ievadītās temsirolima devas pārsniedz 25 mg.

Kanabidiols (P-gp inhibitors)

Ir ziņots par citu *mTOR* inhibitoru līmeņa paaugstināšanos asinīs vienlaicīgas kanabidiola lietošanas laikā. Kanabidiola lietošana vienlaicīgi ar citu perorāli lietotu *mTOR* inhibitoru veselu brīvprātīgo pētījumā izraisīja *mTOR* inhibitora iedarbības palielināšanos par aptuveni 2,5 reizēm gan attiecībā uz $C_{\max}$, gan AUC, jo kanabidiols inhibē zarnu P-gp efluksu. *In vitro* pētījumos pierādīja, ka temsirolims darbojas kā P-gp substrāts. Kanabidiols vienlaicīgi ar temsirolimu jālieto piesardzīgi, rūpīgi jānovēro blakusparādības un pēc vajadzības jāpielāgo temsirolima deva (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar zālēm, kuru metabolismā piedalās CYP2D6 vai CYP3A4/5

Vienlaicīgi lietojot temsirolima 25 mg devu, CYP2D6 substrāta dezipramīna koncentrācija 23 veseliem cilvēkiem netika ietekmēta. 36 pacientiem ar MCL, tajā skaitā 4 vājiem metabolizētājiem, tika pētīta CYP2D6 inhibīcijas ietekme pēc vienas 175 mg un 75 mg temsirolima devas ievadīšanas. Populācijas farmakokinētikas analīze, pamatojoties uz nelielu datu paraugkopu, nelielināja par klīniski nozīmīgu mijiedarbības ietekmi uz CYP2D6 substrāta dezipramīna AUC un $C_{\max}$. Nav paredzama būtiska ietekme, ja temsirolims tiek lietots vienlaicīgi ar zālēm, kuras metabolizē CYP2D6.

Temsirolima 175 mg un 75 mg devu ietekme uz CYP3A4/5 substrātiem nav pētīta. Tomēr pētījumi *in vitro* ar cilvēka aknu mikrosomām, kam sekoja fizioloģiski pamatoti farmakokinētikas aprēķini, liecināja, ka koncentrācija asinīs, kas tiek sasniegta pēc temsirolima 175 mg devas, visticamāk izraisa attiecīgu CYP3A4/5 inhibīciju (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ, vienlaicīgi lietojot temsirolima 175 mg devu un zāles, kuras galvenokārt metabolizē CYP3A4/5 vai CYP2D6 un kurām ir šaurs terapeitiskais indekss, ieteicams ievērot piesardzību.

Mijiedarbība ar zālēm, kas ir P-glikoproteīna substrāti

Temsirolims *in vitro* pētījumā inhibēja tādu P-glikoproteīna (P-gp) substrātu transportu, kuru IC_{50} vērtība bija 2 μM . P-gp inhibēšanas ietekme nav pētīta *in vivo* klīniskā zāļu mijiedarbības pētījumā, lai gan pēdējie provizorisksie dati no I fāzes kombinētā lenalidomīda (25 mg deva) un temsirolima (20 mg deva) pētījuma, šķiet, apstiprina *in vitro* rezultātus un liecina par paaugstinātu nevēlamo blakusparādību risku. Tādēļ, lietojot temsirolimu vienlaicīgi ar zālēm, kas ir P-gp substrāti (piemēram, digoksīns, vinkristīns, kolhicīns, dabigatrans, lenalidomīds un paklitaksels), rūpīgi jākontrolē, vai nerodas vienlaicīgi lietoto zāļu izraisītas blakusparādības.

Amfifilas zāles

Temsirolima lietošana saistīta ar fosfolipidozi žurkām. Fosfolipidozi nenovēroja pelēm un pērtiķiem, kurus ārstēja ar temsirolimu, kā arī pacientiem, kurus ārstēja ar temsirolimu. Lai gan fosfolipidoze netiek norādīta kā iespējamais risks pacientiem, kuri lieto temsirolimu, taču iespējams, ka temsirolima lietošana kombinācijā ar citām amfifiliskām zālēm, piemēram, amiodaronu vai statīniem, var paaugstināt amfifiliskas pulmonālas toksicitātes risku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Tā kā risks, ko rada iespējama iedarbība uz embriju grūtniecības agrīnajā posmā, nav zināms, sievietēm reproduktīvā vecumā Torisel lietošanas laikā jāiesaka izvairīties no grūtniecības iestāšanās.

Vīriešiem, kuriem ir partneres reproduktīvā vecumā, Torisel lietošanas laikā jālieto medicīniski atzīta kontracepcijas metode (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par temsirolima lietošanu grūtniecības laikā nav pietiekami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti. Reproductīvo spēju pētījumos ar dzīvniekiem temsirolims izraisīja embrija/augļa toksicitāti, kas izpaudās kā mirstība un samazināts augļa svars (ar saistītu kaulu osifikācijas aizkavēšanos) žurkām un trušiem. Teratogēnu ietekmi (omfalocēle) novēroja trušiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Torisel nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien sagaidāmais ieguvums mātei neatsver potenciālo risku auglim. Šo zāļu etilspirta saturs ir jāņem vērā grūtniecēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Torisel satur propilēnglikolu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Propilēnglikols neizraisa reproduktīvo vai attīstības toksicitāti dzīvniekiem vai cilvēkiem, tomēr tas var nokļūt auglī. Propilēnglikola ≥ 50 mg/kg/dienā nozīmēšanu grūtniecēm drīkst veikt, tikai izvērtējot katru gadījumu individuāli.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai temsirolims izdalās mātes pienā. Temsirolima izdalīšanās pienā dzīvniekiem nav pētīta. Tomēr sirolims, kas ir galvenais temsirolima metabolīts, izdalās laktējošu žurku pienā. Tā kā ar krūti barotam bērnam temsirolims var izraisīt nevēlamas blakusparādības, bērna barošana ar krūti terapijas laikā ir jāpārtrauc.

Šo zāļu etilspirta daudzums ir jāņem vērā sievietēm, kuras baro ar krūti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Torisel satur propilēnglikolu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Propilēnglikols neizraisa reproduktīvo vai attīstības toksicitāti dzīvniekiem vai cilvēkiem, tomēr tas ir atrodams pienā un tas var perorāli uzsūkties ar krūti barotam zīdainim. Propilēnglikola ≥ 50 mg/kg/dienā nozīmēšanu ar krūti barojošām sievietēm drīkst veikt, tikai izvērtējot katru gadījumu individuāli.

Fertilitāte

Žurku tēviņiem ziņots par fertilitātes samazināšanos un daļēji atgriezenisku spermatozoīdu skaita samazināšanos (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pamatojoties uz pieejamajiem pierādījumiem, temsirolims neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Pacientiem, kuri saņem lielāko temsirolima devu, tas ir, 175 mg intravenozi mantijas šūnu limfomas ārstēšanai, etilspirta klātbūtne šajās zālēs var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visnopietnākās reakcijas, kas novērotas klīniskajos pētījumos, lietojot temsirolimu, ir paaugstinātas jutības reakcijas/infūzijas komplikācijas (tajā skaitā dzīvībai bīstamas un atsevišķos gadījumos letālas reakcijas), hiperglikēmija/glikozes nepanesamība, infekcijas, intersticiālā plaušu slimība (pneimīts), hiperlipidēmija, intrakraniāla asiņošana, nieru mazspēja, zarnu perforācija, brūču dzīšanas komplikācijas, trombocitopēnija, neitropēnija (tajā skaitā febrila neitropēnija), plaušu embolija.

Vismaz 20 % pacientu, kuri piedalījās *RCC* un *MCL* reģistrācijas pētījumos, tika novērotas nevēlamās blakusparādības (visu smaguma pakāpju), tajā skaitā anēmija, slikta dūša, izsitumi (tajā skaitā niezoši izsitumi, makulopapulozi izsitumi, strutaini izsitumi), samazināta ēstgriba, tūska, astēnija, nogurums, trombocitopēnija, caureja, drudzis, deguna asiņošana, gļotādu iekaisums, stomatīts, vemšana, hiperglikēmija, hiperholesterinēmija, disgeizija, nieze, klepus, infekcija, pneimonija, aizdusa.

Dažiem pacientiem, kuri lietoja temsirolimu vienlaicīgi ar IFN- α , tika novērota katarakta.

Pamatojoties uz III fāzes pētījumu rezultātiem, gados vecākiem pacientiem var būt lielāka iespējamība, ka radīsies noteiktas nevēlamās blakusparādības, tajā skaitā sejas tūska, pneimonija, izsvīdums pleiras dobumā, trauksme, depresija, bezmiegs, aizdusa, leukopēnija, limfopēnija, mialģija, artralģija, garšas zudums, reibonis, augšējo elpceļu infekcija, gļotādas iekaisums un rinīts.

Nopietnas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas temsirolima pētījumos progresējošas *RCC* gadījumā, bet nav novērotas temsirolima pētījumos *MCL* gadījumā, ir šādas: anafilakse, traucēta brūču dzīšana, nieru mazspēja ar letālu iznākumu un plaušu embolija.

Nopietnas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas temsirolima pētījumos *MCL* gadījumā, bet nav novērotas temsirolima pētījumos progresējošas *RCC* gadījumā, ir šādas: trombocitopēnija un neitropēnija (tajā skaitā febrila neitropēnija).

Papildu informāciju par nopietnām nevēlamām blakusparādībām un atbilstošu rīcību attiecīgo reakciju gadījumā skatīt 4.4. apakšpunktā.

Lietojot temsirolimu 175 mg/nedēļā *MCL* gadījumā, nevēlamo blakusparādību, piemēram, 3. vai 4. pakāpes infekciju vai trombocitopēniju, sastopamība ir augstāka nekā novērots, lietojot 75 mg temsirolima nedēļā vai standarta ķīmijterapiju.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Turpmāk (1. tabulā) atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai, biežumam un smaguma pakāpei (NCI-CTCAE) uzskaitītās nevēlamās blakusparādības, par kurām tika ziņots *RCC* un *MCL* pacientiem III fāzes pētījumos. Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības RCC (3066K1-304 pētījums) un MCL (3066K1-305 pētījums) klīniskajos pētījumos

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības	Visas pakāpes n (%)	3. un 4. pakāpes n (%)
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	bakteriālas un vīrusu infekcijas (tajā skaitā infekcija, vīrusu infekcija, celulīts, <i>herpes zoster</i> , mutes herpes, gripa, <i>herpes simplex</i> , acu <i>herpes zoster</i> , herpes vīrusa infekcija, bakteriāla infekcija, bronhīts*, abscess, brūču infekcija, pēcoperācijas brūču infekcijas)	91 (28,3)	18 (5,6)
		pneimonijs ^a (tajā skaitā intersticiāla pneimonijs)	35 (10,9)	16 (5,0)
	Bieži	sepsis* (tajā skaitā septisks šoks)	5 (1,6)	5 (1,6)
		kandidoze (tajā skaitā mutes un anālās atveres kandidoze) un sēnīšu infekcija/ ādas sēnīšu infekcijas	16 (5,0)	0 (0,0)
		urīnceļu infekcijas (tajā skaitā cistīts)	29 (9,0)	6 (1,9)
		augšējo elpceļu infekcijas	26 (8,1)	0 (0,0)
		faringīts	6 (1,9)	0 (0,0)
		sinusīts	10 (3,1)	0 (0,0)
		rinīts	7 (2,2)	0 (0,0)
		folikulīts	4 (1,2)	0 (0,0)
	Retāk	laringīts	1 (0,3)	0 (0,0)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	neitropēnija	46 (14,3)	30 (9,3)
		trombocitopēnija**	97 (30,2)	56 (17,4)
		anēmija	132 (41,1)	48 (15)
	Bieži	leikopēnija**	29 (9,0)	10 (3,1)
		limfopēnija	25 (7,8)	16 (5,0)
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži	paaugstinātas jutības reakcijas/paaugstināta jutība pret zālēm	24 (7,5)	1 (0,3)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	hiperglikēmija	63 (19,6)	31 (9,7)
		hiperholesterinēmija	60 (18,7)	1 (0,3)
		hipertrigliceridēmija	56 (17,4)	8 (2,5)
		samazināta ēstgriba	107 (33,3)	9 (2,8)
		hipokaliēmija	44 (13,7)	13 (4,0)
	Bieži	cukura diabēts	10 (3,1)	2 (0,6)
		dehidratācija	17 (5,3)	8 (2,5)
		hipokalciēmija	21 (6,5)	5 (1,6)
		hipofosfatēmija	26 (8,1)	14 (4,4)
Psihiskie traucējumi	Ļoti bieži	bezmiegs	45 (14,0)	1 (0,3)
	Bieži	depresija	16 (5,0)	0 (0,0)
		trauksme	28 (8,7)	0 (0,0)
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	disgeizija	55 (17,1)	0 (0,0)
		galvassāpes	55 (17,1)	2 (0,6)
	Bieži	reibonis	30 (9,3)	1 (0,3)
		parestēzija	21 (6,5)	1 (0,3)
		miegainība	8 (2,5)	1 (0,3)
		ageizija	6 (1,9)	0 (0,0)

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības	Visas pakāpes n (%)	3. un 4. pakāpes n (%)
	Retāk	intrakraniāla hemorāģija	1 (0,3)	1 (0,3)
Acu bojājumi	Bieži	konjunktivīts (tajā skaitā konjunktivīts un asaru aparāta bojājums)	16 (5,0)	1 (0,3)
	Retāk	hemorāģija acī	3 (0,9)	0 (0,0)
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	izsvīdums perikardā	3 (0,9)	1 (0,3)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	venozā trombembolija (tajā skaitā dziļo vēnu tromboze, venoza tromboze)	7 (2,2)	4 (1,2)
		tromboflebīts	4 (1,2)	0 (0,0)
		hipertensija	20 (6,2)	3 (0,9)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	aizdusa ^a	79 (24,6)	27 (8,4)
		deguna asiņošana**	69 (21,5)	1 (0,3)
		klepus	93 (29,0)	3 (0,9)
	Bieži	intersticiāla plaušu slimība ^{a,****}	16 (5,0)	6 (1,9)
		izsvīdums pleiras dobumā ^{a,b}	19 (5,9)	9 (2,8)
	Retāk	plaušu embolija ^a	2 (0,6)	1 (0,3)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	slikta dūša	109 (34,0)	5 (1,6)
		caureja	109 (34,0)	16 (5,0)
		stomatīts	67 (20,9)	3 (0,9)
		vemšana	57 (17,8)	4 (1,2)
		aizcietējums	56 (17,4)	0 (0,0)
		sāpes vēderā	56 (17,4)	10 (3,1)
	Bieži	asiņošana no kuņģa-zarnu trakta (tajā skaitā anāla, rektāla, hemoroidāla, lūpu un mutes asiņošana, smaganu asiņošana)	16 (5,0)	4 (1,2)
		gastrīts**	7 (2,1)	2 (0,6)
		disfāģija	13 (4,0)	0 (0,0)
		vēdera apjoma palielināšanās	14 (4,4)	1 (0,3)
		aftozs stomatīts	15 (4,7)	1 (0,3)
		sāpes mutē	9 (2,8)	1 (0,3)
		gingivīts	6 (1,9)	0 (0,0)
	Retāk	zarnu ^a /divpadsmitpirkstu zarnas perforācija	2 (0,6)	1 (0,3)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	izsitumi (tajā skaitā izsitumi, niezoši izsitumi, makulopapulozi izsitumi, izsitumi, ģeneralizēti izsitumi, makulozi izsitumi, papulozi izsitumi)	138 (43,0)	16 (5,0)
		nieze (tajā skaitā ģeneralizēta nieze)	69 (21,5)	4 (1,2)
		sausā āda	32 (10,0)	1 (0,3)
	Bieži	dermatīts	6 (1,9)	0 (0,0)
		eksfoliatīvi izsitumi	5 (1,6)	0 (0,0)
		akne	15 (4,7)	0 (0,0)
		nagu bojājumi	26 (8,1)	0 (0,0)
		ekhimozes***	5 (1,6)	0 (0,0)
		petēhijas***	4 (1,2)	0 (0,0)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	artralģija	50 (15,6)	2 (0,6)
		sāpes mugurā	53 (16,5)	8 (2,5)
	Bieži	mialģija	19 (5,9)	0 (0,0)

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības	Visas pakāpes n (%)	3. un 4. pakāpes n (%)
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	nieru mazspēja ^a	5 (1,6)	0 (0,0)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	nogurums	133 (41,4)	31 (9,7)
		tūska (tajā skaitā ģeneralizēta tūska, sejas tūska, perifēra tūska, sēklinieku tūska, ģenitāliju tūska)	122 (38,0)	11 (3,4)
		astēnija ^a	67 (20,9)	16 (5,0)
		gļotādu iekaisums	66 (20,6)	7 (2,2)
		drudzis	91 (28,3)	5 (1,6)
		sāpes	36 (11,2)	7 (2,2)
		drebuļi	32 (10,0)	1 (0,3)
		sāpes krūtīs	32 (10,0)	1 (0,3)
	Retāk	traucēta brūču dzīšana	2 (0,6)	0 (0,0)
Izmeklējumi	Ļoti bieži	paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	35 (10,9)	4 (1,2)
	Bieži	paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis	27 (8,4)	5 (1,6)
	Bieži	paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis	17 (5,3)	2 (0,6)

a: viens nāves gadījums.

b: MCL pētījumā mazo devu (175/25 mg) grupā bija viens letāls gadījums ar pleiras izsvīdumu.

* Vairums NCI-CTC 3. un augstākas pakāpes reakciju, kuras novēroja temsirolima klīniskajos pētījumos MCL gadījumā.

** Vairums NCI-CTC visu pakāpju reakcijas, kuras novēroja temsirolima klīniskajos pētījumos MCL gadījumā.

*** Visas NCI-CTC 1. un 2. pakāpes reakcijas, kuras novēroja temsirolima klīniskajos pētījumos MCL gadījumā.

**** Intersticiāla plaušu slimība ir definēta kā savstarpēji saistītu ieteicamo terminu kombinācija: intersticiāla plaušu slimība (n = 6), pneimonīts^a (n = 7); alveolīts (n = 1), alerģisks alveolīts (n = 1), plaušu fibroze (n = 1) un eozinofilā pneimonija (n = 0).

Zemāk (2. tabulā) norādītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pēcreģistrācijas uzraudzības laikā.

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pēcreģistrācijas uzraudzības laikā

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Reti	<i>Pneumocystis jiroveci</i> izraisīta pneimonija
Imūnās sistēmas traucējumi	Nav zināmi	Angioedēmai raksturīgas reakcijas
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nav zināmi	Stīvensa – Džonsona sindroms
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Nav zināmi	Rabdomiolīze

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pēcreģistrācijas uzraudzības pieredze

Dažiem pacientiem, kuri vienlaicīgi saņēma temsirolimu un AKE inhibitorus, ir ziņots par angioedēmai raksturīgām reakcijām.

Ziņots par PJP gadījumiem – dažreiz ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

I/II fāzes pētījumā 71 pacients (59 pacienti vecumā no 1 līdz 17 gadiem un 12 pacienti vecumā no 18 līdz 21 gadam) saņēma temsirolimu devās no 10 mg/m² līdz 150 mg/m² (skatīt 5.1. apakšpunktu). Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņoja procentuāli lielākā pacientu daļa, bija hematoloģiskas (anēmija, leukopēnija, neitropēnija un trombocitopēnija), metaboliskas (hiperholesterinēmija, hiperlipidēmija, hiperglikēmija, paaugstināts seruma aspartātaaminotransferāzes (ASAT) un seruma alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmenis plazmā) un gremošanas trakta (mukozīts, stomatīts, slikta dūša un vemšana).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#).

4.9. Pārdozēšana

Temsirolīma pārdozēšanas gadījumā nav pieejama specifiska ārstēšana. Lai gan temsirolīms pacientiem ar nieru vēzi ir atkārtoti ievadīts intravenozi līdz pat 220 mg/m² devās, *MCL* gadījumā divas vienam pacientam ievadītas temsirolīma devas 330 mg nedēļā izraisīja 3. pakāpes asiņošanu no taisnās zarnas un 2. pakāpes caureju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01E G01

Darbības mehānisms

Temsirolīms ir selektīvs mTOR (rapamicīna mērķmolekula zīdītājiem – *mammalian target of rapamycin*) inhibitors. Temsirolīms saistās ar intracelulāro proteīnu (FKBP-12), bet proteīna/temsirolīma komplekss saistās ar mTOR, kas kontrolē šūnu dalīšanos un inhibē tās aktivitāti. *In vitro* augstas temsirolīma koncentrācijas (10–20 μM) spēj saistīties ar mTOR un inhibēt to bez FKBP-12 klātbūtnes. Šūnu augšana tika inhibēta divās fāzēs. Augstas koncentrācijas izraisīja pilnīgu šūnu augšanas inhibēšanu *in vitro*, savukārt FKBP-12/temsirolīma komplekss viens pats šūnu proliferāciju samazināja par aptuveni 50 %. mTOR aktivitātes inhibīcija apstrādātās audzēja šūnās izraisa G1 augšanas aizkavēšanos nanomolekulārās koncentrācijās un augšanas apturēšanu mikromolekulārās koncentrācijās, ko izraisa šūnu dzīves cikla regulējošo proteīnu, piemēram, D-tipa ciklīnu, c-myc un ornitīna dekarboksilāzes, translācijas selektīva pārtraukšana. Kad mTOR aktivitāte tiek inhibēta, tā spēja fosforilēt un līdz ar to kontrolēt proteīnu translācijas faktorus (4E-BP1 un S6K, abi atrodas P13 kināzes/AKT metabolisma ceļā aiz mTOR), kas regulē šūnu dalīšanos, tiek bloķēta.

Papildus šūnu dzīves cikla regulēšanas proteīnu kontrolei mTOR var regulēt hipoksiju inducējošo faktoru – HIF-1 un HIF-2 alfa, translāciju. Šie transkripcijas faktori regulē audzēju šūnu spēju pielāgoties hipoksijai mikrovidē un producēt angiogēnā faktora asinsvadu endotēlija augšanas faktoru (VEGF). Tādēļ temsirolima pretaudzēju darbība daļēji skaidrojama ar tā spēju nomākt HIF un VEGF līmeni audzējā vai audzēja mikrovidē, samazinot asinsvadu attīstību.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Nieru šūnu karcinoma

Temsirolima drošums un efektivitāte, ārstējot progresējošu RCC tika pētīti divos turpmāk minētajos randomizētos klīniskajos pētījumos.

RCC 1. klīniskais pētījums

RCC 1. klīniskais pētījums bija trešās fāzes, daudzcentru, 3 grupu, randomizēts, atklāts pētījums, kurā tika iesaistīti iepriekš neārstēti pacienti ar progresējošu RCC un trim vai vairāk no sešiem iepriekš izvēlētiem slimības norises riska faktoriem (randomizēti izvēlēti pacienti, kuriem pagājis mazāk par 1 gadu kopš pirmo reizi diagnosticēta RCC, *Karnovska (Karnofsky)* vispārējā stāvokļa novērtējums ir 60 vai 70, hemoglobīna līmenis ir zemāks par normas apakšējo robežu, koriģētais kalcija daudzums ir lielāks par 10 mg/dl, laktāta dehidrogenāze > 1,5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, vairāk par 1 metastāzes lokalizāciju). Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (*OS – overall survival*). Pētījuma sekundārie mērķa kritēriji ietvēra dzīvildzi bez slimības progresēšanas (*PFS – Progression-free survival*), objektīvās atbildes reakcijas rādītāju (*ORR – Objective Response Rate*), klīniskā ieguvuma rādītāju, laiku līdz ārstēšanas neveiksmei (*TTF – Time to Treatment failure*) un kvalitātes koriģētu dzīvildzi. Pacienti 3 ģeogrāfiskos reģionos tika sadalīti pēc stāvokļa pirms nefrektomijas un randomizēti iedalīti grupās (1:1:1), lai saņemtu tikai IFN- α (n=207), tikai temsirolimu (25 mg nedēļā; n=209) vai IFN- α un temsirolima kombināciju (n=210).

RCC 1. klīniskajā pētījumā temsirolima 25 mg devas lietošana bija saistīta ar statistiski ticamu pārkumu pār IFN- α , vērtējot primāro mērķa kritēriju *OS*, otrajā iepriekš noteiktajā starpposmu analīzē (n=446 gadījumi, p=0,0078). Temsirolima grupā *OS* mediāna bija par 49 % lielāka nekā IFN- α grupā. Temsirolima lietošana bija arī saistīta ar statistiski ticamu pārkumu pār IFN- α sekundārajos mērķa kritērijos *PFS*, *TTF* un klīniskā ieguvuma rādītājā.

Temsirolima 15 mg un IFN- α kombinācija nedeva nozīmīgu kopējās dzīvildzes palielināšanos, salīdzinot ar grupu, kas lietoja IFN- α vienu pašu, ne starpposmu analīzē (mediāna 8,4 mēneši, salīdzinot ar 7,3 mēnešiem, riska attiecība = 0,96, p = 0,6965), ne arī beigu analīzē (mediāna 8,4 mēneši, salīdzinot ar 7,3 mēnešiem, riska attiecība = 0,93, p = 0,4902). Ārstēšana ar temsirolima un IFN- α kombināciju deva statistiski nozīmīgu atsevišķu 3.-4. pakāpes blakusparādību (ķermeņa masas zudums, anēmija, neitropēnija, trombocitopēnija un gļotādu iekaisums) sastopamības palielināšanos salīdzinājumā ar blakusparādībām, kādas tika novērotas grupās, kas lietoja tikai IFN- α vai tikai temsirolimu.

Temsirolima RCC 1. klīniskā pētījuma efektivitātes rezultātu kopsavilkums

Kritērijs	Temsirolims n = 209	IFN- α n = 207	P-vērtība ^a	Riska attiecība (95 % TI) ^b
Iepriekš noteiktā starpposmu analīze				
Kopējās dzīvildzes mediāna, mēneši (95 % TI)	10,9 (8,6; 12,7)	7,3 (6,1; 8,8)	0,0078	0,73 (0,58; 0,92)
Galīgā analīze				
Kopējās dzīvildzes mediāna, mēneši (95 % TI)	10,9 (8,6; 12,7)	7,3 (6,1; 8,8)	0,0252	0,78 (0,63; 0,97)
Neatkarīgi novērtētās dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna, mēneši (95 % TI)	5,6 (3,9; 7,2)	3,2 (2,2; 4,0)	0,0042	0,74 (0,60; 0,91)
Pētnieka novērtētās dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna, mēneši (95 % TI)	3,8 (3,6; 5,2)	1,9 (1,9; 2,2)	0,0028	0,74 (0,60; 0,90)
Neatkarīgi novērtētais vispārējais atbildes reakcijas rādītājs % (95 % TI)	9,1 (5,2; 13,0)	5,3 (2,3; 8,4)	0,1361 ^c	NA

TI = ticamības intervāls; NA = nav piemērojams.

a. Pamatojas uz logaritmisko rangu testu, iedalot pacientus pēc iepriekšējas nefrektomijas un pēc reģiona.

b. Pamatojas uz Cox proporcionālā riska modeli, iedalot pēc iepriekšējas nefrektomijas un pēc reģiona (95 % TI ir tikai aprakstošs).

c. Pamatojas uz *Cochran-Mantel-Haenszel* testu, iedalot pēc iepriekšējas nefrektomijas un pēc reģiona.

RCC 1. klīniskajā pētījumā 1,31 % ar temsirolimu ārstēto pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki.

Pacientiem, kuri bija jaunāki par 65 gadiem, vispārējās dzīvildzes mediāna bija 12 mēneši (95 % TI 9,9; 14,2) ar riska attiecību 0,67 (95 % TI 0,52; 0,87) salīdzinājumā ar grupu, kas lietoja IFN- α .

Pacientiem, kuri bija 65 gadus veci vai vecāki, vispārējās dzīvildzes mediāna bija 8,6 mēneši (95 % TI 6,4; 11,5) ar riska attiecību 1,15 (95 % TI 0,78; 1,68) salīdzinājumā ar grupu, kas lietoja IFN- α .

RCC 2. klīniskais pētījums

RCC 2. klīniskais pētījums bija randomizēts, dubultmaskēts, daudzcentru, ambulatoro pacientu pētījums, kurā vērtēja temsirolima trīs devu efektivitāti, drošumu un farmakokinētiku, lietojot iepriekš ārstētiem pacientiem ar progresējošu RCC. Efektivitātes primārais mērķa kritērijs bija ORR, kā arī tika novērtēta OS. Simtu vienpadsmit (111) pacienti randomizēti attiecībā 1:1:1 saņēma intravenozi 25 mg, 75 mg vai 250 mg temsirolima nedēļā. Pacientu grupā (n = 36), kas lietoja 25 mg, visiem attīstījās metastāzes; 4 (11 %) pirms tam nebija ķīmijterapija vai imūnterapija; 17 (47 %) pirms tam bija viens ārstēšanas kurss, bet 15 (42 %) pirms tam bija 2 vai vairāk RCC ārstēšanas kursi. Divdesmit septiņiem (27, 75%) tika veikta nefrektomija. Divdesmit četriem (24,67 %) vispārējā stāvokļa (PS – *Performance status*) novērtējums pēc Austrumu Onkoloģijas sadarbības grupas (ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*) skalas bija 1, bet 12 (33 %) ECOG PS = 0.

Pacientiem, kuri nedēļā lietoja 25 mg temsirolima, *OS* bija 13,8 mēneši (95 % TI: 9,0; 18,7 mēneši); *ORR* bija 5,6 % (95 % TI: 0,7; 18,7 %).

Mantijas šūnu limfoma

Intravenozi ievadīta temsirolima efektivitāte un drošums, ārstējot recidivējušu un/vai refraktāru *MCL*, tika pētīts turpmāk minētajā III fāzes klīniskajā pētījumā.

MCL klīniskais pētījums

MCL klīniskais pētījums ir kontrolēts, randomizēts, atklāts, daudzcentru, ambulatoro pacientu pētījums, kurā tika salīdzinātas 2 dažādas temsirolima lietošanas shēmas ar pētnieka izvēlētu terapiju, ārstējot pacientus ar recidivējušu un/vai refraktāru *MCL*. Pētījumam piemērotas bija personas ar *MCL* (kas tika apstiprināta histoloģiski, pārbaudot imūnfenotipu un veicot ciklīna D1 analīzi), kuras iepriekš bija saņēmušas 2-7 terapijas kursus, kuros ietilpa antraciklīni un alkilējošie līdzekļi, kā arī rituksimabs (un iespējams hematopoētisko cilmes šūnu transplantāciju) un kuru slimība bija recidivējuša un/vai refraktāra. Pētāmās personas tika randomizēti iedalītas attiecībā 1:1:1 trīs grupās, lai intravenozi saņemtu vai nu temsirolimu 175 mg (vienu reizi nedēļā trīs nedēļas pēc kārtas) un pēc tam 75 mg katru nedēļu ($n = 54$), temsirolimu 175 mg intravenozi (vienu reizi nedēļā trīs nedēļas pēc kārtas) un pēc tam 25 mg katru nedēļu ($n = 54$), vai arī pētnieka izvēlētu monoterapiju (kā norādīts protokolā; $n = 54$). Pētnieka izvēlētās terapijas bija gemcitabīns (intravenozi: 22 [41,5 %]), fludarabīns (intravenozi: 12 [22,6 %] vai iekšķīgi: 2 [3,8 %]), hlorambucils (iekšķīgi: 3 [5,7 %]), kladribīns (intravenozi: 3 [5,7 %]), etopozīds (intravenozi: 3 [5,7 %]), ciklofosfamīds (iekšķīgi: 2 [3,8 %]), talidomīds (iekšķīgi: 2 [3,8 %]), vinblastīns (intravenozi: 2 [3,8 %]), alemtuzumabs (intravenozi: 1 [1,9 %]) un lenalidomīds (iekšķīgi: 1 [1,9 %]). Šī pētījuma primārais mērķa kritērijs bija *PFS*, ko novērtēja neatkarīgs radiologs un onkologs. Efektivitātes sekundārie mērķa kritēriji bija *OS* un *ORR*.

MCL klīniskā pētījuma rezultāti ir apkopoti tabulā zemāk. Temsirolima 175/75 (temsirolims 175 mg nedēļā 3 nedēļas, pēc tam 75 mg nedēļā) lietotājiem ar recidivējušu un/vai refraktāru *MCL* *PFS* uzlabojās, salīdzinot ar pētnieka izvēli, kas bija statistiski nozīmīgi (riska attiecība = 0,44; p -vērtība = 0,0009). *PFS* mediāna temsirolima 175/75 mg grupā (4,8 mēneši) pagarinājās par 2,9 mēnešiem, salīdzinot ar pētnieka izvēles grupu (1,9 mēneši). *OS* bija līdzīga.

Temsirolims, salīdzinot ar pētnieka izvēli, tāpat uzrādīja statistiski nozīmīgu pārākumu attiecībā uz sekundāro mērķa kritēriju –*ORR*. *PFS* un *ORR*, izmantojot starptautiskā semināra kritērijus, novērtēja neatkarīgi radiologi, kas nebija informēti par slimnieku stāvokli.

Kopsavilkums par efektivitāti temsirolima *MCL* klīniskajā pētījumā

Kritērijs	Temsirolims 175/75 mg n = 54	Pētnieka izvēle (pētn. izvēle) n = 54	P-vērtība	Riska attiecība (97,5 % TI) ^a
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna ^b mēneši (97,5 % TI)	4,8 (3,1; 8,1)	1,9 (1,6; 2,5)	0,0009 ^c	0,44 (0,25; 0,78)
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs ^b % (95 % TI)	22,2 (11,1; 33,3)	1,9 (0,0; 5,4)	0,0019 ^d	NA
Kopējā dzīvildze ^b mēneši (95 % TI)	12,8 (8,6; 22,3)	10,3 (5,8; 15,8)	0,2970 ^c	0,78 (0,49; 1,24)
Viena gada dzīvildze (97,5 % TI)	0,47 (0,31; 0,61)	0,46 (0,30; 0,60)		

^a salīdzinot ar pētnieka izvēli, pamatojoties uz *Cox* proporcionāla riska modeli.

^b Slimības novērtējums pamatojas uz neatkarīgu radiologu radiogrāfisku pārskatu, kā arī neatkarīgu onkologu veikto klīnisko datu analīzi.

^c Salīdzinot ar pētnieka izvēli, pamatojoties uz logaritmisko rangu testu.

^d Salīdzinot ar pētnieka izvēli vienu pašu, pamatojoties uz *Fisher exact* testu.

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; NA = nav piemērojams.

175 mg temsirolima (vienu reizi nedēļā trīs nedēļas pēc kārtas), kam sekoja 25 mg nedēļā, salīdzinot ar pētnieka izvēli, būtiski nepagarināja dzīvildzi bez slimības progresēšanas (*PFS*) [mediāna 3,4, salīdzinot ar 1,9 mēnešiem, riska attiecība = 0,65, TI = 0,39; 1,10, *p* = 0,0618].

MCL klīniskajā pētījumā netika konstatētas zāļu efektivitātes atšķirības atkarībā no pacientu vecuma, dzimuma, rases, ģeogrāfiskā reģiona un slimības raksturojuma.

Pediatriskā populācija

I/II fāzes drošuma pētījumos un paplašinātos efektivitātes pētījumos 71 pacients (59 pacienti vecumā no 1 līdz 17 gadiem un 12 pacienti vecumā no 18 līdz 21 gadam) saņēma temsirolimu 60 minūšu ilgas intravenozas infūzijas veidā vienu reizi nedēļā 3 nedēļu ciklos. 1. daļā 14 pacienti vecumā no 1 līdz 17 gadiem ar progresējošu recidivējošu/refraktāru norobežotu audzēju saņēma temsirolimu devās no 10 mg/m² līdz 150 mg/m². 2. daļā 45 pacienti vecumā no 1 līdz 17 gadiem ar recidivējošu/atkārtotu rabdomiosarkomu, neuroblastomu vai augstas pakāpes gliomu saņēma temsirolimu 75 mg/m² nedēļā. Nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas kā pieaugušajiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Temsirolims nebija efektīvs pediatriskiem pacientiem ar neuroblastomu, rabdomiosarkomu un augstas pakāpes gliomu (*n* = 52). Pētāmām personām ar neuroblastomu objektīvās atbildes reakcijas rādītājs bija 5,3 % (95 % TI: 0,1 %, 26,0 %). Pēc 12 nedēļu ilgas terapijas pētāmām personām ar rabdomiosarkomu vai augstas pakāpes gliomu atbildes reakciju nekonstatēja. Neviena no trim kohortām neatbilda progresēšanas līdz 2. posmam kritērijiem atbilstoši Simon 2. posma pētījuma plānojumam.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Torisel pētījumu rezultātus *MCL* visās pediatriskās populācijas apakšgrupās (skatīt 4.2. apakšpunktu par lietošanu pediatriskā populācijā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas intravenozas 25 mg temsirolima devas pacientiem ar audzēju vidējā C_{max} pilnasinīs bija 585 ng/ml (mainības koeficients CV=14 %), bet vidējā AUC asinīs bija 1627 ng•h/ml (CV = 26 %). Pacientiem, kas trīs nedēļas saņēma 175 mg nedēļā, bet turpmāk – 75 mg nedēļā, noteiktā C_{max} pilnasinīs infūzijas beigās bija 2457 ng/ml 1. nedēļā un 2574 ng/ml – 3. nedēļā.

Izkliede

Temsirolims uzrāda polieksponenciālu koncentrācijas pazemināšanos pilnasinīs, un izkliede ir atkarīga no atvieglotas saistīšanās ar asins šūnu FKBP-12. Saistīšanās vidējā $\pm$ standarta novirze (SD) disociācijas konstante (K_d) bija $5,1 \pm 3,0$ ng/ml, norādot koncentrāciju, kurā 50% asins šūnu saistīšanās vietas bija aizņemtas. Temsirolima izkliede ir atkarīga no devas, ar 1,4 mg (no 0,47 līdz 2,5 mg) vidējo (10., 90. procentīles) maksimālo specifisko saistīšanos pie asins šūnām. Pacientiem ar audzēju pēc vienreizējas 25 mg temsirolima devas intravenozas ievadīšanas līdzsvara koncentrācijas vidējais izkļedes tilpums pilnasinīs bija 172 litri.

Biotransformācija

Pēc intravenozas lietošanas cilvēkiem kā galveno metabolītu, kas ir tikpat spēcīgs kā temsirolims, konstatēja sirolimu. Temsirolima metabolisma pētījumos *in vitro* tika konstatēti sirolims, seko-temsirolims un seko-sirolims; papildu metabolisma ceļi bija hidroksilēšana, reducēšana un demetilēšana. Pacientiem ar audzēju pēc vienreizējas 25 mg intravenozas devas lietošanas sirolima AUC bija 2,7 reizes lielāks nekā temsirolima AUC, jo sirolimam ir būtiski ilgāks eliminācijas pusperiods.

Eliminācija

Pēc vienreizējas temsirolima 25 mg intravenozas devas lietošanas temsirolima vidējais $\pm$ SD sistēmiskais klīrenss no pilnasinīm bija $11,4 \pm 2,4$ l/h. Temsirolima un sirolima vidējais eliminācijas pusperiods bija attiecīgi 17,7 stundas un 73,3 stundas. Pēc [14 C] temsirolima lietošanas, 78 % lietotās devas tika izvadīti galvenokārt ar fekālijām, 4,6% aktīvās vielas un metabolītu tika izvadīti caur nierēm. Sulfātu vai glikuronīdu konjugāti cilvēka feču paraugos netika atrasti, kas norāda uz to, ka sulfurēšana un glikuronidācija nav galvenie temsirolima izvadīšanas ceļi. Tādēļ nav paredzams, ka šo metabolisma ceļu inhibitori ietekmēs temsirolima elimināciju.

Modeļa prognozētās plazmas klīrensa vērtības pēc 175 mg ievadīšanas trīs nedēļas, un turpmākas 75 mg ievadīšanas trīs nedēļas, norāda, ka temsirolima un sirolima metabolīta zemākās koncentrācijas bija attiecīgi aptuveni 1,2 ng/ml un 10,7 ng/ml.

Pierādīts, ka *in vitro* temsirolims un sirolims ir P-gp substrāts.

Farmakokinētiskā(-s)/farmakodinamiskā(-s) attiecība(-s)

CYP izoformu inhibīcija

Cilvēka aknu mikrosomu pētījumos *in vitro* temsirolims inhibēja CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C9 un CYP2C8 katalītisko iedarbību ar K_i (enzīmu izvadīšanas ātruma nomākšanas konstante) vērtībām attiecīgi 3,1; 1,5; 14 un 27 μ M.

Temsirolima CYP2B6 un CYP2E1 inhibīcijas IC_{50} vērtības bija attiecīgi 48 un 100 μ M. Pamatojoties uz temsirolima pilnasinīs vidējo C_{max} koncentrāciju 2,6 μ M MCL pacientiem, kuri saņem 175 mg devu, ir, pacientiem, kurus ārstē ar temsirolima 175 mg devu, ir iespējama mijiedarbība ar tādām vienlaicīgi lietotām zālēm, kas ir CYP3A4/5 substrāti (skatīt 4.5. apakšpunktu). Fizioloģiski pamatotā farmakokinētikas modelēšana uzrādīja, ka pēc 4 nedēļu ārstēšanas ar temsirolimu, midazolāma AUC

var būt 3-4 reizes augstāks un C_{max} aptuveni 1,5 reizes augstāka, ja midazolāms lietots dažu stundu laikā pēc temsirolima infūzijas uzsākšanas. Tomēr maz ticams, ka temsirolima pilnasins koncentrācija pēc temsirolima intravenozas ievadīšanas inhibēs tādu vienlaicīgi lietoto zāļu metabolisma klīrensu, kas ir CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 vai CYP2E1 substrāti.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Ārstējot pacientus ar aknu darbības traucējumiem, temsirolims jālieto piesardzīgi.

Temsirolims izdalās galvenokārt caur aknām.

Temsirolima un sirolima farmakokinētika tika pētīta atklātā devas palielināšanas pētījumā, kurā piedalījās 110 pacienti ar progresējošu ļaundabīgu audzēju un normālu aknu darbību vai tās traucējumiem. Septiņiem pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (D grupa pēc ODWG – *organ dysfunction working group* – kritērijiem), kuri saņēma 10 mg temsirolima devu, temsirolima vidējais AUC bija ~1,7 reizes augstāks, salīdzinot ar 7 pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (B grupa pēc ODWG kritērijiem). Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem temsirolima devu ieteicams samazināt līdz 10 mg, lai nodrošinātu temsirolima kopā ar sirolimu iedarbību asinīs (vidējais AUC_{sum} aptuveni 6510 ng·h/ml; n=7), kas aptuveni atbilstu zāļu līmenim pēc 25 mg devas lietošanas (vidējais AUC_{sum} aptuveni 6580 ng·h/ml; n=6) pacientiem ar normālu aknu darbību (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem temsirolima un sirolima AUC_{sum} 8.dienā bija līdzīgs kā novērots pacientiem, kuriem nebija aknu darbības traucējumu un kuri saņēma 75 mg (vieglu traucējumu gadījumā vidējais AUC_{sum} : aptuveni 9770 ng·h/ml, n=13; vidēji smagu traucējumu gadījumā: aptuveni 12380 ng·h/ml, n=6; veselajiem aptuveni 10580 ng·h/ml, n=4).

Dzimums, ķermeņa masa, rase, vecums

Dzimums būtiski neietekmē temsirolima un sirolima farmakokinētiku. Netika novērotas iedarbības atšķirības starp datiem, kas iegūti no baltās rases, japāņu un melnādaino cilvēku populācijām.

Analizējot populācijas farmakokinētikas datus, palielināta ķermeņa masa (no 38,6 līdz 158,9 kg) bija saistīta ar divkārtīgu sirolima zemāko koncentrāciju asinīs.

Temsirolima un sirolima farmakokinētikas dati pieejami pacientiem līdz 79 gadu vecumam. Neuzrādās, ka vecums būtiski ietekmē temsirolima un sirolima farmakokinētiku.

Pediatriskā populācija

Pediatriskā populācijā temsirolima klīrenss bija zemāks un iedarbība (zemlīknes laukums-AUC) spēcīgāka nekā pieaugušajiem. Pretēji tam, sirolima iedarbība pediatriskā populācijā bija proporcionāli mazāka, tāpēc kopējā iedarbība (temsirolima un sirolima zemlīknes laukumu summa- AUC_{sum}) bija līdzīga kā pieaugušajiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Blakusparādības, kas nav novērotas klīniskajos pētījumos, bet ir novērotas pētījumos ar dzīvniekiem, izmantojot klīniskajā praksē lietotajām līdzīgas vai mazākas devas un ar iespējamu saistību ar klīnisko praksi bija šādas: aizkuņģa dziedzera saliņu šūnu vakuolizācija (žurkas), sēklinieku kanāliņu deģenerācija (peles, žurkas un pērtiķi), limfoīdā atrofija (peles, žurkas un pērtiķi), resnās/aklās zarnas dažādu šūnu iekaisums (pērtiķi) un plaušu fosfolipidoze (žurkas).

Pērtiķiem tika novērota caureja ar aklās zarnas vai resnās zarnas dažādu šūnu iekaisumu, kas tika saistīta ar iekaisuma reakciju, kam par iemeslu var būt normālās zarnu mikrofloras traucējumi.

Pelēm, žurkām un pērtiķiem tika novērotas vispārējas iekaisuma reakcijas, par ko liecina palielināts fibrinogēna un neitrofilo leukocītu daudzums un/vai izmaiņas serumā, lai gan dažos gadījumos šīs klīniski patoloģiskās izmaiņas bija attiecināmas uz ādas vai zarnu iekaisumu, kā norādīts iepriekš. Dažiem dzīvniekiem nenovēroja specifiskas klīniskas vai histoloģiskas izmaiņas, kas liecinātu par iekaisumu.

In vitro testu grupā (*Salmonella typhimurium* un *Escherichia coli* bakteriāla reversā mutācija, peļu limfomas šūnu turpvērstā mutācija un Ķīnas kāmjū olnīcu šūnu hromosomu aberācijas) un *in vivo* (peļu mikrokodoliņu) testos temsirolims nebija genotoksisks.

Temsirolima kancerogenitātes pētījumi netika veikti, bet sirolims – galvenais temsirolima metabolīts cilvēkiem, bija kancerogēns pelēm un žurkām. Veiktajos kancerogenitātes pētījumos ar pelēm un/vai žurkām tika ziņota šāda iedarbība: granulocitārā leikoze, limfoma, aknu šūnu adenoma un karcinoma, un sēklinieku adenoma.

Sēklinieku masas samazināšanās un/vai histoloģiski bojājumi (piemēram, kanāliņu atrofija un daudzkodolu šūnas kanāliņos) tika novēroti pelēm, žurkām un pērtiķiem. Žurkām līdztekus šīm pārmaiņām samazinājās palīgdzimumorgānu (sēklinieku piedēkļu, prostatas, sēklas pūslīšu) masa. Reproductīvās toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem tika ziņots par pavājinātu auglību un daļēji atgriezenisku spermatozoīdu skaita samazināšanos žurku tēviņiem. Dzīvniekiem iedarbība bija vājāka, nekā tika novērots cilvēkiem, kas saņēma klīniski nozīmīgas temsirolima devas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Koncentrāts

Bezūdens etilspirts

Racēmiskais alfa - tokoferols (E 307)

Propilēnglikols (E 1520)

Citronskābe (E 330)

Šķīdinātājs

Polisorbāts 80 (E 433)

Makrogols 400

Bezūdens etilspirts

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

Torisel 30 mg koncentrātu nedrīkst tieši pievienot infūziju šķīdumiem uz ūdens bāzes. Tieša Torisel 30 mg koncentrāta pievienošana ūdens šķīdumiem var izraisīt zāļu nogulšņu veidošanos.

Pirms pievienošanas infūziju šķīdumiem vienmēr atšķaidiet Torisel 30 mg koncentrātu ar iepakojumā iekļauto 1,8 ml šķīdinātāju. Koncentrāta–šķīdinātāja maisījumu drīkst pievienot vienīgi nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumam injekcijām.

Atšķaidīts Torisel satur polisorbātu 80, kurš ir zināms di-(2-etilheksil) ftalāta ekstrakcijas (DEHP) no polivinilhlorīda (PVH) paātrinātājs. Tas jāievēro, pagatavojot un lietojot Torisel. Svarīgi ievērot 4.2 un 6.6. apakšpunktā sniegtos ieteikumus.

Polisorbātu 80 saturošu līdzekļu lietošanai nedrīkst izmantot PVH maisus un medicīniskās ierīces, jo polisorbāts 80 veicina DEHP izdalīšanos no PVH.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

4 gadi.

Pēc Torisel 30 mg koncentrāta pirmās atšķaidīšanas ar 1,8 ml šķīdinātāja, kas iekļauts iepakojumā 24 stundas temperatūrā līdz 25°C, sargājot no gaismas.

Pēc koncentrāta-šķīdinātāja maisījuma tālākas atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām

6 stundas temperatūrā līdz 25°C, sargājot no gaismas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonus ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Koncentrāts

Caurspīdīgs stikla flakons (1. klase) ar butilkaučuka aizbāzni, ar alumīniju noslēgtu, noņemamu plastmasas vāciņu, kas satur 1,2 ml koncentrāta.

Šķīdinātājs

Caurspīdīgs stikla flakons (1. klase) ar butilkaučuka aizbāzni, ar alumīniju noslēgtu, noņemamu plastmasas vāciņu, kas satur 2,2 ml šķīdinātāja.

Iepakojuma lielums: 1 flakons ar koncentrātu un 1 flakons ar šķīdinātāju.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Rīkojoties ar maisījumiem un to pagatavošanas laikā, Torisel jāsargā no pārmērīga telpas apgaismojuma un saules gaismas.

Atšķaidīts Torisel satur polisorbātu 80, tādēļ ievadīšanai jāizmanto atbilstoši materiāli (skatīt 6.1. un 6.2. apakšpunktu).

Maisiem un traukiem, kas nonāk saskarē ar Torisel, jābūt no stikla, poliolefīna vai polietilēna.

Pirms lietošanas Torisel koncentrāts un šķīdinātājs jāpārbauda vizuāli, vai tajā nav redzamas daļiņas un krāsas izmaiņas.

Nelietot, ja tajā ir daļiņas vai krāsa ir mainījusies. Lietojiet jaunu flakonu.

Atšķaidīšana

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir jāatšķaida ar iepakojumā iekļauto šķīdinātāju pirms pievienošanas 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda injekciju šķīdumam.

Piezīme: *MCL* katrai devai, kas pārsniedz 25 mg, būs nepieciešami vairāki flakoni. Katra Torisel flakona saturs ir jāatšķaida saskaņā ar norādījumiem zemāk. Nepieciešamais koncentrāta-šķīduma

maisījuma daudzums no katra flakona ir jāievelk vienā šļircē un strauji jāievada 250 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Koncentrāta un šķīdinātāja maisījums vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav redzamas daļiņas un krāsas izmaiņas.

Nelietot, ja tajā ir daļiņas vai krāsa ir mainījusies.

Gatavojot šķīdumu aseptiskā režīmā saskaņā ar vietējiem noteikumiem, kas nosaka rīcību ar citotoksiskām/citostatiskām zālēm, ir jāveic šāds divu soļu process:

1. SOLIS: KONCENTRĀTA INFŪZIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI ATŠĶAIDĪŠANA AR IEPAKOJUMĀ IEKĻAUTO ŠĶĪDINĀTĀJU

- Ievelciet 1,8 ml iepakojumā iekļautā šķīdinātāja.
- 1,8 ml šķīdinātāja injicējiet Torisel 30 mg koncentrāta flakonā.
- Šķīdinātājs un koncentrāts ir labi jāsajauc, apvēršot flakonu. Jāļauj gaisa burbuļiem pietiekami ilgi saplakt. Šķīdumam jābūt no dzidra līdz mazliet duļķainam, no bezkrāsaina līdz gaiši dzeltenam vai dzeltenam, būtībā bez redzamām daļiņām.

Viens Torisel koncentrāta flakons satur 30 mg temsirolima. Sajaucot 1,2 ml koncentrāta ar 1,8 ml šķīdinātāja, kas iekļauts iepakojumā, iegūst kopējo tilpumu 3,0 ml, kurā temsirolima koncentrācija ir 10 mg/ml. Koncentrāta un šķīdinātāja maisījums ir stabils 24 stundas temperatūrā līdz 25°C.

2. SOLIS: KONCENTRĀTA INFŪZIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI-ŠĶĪDINĀTĀJA MAISĪJUMA PIEVIENOŠANA 9 MG/ML (0,9%) NĀTRIJA HLORĪDA ŠĶĪDUMAM INJEKCIJĀM

- No flakona ievelciet šļircē nepieciešamo daudzumu koncentrāta – šķīdinātāja maisījuma (kas satur 10 mg/ml temsirolima), piemēram, 2,5 ml, ja ir jāievada 25 mg temsirolima.
- Šļircē ievilkto daudzumu ātri injicējiet 250 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) injekciju šķīdumā, lai nodrošinātu labu sajaukšanos.

Maisījums jāsamaisa, apvēršot maisu vai pudeli, bet bez liekas kratīšanas, kas var veidot putas.

Galīgais atšķaidītais šķīdums maisā vai pudelē pirms lietošanas vizuāli jānovērtē, vai tajā nav daļiņu, un tas nav mainījis krāsu. Torisel maisījums nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumā injekcijām jāšargā no pārmērīga mākslīgā apgaismojuma un saules gaismas.

MCL gadījumā katrai devai, kas lielāka par 25 mg, būs nepieciešami vairāki flakoni.

Ievadīšana

- Galīgi atšķaidītais šķīdums jāievada sešu stundu laikā pēc pirmās Torisel sajaukšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.
- Torisel tiek ievadīts infūzijas veidā 30 līdz 60 minūšu laikā vienu reizi nedēļā. Lai nodrošinātu precīzu zāļu ievadi, ieteicams izmantot infūzijas sūkni.
- Lai izvairītos no pārmērīga zāļu zuduma un samazinātu DEHP ekstrakcijas ātrumu, ievadīšanai jāizmanto atbilstoši ievadīšanas materiāli. Ievadīšanas caurulītēm ir jābūt no materiāla, kas nesatur DEHP un PVH, ar piemērotiem filtriem. Ievadīšanai ieteicams izmantot caurulītē iestrādātu poliētersulfona filtru, kura poru diametrs nepārsniedz 5 mikronus. Šādi netiks ievadītas daļiņas, kuru izmērs ir lielāks par 5 mikroniem. Ja mediķa rīcībā esošajā zāļu ievadīšanas sistēmā nav iestrādāts filtrs, filtrs ir jāpievieno sistēmas beigās (tas ir gala filtrs) pirms maisījums nonāk pacienta vēnās. Var izmantot dažādus gala filtrus ar poru izmēru no 0,2

mikroniem līdz 5 mikroniem. Iestrādātu filtru lietošana kopā ar gala filtriem nav ieteicama (skatīt 6.1. un 6.2. apakšpunktu).

- Atšķaidīts Torisel satur polisorbātu 80, tādēļ ievadīšanai jāizmanto atbilstoši materiāli (skatīt 6.1. un 6.2. apakšpunktu). Tas jāievēro, pagatavojot un lietojot Torisel pēc atšķaidīšanas. Svarīgi ievērot 4.2. apakšpunktā sniegtos ieteikumus.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/424/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 19. novembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 13. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Torisel 30 mg koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai
temsirolimus

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs 1,2 ml flakons koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 30 mg temsirolīma.

Pēc koncentrāta pirmās atšķaidīšanas ar 1,8 ml šķīdinātāja, kas iekļauts iepakojumā, šķīdums satur 10 mg/ml temsirolīma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Koncentrāts satur arī: bezūdens etilspirtu, racēmisko alfa-tokoferolu (E 307), propilēnglikolu (E 1520) un citronskābi (E 330).

Šķīdinātājs satur: polisorbātu 80 (E 433), makrogolu 400 un bezūdens etilspirtu.

Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai

Viens flakons ar 1,2 ml koncentrāta.

Viens flakons ar 2,2 ml šķīdinātāja.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas atšķaidīt.

Pievienošanai infūzijas šķīdumam.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju un noskaidrojiet, kā atšķaidīt zāles.

Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks: lietot piesardzīgi.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Par atšķaidītu zāļu uzglabāšanu lasiet lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonus ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/07/424/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS AR KONCENTRĀTU**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Torisel 30 mg sterils koncentrāts
temsirolimus
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas atšķaidīt.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1,2 ml

6. CITA

Citotoksisks

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS AR ŠĶĪDINĀTĀJU**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Torisel šķīdinātājs
i.v. lietošanai

2. LIETOŠANAS METODE

Skatīt lietošanas instrukciju

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2,2 ml

6. CITA

Satur: polisorbātu 80 (E 433), makrogolu 400, bezūdens etilspirtu.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Torisel 30 mg koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai temsirolimus

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Torisel un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Torisel lietošanas
3. Kā lietot Torisel
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Torisel
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Torisel un kādam nolūkam tās lieto

Torisel satur aktīvo vielu temsirolimu.

Temsirolims ir selektīvs enzīma mTOR (rapamicīna mērķmolekula zīdītājiem – *mammalian target of rapamycin*) inhibitors, kas bloķē audzēja šūnu augšanu un dalīšanos.

Torisel lieto, lai ārstētu kādu no šādiem vēža veidiem pieaugušajiem:

- metastātisks nieru vēzis (nieru audzējs);
- iepriekš ārstēta mantijas šūnu limfoma - audzējs, kas skar limfmezglus.

2. Kas Jums jāzina pirms Torisel lietošanas

Nelietojiet Torisel šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret temsirolimu, polisorbātu 80 vai kādu citu (6. punktā minēto) sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret sirolimu (lieto, lai novērstu transplantētas nieres atgrūšanu), jo sirolims organismā izdalās no temsirolima;
- ja Jums ir mantijas šūnu limfoma un aknu darbības traucējumi.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Torisel lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu

- **ja Jums ir alerģija pret antihistamīna līdzekļiem vai Jūs nevarat lietot antihistamīna līdzekļus** citu medicīnisku iemeslu dēļ. Antihistamīna līdzekļus lieto, lai palīdzētu novērst Torisel izraisītās alerģiskas reakcijas, tajā skaitā dažas dzīvībai bīstamas un retas, letālas alerģiskas reakcijas. Konsultējieties ar ārstu par iespējamajām alternatīvām;
- **ja Jums ir vai ir bijuši audzēji galvas vai muguras smadzenēs, asiņošanas traucējumi vai zilumu veidošanās, vai, ja Jūs lietojat zāles, kas neļauj Jūsu asinīm sarecēt (piemēram, varfarīns un acenokumarols).** Torisel var paaugstināt asiņošanas risku Jūsu galvas smadzenēs.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat asinis šķidrinošas zāles, vai Torisel lietošanas laikā bijušas asiņošanas un zilumu veidošanās;

- **ja Jums ir elpas trūkums, klepus un/vai drudzis.** Torisel var vājināt Jūsu imūno sistēmu. Torisel lietošanas laikā Jums var būt paaugstināts risks saslimt ar asins, ādas, augšējo elpceļu (tajā skaitā pneimoniju) un/vai urīnceļu infekciju. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums parādās jauni simptomi vai pasliktinās esošie, vai ja lietojat vai nesen esat lietojis zāles, kas vājina imūno sistēmu;
- **ja Jums ir vai ir bijis plaušu iekaisums.** Torisel var izraisīt nespecifisku intersticiālu pneimonītu. Dažiem pacientiem simptomu nebija, vai arī tie bija minimāli. Šī iemesla dēļ pirms Torisel terapijas vai tās laikā Jūsu ārsts var ieteikt pārbaudīt plaušas ar datortomogrāfijas skenēšanu vai krūšu kurvja rentģenu. Nekavējoties pastāstiet ārstam par jebkuru jaunu ar elpošanas sistēmu saistītu simptomu parādīšanos vai esošo pasliktināšanos, piemēram, elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana;
- **ja Jūs lietojat alkoholu vai esat alkoholiķis.** Torisel satur alkoholu un var būt kaitīgs tiem, kuri lieto alkoholu vai tiem, kuri cieš no alkoholisma. Pastāstiet Jūsu ārstam, ja Jums ir problēmas ar dzeršanu vai alkohola patēriņu (skatīt punktu „Torisel satur etilspirtu [alkohols]”);
- **ja Jums ir vai ir bijuši nieru darbības traucējumi.** Ārsts kontrolēs Jūsu nieru darbību;
- **ja Jums ir vai ir bijuši aknu darbības traucējumi.** Pastāstiet savam ārstam, ja Jums Torisel lietošanas laikā parādās kāda no aknu darbības traucējumu pazīmēm un simptomiem: nieze, dzeltenas acis vai āda, tumšs urīns, sāpes vai nepatīkama sajūta labajā paribē. Ārsts veiks asins analīzes, lai pārbaudītu aknu darbību un tad varētu lemt par iespējamu Torisel devas samazināšanu;
- **ja Jums ir vai ir bijis augsts holesterīna līmenis.** Torisel var paaugstināt triglicerīdu un/vai holesterīna līmeni un tādēļ var būt nepieciešama ārstēšana ar lipīdu koncentrāciju samazinošiem līdzekļiem (zāles holesterīna samazināšanai asinīs);
- **ja Jums ir paredzēta operācija vai operācija veikta nesen,** Torisel var paaugstināt brūču dzīšanas komplikāciju risku. Ja Jums būs operācija, Torisel lietošana parasti tiks atcelta. Ārsts izlems, kad Torisel lietošanu atsākt;
- **ja Jums Torisel lietošanas laikā paredzēta vakcinācija.** Vakcinācijas iedarbība var būt pavājināta vai arī būtu jāizvairās no noteiktu vācīnu lietošanas ārstēšanas ar Torisel laikā;
- **ja Jūs esat vecāks par 65 gadiem.** Jums ir lielāka varbūtība, ka attīstīsies noteiktas blakusparādības, tajā skaitā sejas tūska, caureja, pneimonija, nemiers, depresija, aizdusa, samazināts leukocītu skaits asinīs, sāpes muskuļos, izmainīta garšas sajūta, augšējo elpceļu iekaisums, šķidrums uzkrāšanās ap plaušām, jēlumi un iekaisumi mutē un/vai gremošanas traktā, iesnas, reibonis un infekcijas;
- **Torisel var paaugstināt glikozes līmeni asinīs un pasliktināt cukura diabēta pacienta stāvokli.** Tādēļ var būt nepieciešama insulīna un/vai iekšķīgi lietojama pretdiabēta līdzekļa terapija. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir pārmērīgas slāpes vai biežāka urinācija un palielinās urīna daudzums;
- **Torisel var samazināt šūnu skaitu, kas nepieciešams asins recēšanai un cīņai pret infekcijām.** Tas var paaugstināt asiņošanas/zilumu veidošanās un infekcijas risku (skatīt punktu „Iespējamās blakusparādības”);
- **ja Jums ir vai ir bijuši acu bojājumi, piemēram, katarakta.** Ārsts var nozīmēt redzes pārbaudi pirms Torisel lietošanas vai tā lietošanas laikā;
- **ja lietojat Torisel,** Jums ir augstāks risks saslimt ar vēzi, piemēram, ar ādas vēzi un limfmezglu vēzi (limfomu);
- **ja lietojat Torisel,** Jums var paaugstināties sirdslēkmes risks. Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā sāpes vai spiediena sajūta krūtīs, rokā, plecos vai žoklī, elpas trūkums, nelabums (slikta dūša), nemiers, svīšana vai reibonis.

Ja Jums rodas jebkādas bažas, konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav paredzētas bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo metastātisks nieru vēzis vai mantijas šūnu limfoma nav saistīta ar šiem pacientiem, un tās neiedarbojas citu audzēju gadījumā.

Citas zāles un Torisel

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Dažas zāles var ietekmēt Torisel metabolismu vai sadalīšanos, tādēļ var būt nepieciešama Torisel devas pielāgošana. Īpaši Jums jāinformē savs ārsts vai farmaceits, ja Jūs lietojat jebkuru no tālāk minētajām zālēm:

- proteāžu inhibitorus, ko lieto cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) ārstēšanai;
- antibiotikas (tajā skaitā rifampicīnu) vai pretsēnīšu zāles (tajā skaitā itraconazolu, ketokonazolu un vorikonazolu), ko lieto infekciju ārstēšanai;
- nefazodonu vai selektīvus serotonīna atpakaļsaistes inhibitorus, ko lieto depresijas ārstēšanai;
- pretepileptiskas zāles, tajā skaitā karbamazepīnu, fenitoīnu un fenobarbitālu;
- rifabutīnu, ko lieto HIV infekcijas un citu slimību ārstēšanai;
- augu izcelsmes vai dabiskas zāles, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*), ko lieto vieglas depresijas ārstēšanai;
- angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitorus (piemēram, enalaprilu, ramiprilu, lizinoprilu) vai kalcija kanālu blokatoru (piemēram, amlodipīnu), ko lieto paaugstināta asinsspiediena vai citu sirds un asinsvadu slimību ārstēšanai;
- amfifiliskas zāles, ko lieto sirds aritmiju ārstēšanai (piemēram, amiodaronu) vai statīnus, ko lieto augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai;
- sunitinibu, ko lieto nieru vēža ārstēšanai;
- zāles, kuras ir P-gp substrāti (tādas kā digoksīns, vinkristīns, kolhicīns, dabigatrans, lenalidomīds, paklitaksels);
- kanabidiolu (cita starpā tiek lietots krampju ārstēšanai).

Torisel kopā ar uzturu un dzērienu

Greipfrūti un greipfrūtu sula var paaugstināt Torisel koncentrāciju asinīs, tādēļ jāizvairās no to lietošanas.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Torisel nav pētīts grūtniecēm, tādēļ to nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Torisel lietošanas laikā sievietēm reproduktīvā vecumā jāizvairās no grūtniecības, izmantojot efektīvu kontracepcijas metodi. Vīriešiem, kuru partneres ir reproduktīvā vecumā, Torisel lietošanas laikā jālieto medicīniski piemērota kontracepcija.

Torisel lietošanas laikā sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo šīs zāles var ietekmēt bērna augšanu un attīstību.

Torisel satur alkoholu (etilspirtu). Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas Jums ir jākonsultējas ar ārstu vai farmaceitu.

Torisel satur propilēnglikolu. Ja esat grūtniece, nelietojiet šīs zāles, ja vien to nav ieteicis ārsts (skatīt "Torisel satur propilēnglikolu"). Propilēnglikols var izdalīties krūts pienā. Ja barojat bērnu ar krūti, nelietojiet šīs zāles, ja vien to nav ieteicis ārsts (skatīt "Torisel satur propilēnglikolu").

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz iespējams, ka Torisel varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr ļoti biežas blakusparādības ir nelabums (slikta dūša un vemšana), kā arī apgrūtināta iemigšana un nemierīgs miegs.

Ievērojiet piesardzību, vadot transportlīdzekli un apkalpojot mehānismus, ja Jums ir nelabums (slikta dūša un vemšana) vai Jums ir apgrūtināta iemigšana un nemierīgs miegs.

Pacientiem, kuri saņem lielākas Torisel devas, lai ārstētu mantijas šūnu limfomu, šajās zālēs esošā etilspirta daudzums var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt tālāk punktu „Torisel satur etilspirtu [alkohols]”).

Torisel satur etilspirtu (alkohols)

Šo zāļu viena 25 mg deva satur etilspirtu (alkohols) daudzumā, kas līdzvērtīgi 18 ml alus vai 7 ml vīna. Pacienti, kuriem sākot mantijas šūnu limfomas ārstēšanu, ir ievadīta lielāka deva, tas ir, 175 mg Torisel, var saņemt etilspirta devu, kas līdzvērtīgi 122 ml alus vai 49 ml vīna. Kaitīgs cilvēkiem, kuriem ir atkarība no alkohola. Jāpievērš uzmanība grūtniecēm vai ar krūti barojošām sievietēm, bērniem, kā arī paaugstināta riska grupām: pacientiem ar aknu slimību vai epilepsiju.

Alkohola daudzums zālēs visticamāk neizraisīs ietekmi uz pieaugušajiem un pusaudžiem, un ietekme uz bērniem visticamāk nebūs ievērojama. Tas var ietekmēt zīdaiņus un jaunākus bērnus, piemēram, izraisīt miegainību. Ja Jums ir atkarība no alkohola, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Alkohola daudzums zālēs var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat citas zāles.

Etilspirta daudzums šajās zālēs var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekli vai ietekmēt citu zāļu iedarbību (skatīt punktu „Bridinājumi un piesardzība lietošanā” un „Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana”).

Torisel satur propilēnglikolu

Torisel satur 503,3 mg propilēnglikola katrā 25 mg devā, kas ir līdzvērtīgi 201,33 mg/ml atšķaidītās zālēs. Ja Jūsu bērns ir jaunāks par 5 gadiem, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, it īpaši, ja bērnam tiek dotas citas zāles, kas satur propilēnglikolu vai alkoholu. Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti vai ja Jums ir aknu vai nieru slimība, nelietojiet šīs zāles, ja vien to nav ieteicis ārsts. Ārsts Jums var veikt papildu pārbaudes šo zāļu lietošanas laikā.

3. Kā lietot Torisel

Torisel intravenozas infūzijas veidā (ievadīšanai vēnā) vienmēr pagatavos un ievadīs ārsts vai cits veselības aprūpes speciālists.

Aptuveni 30 minūtes pirms Torisel devas ievadīšanas Jums tieši vēnā jāsaņem antihistamīna līdzeklis (lai mēģinātu novērst alerģisku reakciju pret Torisel).

Torisel koncentrāts vispirms ir jāatšķaida ar 1,8 ml šķīdinātāja, kas iekļauts iepakojumā, lai sasniegtu koncentrāciju 10 mg/ml pirms pievienošanas nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumam injekcijām (skatīt norādījumus par atšķaidīšanu lietošanas instrukcijas beigās).

Nieru vēža gadījumā ieteicamā deva ir 25 mg, ko ievada 30 līdz 60 minūšu ilgā infūzijā (ar pilienu sistēmu) vienu reizi nedēļā.

Mantijas šūnu limfomas gadījumā ieteicamā deva ir 175 mg, ko ievada 30 līdz 60 minūšu ilgā infūzijā (ar pilienu sistēmu) vienu reizi nedēļā 3 nedēļas, bet turpmāk 75 mg, ko ievada 30 līdz 60 minūšu ilgā infūzijā (ar pilienu sistēmu) vienu reizi nedēļā.

Ārstēšana ar Torisel būtu jāturpina tikmēr, kamēr no tās vairs nav ieguvuma vai līdz parādās nepanesamas nevēlamas blakusparādības.

Tā kā šīs zāles pagatavo veselības aprūpes speciālists, maz ticams, ka var ievadīt pārāk lielu devu, vai devas ievadīšana būs aizmirsta.

Ja Jūs esat norūpējies par to, nekavējoties pastāstiet to ārstam.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Blakusparādības var izpausties spēcīgāk, saņemot lielākas devas, tas ir 175 mg nedēļā, uzsākot mantijas šūnu limfomas ārstēšanu.

Tālāk uzskaitītas vissvarīgākās blakusparādības, kādas Jums var attīstīties ārstēšanās ar Torisel laikā. Ja Jums parādās kāda no blakusparādībām, nekavējoties meklējiet medicīnas speciālista padomu.

Alerģiskas reakcijas

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums parādās tādas angioedēmas pazīmes kā sejas, mēles vai rīkles pietūkums un apgrūtināta elpošana.

Ja Jūs novērojat kādu no šīm pazīmēm Torisel ievadīšanas laikā, ārsts vai medmāsa infūziju pārtrauks.

Asiņošana smadzenēs

Nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, ja jūtaties apjucis, neparasti noguris, Jums ir apgrūtināta runāšana vai rīšana, un Jūsu acu zīlītes ir dažāda izmēra. Šos simptomus var izraisīt asiņošana smadzenēs.

Zarnu plīsums, pārrāvums vai plaisa

Nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, ja Jums ir pēkšņas sāpes vēderā, augsta temperatūra, slikta dūša un vemšana, vai asinis fecēs. Šos simptomus var izraisīt zarnu plīsums.

Nieru mazspēja

Nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, ja Jums ir vispārēja tūska, elpas trūkums, nogurums. Šos simptomus var izraisīt pēkšņa nieru darbības vājināšanās.

Plaušu embolija

Nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, ja Jums parādās elpas trūkums, sāpes krūtīs, asins atklepošana, ātra sirdsdarbība, slikta dūša, ģībonis, svīšana, sēkšana un vēsa, mitra vai zilgana āda. Šos simptomus var radīt asins sarecēšana Jūsu plaušās.

Jums arī nekavējoties jāpastāsta savam ārstam

- ja Jums ir klepus, sāpes krūtīs, apgrūtināta elpošana. Ārsts Jums var nozīmēt krūšu kurvja rentgena izmeklējumu;
- ja ir samazinājies balto asins šūnu skaits Jūsu asinīs. Tas var paaugstināt drudža un infekciju risku;
- ja samazinājies trombocītu (asins šūnu veids, kas palīdz asinīm sarecēt) skaits. Tas var paaugstināt asiņošanas risku Jūsu organismā;
- ja paaugstinājies holesterīna un triglicerīdu līmenis Jūsu asinīs;

- ja Jums parādās pārmērīgas slāpes vai ir palielinājies Jūsu urīna daudzums un urinācijas biežums. Ārsts var Jums nozīmēt insulīnu un/vai iekšķīgi lietojamu pret diabēta zāļu terapiju;
- ja Jums nesen bijusi ķirurģiska iejaukšanās. Ārsts var atlikt Torisel ievadīšanu, līdz brūce ir pilnībā sadzījusī, jo šīs zāles var traucēt esošu brūču dzīšanu.

Citas iespējamās blakusparādības, lietojot Torisel, var būt šādas.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

Vispārējs vājums, drebuļi, tūska šķidruma aiztures dēļ, sāpes (tajā skaitā sāpes vēderā, sāpes mugurā, krūškurvī un locītavās), nelabums (slikta dūša un vemšana), caureja, aizcietējums, galvassāpes, drudzis, čūlas un iekaisumi mutē un/vai gremošanas traktā, klepus, pneimonija, deguna asiņošana, izsitumi, nieze, sausa āda, samazināta ēstgriba, aizdusa, zems kālija līmenis asinīs (kas var izraisīt muskuļu vājumu), mazs sarkano asins šūnu skaits, samazināts tādu balto asins šūnu skaits, kas ir saistītas ar paaugstinātu infekciju rašanās risku, paaugstināts cukura līmenis asinīs, paaugstināts holesterīna līmenis asinīs, paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs, sastrutojumi, infekcijas (tajā skaitā acu infekcijas, gripa, vīrusu infekcijas, bronhīts), traucēta nieru darbība (arī nieru mazspēja), asins analīzes, kas liecina par izmaiņām nieru darbībā, pārmaiņas garšas sajūtās, grūtības aizmigt, mazs trombocītu skaits, kas var radīt asiņošanu vai zilumu veidošanos.

Biežas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

Iesnas, smaganu apsārtums un pietūkums, sāpes mutē (arī čūlas mutes iekšpusē), vēdera piepūšanās, kakla sāpes, paaugstināts asinsspiediens, acu apsārtums, tajā skaitā pastiprināta acu asarošana, garšas sajūtas zudums, ādas folikulu apsārtums un pietūkums, alerģiskas reakcijas, stipra ādas lobīšanās, pastiprināta asins recēšana (tajā skaitā vēnu tromboze un plaušu embolija), zems kalcija līmenis asinīs, zems fosfātu līmenis asinīs, augšējo elpceļu infekcijas, plaušu iekaisums, šķidruma uzkrāšanās krūšu kurvja dobumā, asins infekcija, dehidratācija, uzbudinājums, depresija, ādas nejutība un tirpšana, reibonis, miegainība, asiņošana (asiņošana no lūpām, mutes, kuņģa vai zarnām), kuņģa gļotādas iekaisums, rīšanas traucējumi ādas asiņošana (zilumi), mazi saasiņojumi kniepadatas galviņas lielumā, nagu bojājumi, pinnes, rauga sēnīšu infekcijas, sēnīšu infekcijas, urīnceļu infekcijas, urīnpūšļa iekaisums, asins analīzes, kas liecina par izmaiņām aknu darbībā, augsts lipīdu līmenis asinīs, izņemot triglicerīdus, cukura diabēts, muskuļu sāpes.

Retāk sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

Izsvīdums perikarda dobumā (šķidrums ap sirdi, kam var būt nepieciešama drenāža un kas var ietekmēt asiņu pārsūkšanās).

Asiņošana galvas smadzenēs pacientiem ar smadzeņu audzējiem, kā arī tiem, kuri lieto asins šķīdinātājus, acu asiņošana.

Plaušu embolija, zarnu perforācija, brūču dzīšanas traucējumi pēc ķirurģiskām manipulācijām, balsenes iekaisums un pietūkums.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem)

Pneumocystis jiroveci izraisīta plaušu infekcija (*Pneumocystis jiroveci* izraisīta pneimonija).

Blakusparādības, kuru biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Sejas, lūpu, mēles un rīkles pietūkums, kas var apgrūtināt elpošanu.

Smagas ādas un/vai gļotādu reakcijas, tajā skaitā iespējamās sāpīgas čūlas un drudzis (Stīvensa-Džonsona sindroms).

Neizskaidrojamas muskuļu sāpes, jutīgums un vājums, kas var liecināt par muskuļu bojājumu (rabdomiolīzi).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Torisel

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona marķējuma vai kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonus ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc koncentrāta pirmās atšķaidīšanas ar 1,8 ml šķīdinātāja, kas iekļauts iepakojumā, maisījumu var uzglabāt līdz 24 stundām temperatūrā līdz 25°C, sargājot no gaismas pirms turpmākās atšķaidīšanas.

Pēc koncentrāta - šķīdinātāja maisījuma tālākas atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām, šķīdumu var uzglabāt līdz 6 stundām temperatūrā līdz 25°C, sargājot no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Torisel satur

- Aktīvā viela ir temsirolims.

Katrā koncentrāta flakonā ir 30 mg temsirolima.

Pēc pirmās koncentrāta atšķaidīšanas ar 1,8 ml šķīdinātāja, kas iekļauts iepakojumā, temsirolima koncentrācija ir 10 mg/ml.

- Pārējās koncentrāta sastāvdaļas ir bezūdens etilspirts, racēmiskais alfa-tokoferols (E 307), propilēnglikols (E 1520) un citronskābe (E 330). Šķīdinātājs satur polisorbātu 80 (E 433), makrogolu 400 un bezūdens etilspirtu (skatīt 2. punktu „Torisel satur etilspirtu [alkohols]” un “Torisel satur propilēnglikolu).

Torisel ārējais izskats un iepakojums

Torisel ir koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai.

Koncentrāts ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltenas krāsas šķīdums. Šķīdinātājs ir šķīdums no dzidra līdz viegli duļķainam, no gaiši dzeltena līdz dzeltenam. Šķīdumi nesatur redzamas daļiņas.

Katrs Torisel iepakojums satur vienu stikla flakonu ar 1,2 ml koncentrāta un vienu stikla flakonu ar 2,2 ml šķīdinātāja.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 3700

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGG}>

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Rīkojoties ar maisījumiem un to pagatavošanas laikā, Torisel jāsgādā no pārmērīga telpas un saules apgaismojuma.

Maisiem un traukiem, kas nonāk saskarē ar Torisel, jābūt no stikla, poliolefīna vai polietilēna.

Polisorbātu 80 saturošu līdzekļu lietošanai nedrīkst izmantot polivinilhlorīda (PVH) maisus un medicīniskās ierīces, jo polisorbāts 80 veicina di-(2-etilheksil) ftalāta (DEHP) izdalīšanos no PVH.

Pirms lietošanas Torisel koncentrāts un šķīdinātājs jāpārbauda vizuāli, vai tajā nav redzamas daļiņas un krāsas izmaiņas.

Nelietot, ja tajā ir daļiņas vai krāsa ir mainījusies. Lietojiet jaunu flakonu.

Atšķaidīšana

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir jāatšķaida ar šķīdinātāju, kas iekļauts iepakojumā, pirms pievienošanas nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) injekciju šķīdumam.

Piezīme: mantijas šūnu limfomai katrai devai, kas pārsniedz 25 mg, būs nepieciešami vairāki flakoni. Katra Torisel flakona saturs ir jāatšķaida saskaņā ar norādījumiem zemāk. Nepieciešamais koncentrāta-šķīduma maisījuma daudzums no katra flakona ir jāiesūc vienā šļircē un strauji jāievada 250 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.

Koncentrāta un šķīdinātāja maisījums vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav redzamas daļiņas un krāsas izmaiņas.

Nelietot, ja tajā ir daļiņas vai krāsa ir mainījusies.

Gatavojot šķīdumu, aseptiskā režīmā saskaņā ar vietējiem noteikumiem, kas regulē rīcību ar citotoksiskām/citostatiskām zālēm, ir jāveic šāds divu soļu process:

1. SOLIS: KONCENTRĀTA INFŪZIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI ATŠĶAIDĪŠANA AR IEPAKOJUMĀ IEKĻAUTO ŠĶĪDINĀTĀJU

- Izvelciet 1,8 ml iepakojumā iekļautā šķīdinātāja.
- 1,8 ml šķīdinātāja injicējiet Torisel 30 mg koncentrāta flakonā.
- Šķīdinātājs un koncentrāts ir labi jāsaļauc, apvēršot flakonu. Jāļauj gaisa burbuļiem pietiekami ilgi saplakt. Šķīdumam jābūt no dzidra līdz mazliet duļķainam, no bezkrāsaina līdz gaiši dzeltenam vai dzeltenam, būtībā bez redzamām daļiņām.

Viens Torisel koncentrāta flakons satur 30 mg temsirolīma. Sajaucot 1,2 ml koncentrāta ar 1,8 ml šķīdinātāja, kas iekļauts iepakojumā, iegūst kopējo tilpumu 3,0 ml, kurā temsirolīma koncentrācija ir 10 mg/ml. Koncentrāta un šķīdinātāja maisījums ir stabils 24 stundas temperatūrā līdz 25°C.

2. SOLIS: KONCENTRĀTA INFŪZIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI – ŠĶĪDINĀTĀJA MAISĪJUMA PIEVIENOŠANA NĀTRIJA HLORĪDA 9 MG/ML (0,9%) ŠĶĪDUMAM INJEKCIJĀM

- No flakona izvelciet nepieciešamo daudzumu koncentrāta – šķīdinātāja maisījuma (kas satur 10 mg/ml temsirolīma), piemēram, 2,5 ml, ja ir jāievada 25 mg temsirolīma.
- Izvilktu daudzumu ātri injicējiet 250 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumā injekcijām, lai nodrošinātu labu sajaukšanos.

Maisījums jāsamaisa, apvēršot maisu vai pudeli, bet bez liekas kratīšanas, kas var veidot putas.

Galīgais atšķaidītais šķīdums maisā vai pudelē pirms lietošanas vizuāli jānovērtē, vai tajā nav daļiņu un tas nav mainījis krāsu. Torisel maisījums nātrija hlorīda injekciju šķīdumā ar koncentrāciju 9 mg/ml (0,9%) jāsargā no pārmērīga telpu un saules apgaismojuma.

Mantijas šūnu limfomai būs nepieciešami vairāki flakoni katrai devai, kas pārsniedz 25 mg.

Ievadīšana

- Galīgais atšķaidītais šķīdums jāievada sešu stundu laikā pēc pirmās Torisel sajaukšanas ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda injekciju šķīdumu.
- Torisel tiek ievadīts infūzijas veidā 30 līdz 60 minūšu laikā vienu reizi nedēļā. Lai nodrošinātu precīzu zāļu ievadīšanu, ieteicams izmantot infūzijas sūkni.
- Lai izvairītos no pārmērīga zāļu zuduma un samazinātu DEHP ekstrakcijas ātrumu, ievadīšanai ir jāizmanto atbilstoši ievadīšanas materiāli. Ievadīšanas caurulītēm ir jābūt no materiāla, kas nesatur DEHP un PVH, ar piemērotiem filtriem. Ievadīšanai ieteicams izmantot caurulītē iestrādātu poliētersulfona filtru, kura poru diametrs nepārsniedz 5 mikronus. Šādi netiks ievadītas daļiņas, kuru izmērs ir lielāks par 5 mikroniem. Ja mediķa rīcībā esošajā zāļu ievadīšanas sistēmā nav iestrādāts filtrs, filtrs ir jāpievieno sistēmas beigās (tas ir gala filtrs) pirms maisījums nonāk pacienta vēnās. Drīkst izmantot dažādus gala filtrus ar poru izmēru no 0,2 mikroniem līdz 5 mikroniem. Iestrādātu filtru lietošana kopā ar gala filtriem nav ieteicama.
- Atšķaidīts Torisel satur polisorbātu 80, tādēļ ievadīšanai jāizmanto atbilstoši materiāli. Svarīgi ievērot 4.2. un 6.6. apakšpunktā sniegtos ieteikumus.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.