

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Torisel 30 mg konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

Eċċipjenti b'effett magħruf

Etanol

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

Propylene glycol

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

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

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

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Karċinoma taċ-ċelluli tal-kliewi

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

Limfoma taċ-ċelluli *mantle*

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Požoloġija

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

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

Karċinoma taċ-ċelluli tal-kliewi

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

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

Limfoma taċ-ċelluli mantle

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

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

Livelli għat-tnaqqis tad-doża

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

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

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

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

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

Taqsis: ANC = ghadd assolut tan-newtrofili

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment tal-fwied

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

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

L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat għal pazjenti b'MCL u b'indeboliment tal-fwied hafif. Temsirolimus m'għandux jintuża f'pazjenti b'MCL u b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever (ara sezzjoni 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Anzjani

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

Indeboliment renali/insuffiċjenza tal-kliwi

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

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

Indeboliment tal-fwied

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

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

Ħruġ ta' demm intraċerebrali

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

Tromboċitopenija, newtopenija u anemija

Tromboċitopenija u/jew newtopenija ta' Gradi 3 u 4 kienu osservati fil-prova klinika MCL (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti fuq temsirolimus li jiżviluppaw tromboċitopenija jistgħu jkunu f'riskju miżjud ta' avvenimenti ta' ħruġ ta' demm, li jinkludu li wieħed jinfaraġ (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti fuq temsirolimus b'newtopenija fil-linja baži, jistgħu jkunu f'riskju li jiżviluppaw newtopenija bid-deni. Każijiet ta' anemija ġew irrappurtati f'RCC u MCL (ara sezzjoni 4.8). Huwa rrakkomandat monitoraġġ tal-għadd tad-demm shih qabel ma tinbeda t-terapija b'temsirolimus u perjodikament minn hemm 'il quddiem.

Infezzjonijiet

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

Katarretti

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

Sensittività eċċessiva/infużjoni

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

Jekk pazjent jiżviluppa reazzjoni ta' sensittività eċċessiva matul l-infużjoni ta' temsirolimus, minkejja l-premedikazzjoni, l-infużjoni għandha titwaqqaf, u l-pazjent għandu jkun osservat għal mill-anqas 30 sa 60 minuta (skond is-severità tar-reazzjoni). Fid-diskrezzjoni tat-tabib, il-kura tista' titkompla wara l-ghoti ta' antagonist ta' riċettur H_1 (diphenhydramine jew antistamina simili) u antagonist ta' riċettur H_2 (20 mg famotidine ġol-vini jew 50 mg ranitidine ġol-vini) madwar 30 minuta qabel ma tibda mill-ġdid l-infużjoni b'temsirolimus. L-ghoti ta' kortikosterodji jista' jkun ikkunsidrat; madankollu, l-effikaċja tal-kura bil-kortikosterodji f'dan l-ambjent ma kinitx stabbilita. L-infużjoni tista' mbagħad titkompla b'rata inqas mgħaġġla (sa 60 minuta) u għandha titlesta fi żmien sitt sigħat mill-ħin li temsirolimus ikun żdied għall-ewwel darba ma' soluzzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride għall-injezzjoni.

Minhabba li hu rakkomandat li tingħata antistamina H_1 lil pazjenti qabel il-bidu tal-infużjoni ta' temsirolimus ġol-vini, temsirolimus għandu jintuża bl-attenzjoni f'pazjenti b'sensittività eċċessiva magħrufa għall-antistamina, jew f'pazjenti li ma jistgħux jirċievu l-antistamina għal raġunijiet mediċi oħrajn.

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

Iperglicemija/intolleranza għal glucose/dijabete mellitus

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir li l-kura b'temsirolimus tista' tkun assoċjata ma' żieda fil-livelli tal-glucose fid-demm f'pazjenti dijabetiċi u mhux dijabetiċi. Fil-prova klinika RCC, prova klinika ta' Fażi 3 għal RCC, 26% tal-pazjenti rappurtaw l-iperġlicemija bħala avveniment avvers. Fil-prova klinika MCL, prova klinika ta' Fażi 3 għal MCL, 11% tal-pazjenti rappurtaw iperġlicemija bħala avveniment avvers. Dan jista' jirriżulta fil-ħtieġa ta' żieda fid-doża ta', jew il-bidu ta', insulina u/jew

terapija b'mediċina ipoglikemika. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrappurtaw għatx eċċessiv jew żieda fil-volum jew fil-frekwenza meta jagħmlu l-awrina.

Mard interstizjali tal-pulmun

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

Iperlipemija

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

Kumplikazzjonijiet fil-fejqa tal-feriti

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

Tumuri malinni

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

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

Il-kumbinazzjoni ta' temsirolimus u sunitinib irriżultat f'tossiċità li tillimita d-doża. Tossiċitajiet li jillimitaw id-doża (raxx makulopapulari eritematuż ta' Grad 3/4, għotja/ċellulite bil-ħtieġa li l-pazjent jiddaħħal l-isptar) kienu osservati fi tnejn minn tliet pazjenti li kienu kkurati fl-ewwel koorti ta' studju ta' Fażi 1, f'doża ta' temsirolimus ta' 15 mg għol-vini kull ġimgħa u sunitinib 25 mg orali kuljum (Jiem 1-28 segwiti minn intervall ta' ġimgħtejn) (ara sezzjoni 4.5).

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

Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta temsirolimus jingħata fl-istess hin ma' inibituri ta' ACE (eż. ramipril) u/jew imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju (eż. amlodipine). Huwa possibbli li jkun hemm riskju

ikbar ta' edema anġjonewrotika (li jinkludu reazzjonijiet li jseħhu wara ċertu żmien u li f'dan il-każ jseħhu wara xahrejn wara l-bidu tat-terapija) f'pazjenti li jirċievu temsirolimus fl-istess hin ma' inibitur ta' ACE u/jew imblokkatur tal-kanal tal-kalċju (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Sustanzi li jikkaġunaw il-metabolizmu CYP3A

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

Mediċini li jinibixxu l-metabolizmu ta' CYP3A

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

Agenti li jaffettwaw il-P-glikoproteina

L-użu konkomitanti ta' inibituri tal-mTOR ma' inibituri tal-P-glikoproteina (P-gp) jaf iżid il-livelli tal-inibitur tal-mTOR fid-demm. Għandha tiġi osservata kawtela meta temsirolimus jingħata flimkien ma' mediċini li jinibixxu l-P-glikoproteina. Il-kundizzjoni klinika tal-pazjent għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib. Aġġustamenti fid-doża ta' temsirolimus jaf ikunu meħtieġa (ara s-sezzjoni 4.5).

Tilqim

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

Informazzjoni dwar l-eċċipjenti

Etanol

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

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

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

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

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

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

- Nisa tqal jew li qed iredgħu (ara sezzjoni 4. 6)
- Pazjenti li jbatu mill-alkoholiżmu.

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

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

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

Propylene glycol

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

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

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

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

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

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

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

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

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

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

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

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

Sustanzi li jikkagunaw il-metaboliżmu CYP3A

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

Mediċini li jinibixxu l-metaboliżmu ta' CYP3A

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

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

Cannabidiol (inibitur tal-P-gp)

Kien hemm rapporti ta' zieda fil-livelli tad-demmi ta' inibituri tal-mTOR ohra waqt l-użu konkomitanti ma' cannabidiol. L-ġhoti flimkien ta' cannabidiol ma' inibitur tal-mTOR iehor amministrat bil-ħalq fi studju fuq voluntiera b'saħħithom wassal għal zieda fl-esponiment għall-inibitur tal-mTOR ta' madwar 2.5 darbiet kemm għas- C_{max} kif ukoll għall-AUC, minħabba l-inibizzjoni tal-effluss tal-P-gp intestinali minn cannabidiol. Intwera li temsirolimus kien substrat għall-P-gp *in vitro*. Meta cannabidiol jingħata flimkien ma' temsirolimus, dan għandu jsir b'kawtela, b'monitoraġġ mill-qrib għall-effetti sekondarji u b'aġġustament tad-doża ta' temsirolimus kif meħtieġ (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

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

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

desipramine. L-ebda effett klinikament sinifikanti ma hu antiċipat meta temsirolimus ikun ko-amministrat ma' mediċini li huma metabolizzati minn CYP2D6.

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

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

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

Sustanzi amfifiliċi

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

4.6 Fertilità, tqala u treditgħ

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

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

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

Tqala

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

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

Torisel fih propylene glycol (ara sezzjoni 4.4). Propylene glycol ma ntweriex li jikkawża tossiċità riproduttiva u tal-iżvilupp fl-annimali jew fil-bnedmin, madankollu, jista' jilhaq il-fetu. L-għoti ta'

≥50 mg/kg/jum propylene glycol lil nisa li qed iredgħu għandu jiġi kkunsidrat biss fuq il-bażi ta' każ b'każ.

Treddiġh

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

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet serji osservati b'temsirolimus fil-provi kliniċi huma reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva/għall-infuzjoni (li jinkludu xi reazzjonijiet li huma ta' periklu għall-ħajja u reazzjonijiet fatali rari), ipergliċemija/intolleranza għal glucose, infezzjonijiet, mard interstizjali tal-pulmuni (pnewmonite), iperlipemija, emorraġija fil-kranju, insuffiċjenza renali, perforazzjoni intestinali, kumplikazzjonijiet fil-fejqan tal-feriti, tromboċitopenija, newtrogenija (inkludha newtrogenija bid-deni), emboliżmu pulmonari.

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

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

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

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

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

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

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

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

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

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

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi	Il-grad kollha n (%)	Grad 3 & 4 n (%)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni ħafna	Infezzjonijiet batteriċi u virali (li jinkludu infezzjoni, infezzjoni virali, ċellulite, herpes zoster, herpes orali, influwenza, herpes simplex, herpes zoster fl-għajnejn, infezzjoni bil-virus tal-herpes, infezzjoni batterika, bronkite*, axxess, infezzjoni fil-feriti, infezzjonijiet fil-feriti wara l-operazzjoni)	91 (28.3)	18 (5.6)
		Pnewmonja ^a (li tinkludi pnewmonja interstizjali)	35 (10.9)	16 (5.0)
	Komuni	Sepsis* (inkluż xokk settiku)	5 (1.6)	5 (1.6)
		Kandidjasi (inklużi kandidjasi orali u anali) u infezzjoni fungali/infezzjonijiet fungali fil-ġilda	16 (5.0)	0 (0.0)
		Infezzjoni fl-apparat urinarju (inkluża ċistite)	29 (9.0)	6 (1.9)
		Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju	26 (8.1)	0 (0.0)
		Faringite	6 (1.9)	0 (0.0)
		Sinusite	10 (3.1)	0 (0.0)
		Rinite	7 (2.2)	0 (0.0)
		Follikulite	4 (1.2)	0 (0.0)
	Mhux komuni	Laringite	1 (0.3)	0 (0.0)

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi	Il-gradi kollha n (%)	Grad 3 & 4 n (%)
Disturbi tad-demmu u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Newtropsenja	46 (14.3)	30 (9.3)
		Tromboċitopenija**	97 (30.2)	56 (17.4)
		Anemija	132(41.1)	48 (15)
	Komuni	Lewkopenija **	29 (9.0)	10 (3.1)
		Limfopenija	25 (7.8)	16 (5.0)
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni	Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva / sensittività eċċessiva għall-medicina	24 (7.5)	1 (0.3)
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Iperglicemija	63 (19.6)	31 (9.7)
		Iperkolesterolemija	60 (18.7)	1 (0.3)
		Ipertrigliceridemija	56 (17.4)	8 (2.5)
		Tnaqqis fl-aptit	107 (33.3)	9 (2.8)
		Ipokalemija	44 (13.7)	13 (4.0)
	Komuni	Dijabete mellitus	10 (3.1)	2 (0.6)
		Deidrazzjoni	17 (5.3)	8 (2.5)
		Ipokalcemija	21 (6.5)	5 (1.6)
		Ipofofosfatimija	26 (8.1)	14 (4.4)
Disturbi psikjatriċi	Komuni ħafna	Nuqqas ta' rqa	45 (14.0)	1 (0.3)
	Komuni	Dipressjoni	16 (5.0)	0 (0.0)
		Ansjetà	28 (8.7)	0 (0.0)
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Disgewżja	55 (17.1)	0 (0.0)
		Ugħigh ta' ras	55 (17.1)	2 (0.6)
	Komuni	Sturdament	30 (9.3)	1 (0.3)
		Parasteżija	21 (6.5)	1 (0.3)
		Ngħas	8 (2.5)	1 (0.3)
		Agewżja	6 (1.9)	0 (0.0)
	Mhux komuni	Emorraġija fil-kranju	1 (0.3)	1 (0.3)
Disturbi fl-ghajnejn	Komuni	Konguntivite (li tinkludi konguntivite, disturb tad-dmugh)	16 (5.0)	1 (0.3)
	Mhux komuni	Emorraġija fl-ghajnejn***	3 (0.9)	0 (0.0)
Disturbi fil-qalb	Mhux komuni	Effużjoni perikardijaka	3 (0.9)	1 (0.3)
Disturbi vaskulari	Komuni	Tromboemboliżmu fil-vini (li jinkludi trombozi fil-vini fondi, trombozi fil-vini)	7 (2.2)	4 (1.2)
		Tromboflebite	4 (1.2)	0 (0.0)
		Pressjoni għolja	20 (6.2)	3 (0.9)
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Komuni ħafna	Dispneja ^a	79 (24.6)	27 (8.4)
		Epistassi **	69 (21.5)	1 (0.3)
		Sogħla	93 (29.0)	3 (0.9)
	Komuni	Mard interstizjali tal-pulmuni ^{a,****}	16 (5.0)	6 (1.9)
		Effużjoni plewrali ^{a,b}	19 (5.9)	9 (2.8)
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Embolizmu pulmonari ^a	2 (0.6)	1 (0.3)
		Dardir	109 (34.0)	5 (1.6)
		Dijarea	109(34.0)	16 (5.0)
		Stomatite	67 (20.9)	3 (0.9)
		Rimettar	57 (17.8)	4 (1.2)
		Stitikezza	56 (17.4)	0 (0.0)
		Ugħigh addominali	56 (17.4)	10 (3.1)

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi	Il-grad kollha n (%)	Grad 3 & 4 n (%)
	Komuni	Emorragija gastro-intestinali (li tinkludi emorragija mill-anus, mir-rektum, mill-murliti, mix-xofftejn, u mill-ħalq, fsada mill-ħanek)	16 (5.0)	4 (1.2)
		Gastrite **	7 (2.1)	2 (0.6)
		Disfaġja	13 (4.0)	0 (0.0)
		Nefha addominali	14 (4.4)	1 (0.3)
		Stomatite aftuża	15 (4.7)	1 (0.3)
		Ugħigh fil-ħalq	9 (2.8)	1 (0.3)
		Ġingivite	6 (1.9)	0 (0.0)
	Mhux komuni	Perforazzjoni intestinali ^a /duwodenali	2 (0.6)	1 (0.3)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni ħafna	Raxx (li jinkludi raxx, rakk bil-hakk, raxx makulopapulari, raxx ġeneralizzat, maxx makulari, raxx papulari)	138 (43.0)	16 (5.0)
		Ħakk (li jinkludi ħakk ġeneralizzat)	69 (21.5)	4 (1.2)
		Ġilda xotta	32 (10.0)	1 (0.3)
	Komuni	Dermatite	6 (1.9)	0 (0.0)
		Raxx esfoljattiv	5 (1.6)	0 (0.0)
		Akne	15 (4.7)	0 (0.0)
		Disturb fid-dwiefer	26 (8.1)	0 (0.0)
		Ekkimozi***	5 (1.6)	0 (0.0)
		Tbenġil***	4 (1.2)	0 (0.0)
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Artralġja	50 (15.6)	2 (0.6)
		Ugħigh fid-dahar	53 (16.5)	8 (2.5)
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni	Ugħigh fil-muskoli	19 (5.9)	0 (0.0)
		Insuffiċjenza tal-kliewi ^a	5 (1.6)	0 (0.0)
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Gheja	133 (41.4)	31 (9.7)
		Edima (li tinkludi edima ġeneralizzata, edima fil-wieċ, edima periferali, edima fl-iskrotum, edima fl-organi ġenitali)	122 (38.0)	11 (3.4)
		Astenja ^a	67 (20.9)	16 (5.0)
		Infjammazzjoni fil-mukuża	66 (20.6)	7 (2.2)
		Deni	91 (28.3)	5 (1.6)
		Ugħigh	36 (11.2)	7 (2.2)
		Tertir ta' bard	32 (10.0)	1 (0.3)
		Ugħigh fis-sider	32 (10.0)	1 (0.3)
	Mhux komuni	Indeboliment fil-fejġan tal-feriti	2 (0.6)	0 (0.0)
Investigazzjonijiet	Komuni ħafna	Żieda fil-kreatinina fid-demm	35 (10.9)	4 (1.2)
	Komuni	Żieda fl-aspartate aminotransferase	27 (8.4)	5 (1.6)
	Komuni	Żieda fl-alanine aminotransferase	17 (5.3)	2 (0.6)

a: Każ fatali wiehed

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

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

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

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

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

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

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

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, inibituri tal-kinase tal-proteina; Kodiċi ATC: L01E G01

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

Karċinoma taċ-ċelluli tal-kliwi

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

Prova klinika RCC 1

Il-prova klinika RCC 1 kienet studju multicentru ta' Fażi 3, li kien fi 3 partijiet, *randomised, open-label* li sar fuq pazjenti li ma kinux ikkurati fil-passat u li kellhom RCC avvanzata, u bi 3 jew iktar minn 6 fatturi ta' riskju pronjostiku magħżula minn qabel (inqas minn sena miż-żmien tad-dijanjozi inizjali ta' RCC sar-*randomisation*, stat tal-prestazzjoni ta' Karnofsky ta' 60 jew 70, emoglobina inqas minn mil-limitu t'isfel tan-normal, livell ta' kalċju kkoreġut ta' aktar minn 10 mg/dl, lactate dehydrogenase >1.5 darbiet tal-limitu ta' fuq tan-normal, aktar minn sit 1 ta' organu metastatiku). Ir-riżultat aħħari primarju kienet is-sopravivenza totali (*overall survival* - OS) Ir-riżultati aħħarin sekondarji kienu jinkludu sopravivenza mingħajr progressjoni (*progression-free survival* - PFS), ir-rata ta' rispons ogġettiv (*objective response rate* - ORR), ir-rata tal-benefiċċju kliniku, iż-żmien għall-

falliment tal-kura (*time to treatment failure* - TTF), u l-kejl tas-sopravivenza aġġustat skond il-kwalità. Il-pazjenti kienu stratifikati għall-istat tan-nefrektomija fil-passat fi 3 żoni ġeografiċi u kienu assenjati b'mod *random* (1:1:1) biex jirċievu (IFN- α) waħdu (n = 207), temsirolimus waħdu (25 mg darba fil-ġimgħa; n = 209), jew il-kumbinazzjoni IFN- α u temsirolimus (n = 210).

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

Il-kumbinazzjoni temsirolimus 15 mg u IFN- α ma rriżultatx f'żieda sinifikanti fis-sopravivenza totali meta mqabbla ma' IFN- α waħdu jew fl-analiżi interim (medjan ta' 8.4 kontra 7.3 xhur, proporzjon tal-periklu = 0.96, p = 0.6965), jew l-analiżi finali (medjan ta' 8.4 kontra 7.3 xhur, proporzjon tal-periklu = 0.93 p = 0.4902). Il-kura bil-kumbinazzjoni ta' temsirolimus u IFN- α irriżultat f'żieda statistikament sinifikanti fl-inċidenza ta' ċerti avvenimenti avversi ta' Grad 3-4 (telf ta' piż, anemija, newtropenja, tromboċitopenja u infjammazzjoni mukuża) meta mqabbla mal-avvenimenti avversi osservati fil-partijiet ta' l-istudju ta' IFN- α jew ta' temsirolimus waħidhom.

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

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

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

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

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

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

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

Prova klinika RCC 2

Il-prova klinika RCC 2 kienet prova *randomised, double-blind*, multiċentriku, u *outpatient* biex jevalwa l-effikaċja, is-sigurtà, u l-farmakokinetiċi ta' tliet livelli ta' doża ta' temsirolimus meta jingħata lil pazjenti li kienu kkurati qabel, li kellhom RCC avvanzata. Ir-riżultat aħħar ta' l-effikaċja primarja kien l-ORR, u l-OS kien ukoll evalwat. Mija u haxx-il (111) pazjent kienu assenjati b'mod *random* fi proporzjon ta' 1:1:1 biex jirċievu 25 mg, 75 mg, jew 250 mg ta' temsirolimus għol-vini darba fil-gimgha. Fil-parti ta' l-istudju fejn il-pazjenti kienu qed jingħataw 25 mg (n = 36), il-pazjenti kollha kellhom mard metastatiku; 4 (11%) qatt ma kienu hađu kimoterapija jew immunoterapija qabel; 17 (47%) kellhom kura waħda fil-passat, u 15 (42%) kellhom 2 jew aktar kura għal RCC. Sebgha u ghoxrin (27, 75%) kellhom nefrektomija fil-passat. Erbgħa u ghoxrin (24, 67%) kienu *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *performance status* (PS) = 1, u 12 (33%) kienu ECOG PS = 0.

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

Limfoma taċ-ċelluli mantle

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

Prova klinika MCL

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

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

Temsirolimus kien assoċjat ukoll ma' vantaġġi statistikament sinifikanti fuq l-għażla tal-investigatur fl-*endpoint* sekondarju tar-rata tar-rispons totali (ORR). L-evalwazzjonijiet ta' PFS u ORR kienu

bbażati fuq evalwazzjoni radjoloġika indipendenti *blinded* dwar ir-rispons tat-tumur bl-użu tal-International Workshop Criteria.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Instab li temsirolimus ma kienx effettiv f'pazjenti pedjatriċi li kellhom newroblastoma, rabdomijosarkoma, u glijoma ta' grad għoli (n = 52). Għal persuni b'newroblastoma, ir-rata ta' rispons ogġettiv kienet ta' 5.3% (95% CI: 0.1%, 26.0%). Wara 12-il ġimgħa ta' kura, ma kien osservat l-ebda

rispons f'persuni b'rabdomijosarkoma jew glijoma ta' grad għoli. L-ebda wiehed mit-3 koorti ma ssodisfa l-kriterju biex javvanza għat-tieni fażi tad-disinn Simon b'2 stadji.

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

Wara doża waħda ta' 25 mg ġol-vini ta' temsirolimus, il-medja $\pm$ SD sistemika tat-tneħħija ta' temsirolimus mid-demmi shiħ kienet ta' 11.4 ± 2.4 l/sieġha. Il-medja tal-*half-lives* ta' temsirolimus u ta' sirolimus kienu 17.7 sieġha u 73.3 sieġha, rispettivament. Wara l-għoti ta' [14 C] temsirolimus, it-tneħħija kienet il-biċċa l-kbira permezz ta' l-ippurgar (78%), b'eliminazzjoni renali tas-sustanza attiva u tal-metaboliti li jammontaw għal 4.6% tad-doża li tingħata. Konjugati ta' sulfate jew glucuronide ma kinux osservati f'kampjuni ta' ppurgar uman, u dan jissuġġerixxi li sulfation u glukoronidazzjoni ma jidhrux li huma passaġġi maġġuri involuti fit-tneħħija ta' temsirolimus. Għalhekk, l-inibituri ta' dawn il-passaġġi metaboliċi mhumiex mistennija li jaffettwaw l-eliminazzjoni ta' temsirolimus.

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

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

Relazzjoni(jiet) farmakokinetika(çi)/farmakodinamika(çi)

Inibizzjoni ta' isoformi ta' CYP

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

Valuri IC_{50} għal inibizzjoni ta' CYP2B6 u CYP2E1 minn temsirolimus kienu ta' 48 u 100 μM , rispettivament. Ibbażat fuq konċentrazzjoni medja tas- C_{max} fid-demmi shih ta' 2.6 μM għal temsirolimus f'pazjenti b'MCL li kienu qed jirċievu d-doża ta' 175 mg, hemm il-potenzjal għal interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali li jingħataw fl-istess hin li huma substrati ta' CYP3A4/5 f'pazjenti kkurati bid-doża ta' 175 mg ta' temsirolimus (ara sezzjoni 4.5). L-immudellar farmakokinetiku bbażat fuq il-fiżjoloġija wera li wara l-kura ta' erba' ġimgħat b'temsirolimus, l-AUC ta' midazolam mogħti konkomittantement jista' jiżdied b'fattur ta' 2.82 u s- C_{max} b'fattur 1.40. Madankollu, mhux mistenni li konċentrazzjonijiet ta' temsirolimus fid-demmi wara l-ghoti fil-vini ta' temsirolimus, ser jinibixxu t-tnehhija metabolika ta' prodotti mediċinali li jingħataw fl-istess hin li huma substrati ta' CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 jew CYP2E1.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

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

Temsirolimus jiġi eliminat b'mod predominanti mill-fwied.

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

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

Sess, piż, razza, età

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

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

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

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Konċentrat

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

Solvent

Polysorbate 80 (E-433)

Macrogol 400

Anhydrous ethanol

6.2 Inkompatabbiltajiet

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

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

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

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

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ

4 snin.

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

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

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

6.4 Prekawzzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C-8°C)

Tagħmlux fil-friża.

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

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

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

Konċentrat

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

Solvent

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dilwizzjoni

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

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

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

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

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

PASS 1: ID-DILWIZZJONI TAL-KONĊENTRAT GħAL SOLUZZJONI GħALL-INFUŻJONI BIS-SOLVENT FORNUT

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

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

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

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

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

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

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

Kif Jingħata

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

Rimi

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

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

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

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

EU/1/07/424/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Novembru 2007

Data tal-aħħar tiġdid: 13 ta' Lulju 2017

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

ANNEX III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

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

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett wiehed ta' 1.2 ml ta' konċentrat.

Kunjett wiehed ta' 2.2 ml ta' solvent.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku: uża b'kawtela.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ.

Tagħmlux fil-friża.

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

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

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

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

EU/1/07/424/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSEKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Torisel 30 mg konċentrat sterili
temsirolimus
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Iddilwixxi qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

1.2 ml

6. OHRAJN

Ċitotossiku

Ahżen fi frigg

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra.

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Solvent għal Torisel.
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Ara l-fuljett ta' tagħrif.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

2.2 ml

6. OHRAJN

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

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhum Torisel u għalxiex jintuża

Torisel fih is-sustanza attiva temsirolimus.

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

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu Torisel

Tużax Torisel:

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

- **jekk ghandek jew kellek tumuri f'mohhok jew fis-sinsla, problemi ta' fsada jew tbengil, jew jekk qieghed tiehu medicini li ma jhallux id-demm jaghqad (bhal warfarin u acenocoumarole).** Torisel jista' jwassal ghal riskju akbar ta' fsada f'mohhok. Ghid lit-tabib tieghek jekk qed tiehu medicini li jraqu d-demm jew ikollok fsada jew tbengil waqt lit kun qed tiehu Torisel.
- **jekk ghandek qtugh ta' nifs, soghla, u/jew deni.** Torisel jista' jdghajef is-sistema immuni tieghek. Tista' tkun f'riskju li taqdek infezzjoni fid-demm, fil-gilda, fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (inkluza pnemonja), u/jew fl-apparat urinarju waqt li tkun qed tiehu Torisel. Ghid lit-tabib tieghek jekk ikollok sintomi godda jew li jmorru għall-agħar, jew jekk qieghed tiehu jew hadt dan l-aħħar xi medicini li jdghajfu s-sistema immuni tieghek.
- **jekk ghandek jew kellek infjammazzjoni fil-pulmuni.** Torisel jista' jikkawza pulmonite interstizjali mhux specifika. Xi pazjenti ma kellhomx sintomi jew kellhom sintomi minimi. Għal din ir-raġuni, it-tabib tieghek jista' jirrakkomanda valutazzjoni tal-pulmuni permezz ta' computed tomography scan jew x-ray tas-sider qabel u waqt it-trattament tieghek b'Torisel. Ghid immedjatement lit-tabib tieghek bi kwalunkwe sintomi respiratorji godda jew li jmorru għall-agħar bhal qtugh ta' nifs jew diffikultà biex tiehu n-nifs.
- **jekk tixrob l-alkohol jew inti alkoholiku.** Torisel fih l-alkohol u jista' jagħmel ħsara lil dawg li jixorbu l-alkohol jew lil dawg li jbatu mill-alkoholiżmu. Ghid lit-tabib tieghek jekk ghandek problema tax-xorb jew tikkonsma l-alkohol (ara s-sezzjoni "Torisel fih l-etanol [alkohol]").
- **jekk ghandek jew kellek problemi fil-kliewi.** It-tabib tieghek se jimmonitorja l-funzjoni tal-kliewi tieghek.
- **jekk ghandek jew kellek problemi fil-fwied.** Ghid lit-tabib tieghek jekk tiżviluppa xi wiehed mis-sinjali u s-sintomi li ġejjin ta' problemi fil-fwied waqt il-kura b'Torisel treatment: ħakk, għajnejn jew gilda safra, awrina skura, u uġigh jew skumdità fin-naħa ta' fuq tal-lemin tal-parti tal-istonku. It-tabib tieghek se jagħmillek testijiet tad-demm biex jiċċekkja jekk il-funzjoni tal-fwied u mbagħad jista' jiddeċiedi li jibaxxilek id-doża ta' Torisel.
- **jekk ghandek jew kellek livelli għoljin ta' kolesterol.** Torisel jista' jżid it-triglycerides u/jew il-kolesterol, u dan jista' jkun jeħtieġ il-kura b'medicini li jibaxxu l-lipidi (medicini li jintużaw biex inaqqsu l-kolesterol fid-demm).
- **jekk ser tagħmel xi operazzjoni jew jekk dan l-aħħar għamilt operazzjoni.** Torisel jista' jżid ir-riskju ta' problemi bil-fejtan tal-feriti. Generalment ma tkomplix tinghata Torisel jekk se tagħmel operazzjoni. It-tabib tieghek jiddeċiedi meta terġa' tibda Torisel.
- **jekk qed tippjana li ser tiehu xi tilqima matul il-kura b'Torisel.** It-tilqima tista' tkun inqas effettiva jew l-użu ta' ċertu tilqim għandu jkun evitat matul il-kura b'Torisel.
- **jekk ghandek iktar minn 65 sena.** Tista' tkun aktar suxxettibbli li jkollok ċerti effetti sekondarji li jinkludu nefha fil-wieċ, dijarea, pnemonja, ansjetà, dipressjoni, qtugh ta' nifs, tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod fid-demm, uġigh fil-muskoli, tibdil fis-sens tat-togħma, infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju, fluwidu madwar il-pulmun, feriti u infjammazzjoni fil-ħalq u/jew fl-apparat diġestiv u mniefer inixxi, sturdament u infezzjonijiet.
- **Torisel jista' jżid il-livelli tal-glucose fid-demm u jħarrax id-dijabete mellitus.** Dan jista' jirriżulta fil-ħtieġa għall-insulina u/jew ta' terapija orali b'sustanza kontra d-dijabete. Ghid lit-tabib tieghek jekk ikollok xi għatx eċċessiv jew żieda fil-frekwenza u l-kwantità ta' awrina.
- **Torisel jista' jnaqqas in-numru ta' ċelloli tad-demm li jghinu fit-tagħqid tad-demm u biex jirreżistu l-infezzjonijiet.** Dan jista' jżid ir-riskju ta' fsada/tbengil u infezzjoni (ara s-sezzjoni "Effetti sekondarji possibbli").
- **jekk ghandek jew kellek problemi fl-għajnejn bhal katarretti.** It-tabib tieghek jista' jordnalek eżami tal-għajnejn qabel jew waqt il-kura b'Torisel.
- **jekk qed tinghata Torisel,** inti tista' tkun f'riskju miżjud ta' kancers, bhal kancers tal-gilda u kancers tal-glandoli limfatiċi (limfoma).
- **jekk qed tinghata Torisel,** inti tista' tkun f'riskju miżjud ta' attakk tal-qalb. Ghid lit-tabib tieghek jekk ikun qed ikollok sintomi bhal uġigh jew sensazzjoni ta' pressjoni fis-sider, fid-dirgħajn, fl-ispallejn jew fix-xedda, qtugh ta' nifs, thossok se taqla' (dardir), ansjetà, għaraq jew sturdament.

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Torisel

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

- inibituri tal-protease li jintużaw fil-kura tal-Virus tal-Immunodeficijenza Umana (HIV)
- mediċini antibijotiċi (li jinkludu rifampin) jew antifungali (li jinkludu itraconazole, ketoconazole u voriconazole) użati biex jikkuraw l-infezzjonijiet
- nefazodone jew inibituri selettivi *re-uptake* ta' serotonin li jintużaw biex jikkuraw id-dipressjoni
- mediċini anti-epilettiċi, li jinkludu carbamazepine, phenytoin u phenobarbital
- rifabutin li jintuża għall-kura ta' infezzjoni f'nies bl-HIV u b'mard ieħor
- mediċini li ġejjin mill-ħxejjex jew rimedji naturali li jkun fihom St. John's wort (*Hypericum perforatum*) jintuża biex jikkura dipressjoni ħafifa
- inibituri tal-enzima li tibdel angiotensin (ACE) (bħal enalapril, ramipril, lisinopril) jew imblokkatur tal-kanal tal-kalċju (bħal amlodipine) li jintużaw għall-kura ta' pressjoni tad-demem għolja jew problemi kardjovaskulari oħrajn
- mediċini amfifiliċi li jintużaw għall-kura ta' aritmiji tal-qalb (bħal amiodarone), jew statins li jintużaw għall-kura ta' kolesterol għoli
- sunitinib użat għall-kura tal-kanċer tal-kliewi
- mediċini li huma substrati tal-P-gp (bħal digoxin, vincristine, colchicine, dabigatran, lenalidomide, paclitaxel)
- cannabidiol (użi, fost oħrajn, jinkludu t-trattament ta' aċċessjonijiet)

Torisel ma' ikel u xorb

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

Tqala u treddigh

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

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

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

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

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

Torisel fih propylene glycol. Jekk inti tqila, tihux din il-medicina sakemm ma jkunx rakkomandat mit-tabib tieghek (ara sezzjoni “Torisel fih propylene glycol”). Propylene glycol jista’ jghaddi fil-halib tas-sider, jekk tkun qed tredda’, tihux din il-medicina sakemm ma dan ma jkunx rakkomandat mit-tabib tieghek (ara sezzjoni “Torisel fih propylene glycol”).

Sewqan u thaddim ta’ magni

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

Għal pazjenti li jkun qed jirċievu doża oghla ta’ Torisel għall-kura ta’ limfoma taċ-ċelluli *mantle*, l-ammont ta’ alkohol f’din il-medicina jista’ jindeboli l-hila tieghek biex issuq jew thaddem magni (ara s-sezzjoni hawn taht “Torisel fih l-etanol” [alkohol]).

Torisel fih l-etanol (alkohol)

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

Hu improbabbli li l-ammont ta’ alkohol f’din il-medicina jkollu xi effett fl-adulti u fl-adolexxenti, u hu improbabbli li l-effetti tiegħu jkun jidhru fit-tfal. Jista’ jkollu xi effetti, bħal hedla, fi trabi tat-twelid, u fi tfal żgħar. Jekk għandek il-vizzju tal-alkohol, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek qabel ma tieħu din il-medicina.

L-ammont ta’ alkohol f’din il-medicina jista’ jibdel l-effetti ta’ medicini oħrajn. Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tieħu medicini oħra.

L-ammont ta’ alkohol f’din il-medicina jista’ jindeboli l-hila tieghek biex issuq jew jibdel l-effetti ta’ medicini oħrajn (ara s-sezzjonijiet “Twissijiet u prekawzjonijiet” u “Sewqan u thaddim ta’ magni”).

Torisel fih propylene glycol

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

3. Kif jingħata Torisel

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

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

Reazzjonijiet allergiċi

Għandek **tgħid immedjatement lit-tabib jew lill-infermier tiegħek** jekk ikollok sintomi ta' angjoedima, bhal nefha fil-wiċċ, fl-ilsien jew fil-faringi, u diffikultà biex tieħu n-nifs. Jekk tesperjenza xi haġa minn dawn waqt l-ghoti ta' Torisel, it-tabib jew l-infermier tiegħek iwaqqaf l-infużjoni.

Fsada fil-mohħ

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

Perforazzjoni, tiċrit jew toqob fl-imsaren

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

Insuffiċjenza tal-kliewi

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

Emboliżmu fil-pulmun

Ghandek **tfittex parir mediku immedjatament** jekk thoss qtugh ta' nifs, uġigh fis-sider, sogħla bid-demm, tahbita tal-qalb mghaġġla, dardir, hass hażin, gharaq, tharhir, u ġilda mdellka jew kahlanija. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu kkawżati minn embolu fil-pulmun.

Ghandek tghid ukoll lit-tabib tiegħek mill-ewwel:

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

Effetti sekondarji ohra b'Torisel jistgħu jinkludu:

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

Sensazzjoni ġenerali ta' dghjufija, tertir ta' bard, nefha minhabba żamma ta' fluwidu, uġigh (li jinkludi wġigh fiż-żaqq, fid-dahar, fis-sider u fil-gogi), thoss l-istonku mhux f'postu (nawsja u rimettar), dijarea, stitikezza, uġigh ta' ras, deni, feriti u infjammazzjoni fil-halq u/jew fl-apparat diġestiv, sogħla, pnemonja, hrug ta' demm mill-imnieher, raxx, hakk, ġilda xotta, tnaqqis fl-aptit, qtugh ta' nifs, livelli baxxi ta' potassium fid-demm (li jista' jikkawża dghjufija fil-muskoli), għadd baxx ta' ċelluli tad-demm ħomor, tnaqqis fin-numru ta' tip ta' ċelloli bojod tad-demm li huwa assoċjat ma' zieda fir-riskju ta' infezzjoni, livell għoli ta' zokkor fid-demm, livell għoli ta' kolesterol, livell għoli ta' trigliceridi, axxess, infezzjonijiet (inkluzi infezzjoni fl-ghajnejn, influwenza, infezzjonijiet virali, bronkite), funzjoni anormali tal-kliewi (li tinkludi insuffiċjenza tal-kliewi), testijiet tad-demm li juru tibdil fil-mod kif tkun qiegħda taħdem il-kilwa, tibdil fis-sens tat-togħma, diffikultà biex torqod, għadd baxx ta' plejtlits li jista' jikkaġuna fsada u tbengil.

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

Imnieher inixxi, ħmura u nefha fil-hanek, uġigh fil-halq (li jinkludi feriti fil-halq), stonku minfuħ, uġigh fil-grizmejn, pressjoni għolja tad-demm, ghajn roża li tinkludi disturb ta' ghajnejn li jdemmghu, telf fis-sens tat-togħma, ħmura u nefha tal-follikuli fil-ġilda, reazzjonijiet allergiċi, tqaxxir sever tal-ġilda, zieda fit-tgħaqid tad-demm (li jinkludu trombozi tal-vini), livelli baxxi ta' kalċju fid-demm, livelli baxxi ta' fosfati fid-demm, infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, infjammazzjoni tal-pulmun, fluwidu fil-kavità tas-sider, infezzjoni fid-demm, deidratazzjoni, aġitazzjoni, dipressjoni, tmewwit u tmemnim tal-ġilda, sturdament, nġhas, hrug ta' demm (mix-xofftejn, mill-halq, mill-istonku jew l-imsaren), infjammazzjoni tal-kisja tal-istonku, problemi biex tibra', hrug ta' demm mill-ġilda (tbengil), petekje, disturbi fid-dwiefer, akne, infezzjoni tal-ħmira, infezzjoni fungali, infezzjonijiet fl-apparat urinarju, ċistite, testijiet tad-demm li juru tibdil fil-mod kif ikun qed jahdem il-fwied, livelli għoljin ta' xaħam fid-demm ghajr trigliceridi, dijabete, uġigh fil-muskoli.

Effetti sekundarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

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

Frug ta' demm fil-mohħ f'pazjenti b'tumuri fil-mohħ jew li jkunu qed jieħdu mediċini li jraqu d-demmm, fsada fl-ghajnejn.

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

Effetti sekundarji rari (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna):

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

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

Nefha tal-wiċċ, tax-xufftejn, tal-ilsien jew tal-gerżma li possibbilment tikkawż diffikultà biex tiehu n-nifs

Reazzjonijiet serji tal-ġilda u/jew tal-membrani mukużli jistghu jinkludu infafet bl-uġiħ u deni (*sindrome ta' Stevens-Johnson*).

Uġiħ tal-muskoli, sensitività jew djghufija mhux spjegati li jistghu jindikaw ħsara fil-muskoli (*rabdomijolosi*).

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekundarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Torisel

Qmm din il-mediċina fejn ma tidhix u ma tintlaħaqx mit-tfal.

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

Aħżen fi frigġ (2°C-8°C)

Tagħmlux fil-friż.

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

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

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Torisel

- Is-sustanza attiva hi temsirolimus.

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

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

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

Kif jidher Torisel u l-kontenut tal-pakkett

Torisel hu konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni.

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

Kull pakkett ta' Torisel fih kunjett wieħed tal-ħġieg ta' 1.2 ml ta' konċentrat u kunjett wieħed tal-ħġieg ta' 2.2 ml ta' solvent.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Pfizer, spol.s r.o.

Tel: +420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS

Tlf.: +45 44 201 100

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland 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

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel.: +36 1 488 3700

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer Lda

Tel: +351 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti,

Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,

organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

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

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

It-taghrif li jmiss qed jinghata biss għall-professionisti tal-kura tas-saħħa biss:

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

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

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

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

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

Dilwizzjoni

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

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

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

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

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

PASS 1: ID-DILWIZZJONI TAL-KONĊENTRAT GħAL SOLUZZJONI GħALL-INFUŻJONI BIS-SOLVENT FORNUT

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

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

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

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

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

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

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

Kif Jingħata

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

Rimi

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