

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TORISEL 25 mg/ml koncentrāts un atšķaidītājs infūzijas šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs TORISEL 25 mg/ml koncentrāta flakons satur:
30 mg temsirolīma (temsirolimus), kas ir izšķīdināts, iegūstot 1,2 ml.
Līdz ar to 1 ml TORISEL koncentrāta satur 25 mg temsirolīma.

Atšķaidot TORISEL 25 mg/ml koncentrātu ar 1,8 ml izvilkta atšķaidītāja, temsirolīma koncentrācija šķīdumā ir 10 mg/ml.

Palīgvielas:

Katrs TORISEL 25 mg/ml koncentrāta flakons satur 474 mg bezūdens etilspirta, bet katrs pievienotā atšķaidītāja flakons satur 358 mg bezūdens etilspirta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts un atšķaidītājs infūziju šķīduma pagatavošanai.

Koncentrāts ir dzidrs, no bezkrāsaina līdz gaiši dzeltenam, šķīdums, būtībā bez redzamām daļiņām.

Atšķaidītājs ir dzidrs vai mazliet duļķains, no gaiši dzeltena līdz dzeltenam, šķīdums, būtībā bez redzamām daļiņām

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

TORISEL paredzēts kā primārais līdzeklis metastātiskas nieru šūnu karcinomas slimnieku ārstēšanai, kuriem ir vismaz trīs no sešiem prognostiskiem riska faktoriem (skatīt 5.1).

4.2 Devas un lietošanas veids

TORISEL lietojams tikai tāda ārsta uzraudzībā, kam ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā.

Katra TORISEL 25 mg/ml koncentrāta flakona saturs (1,2 ml) ir jāatšķaida ar 1,8 ml izvilkta atšķaidītāja, lai temsirolīma koncentrācija iegūtajā šķīdumā būtu 10 mg/ml. Izvelciet nepieciešamo 10 mg/ml temsirolīma maisījuma daudzumu un tad to strauji injicējiet 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumam injekcijām.

Norādījumus par sagatavošanu skatīt apakšpunktā 6.6.

Ieteicamā temsirolīma deva neoperējamas vai metastātiskas nieru šūnu karcinomas ārstēšanai, lietojot intravenozi, ir 25 mg, kas ievadīti 30 līdz 60 minūšu laikā vienreiz nedēļā (atšķaidīšanas, lietošanas un iznīcināšanas pamācību skatīt apakšpunktā 6.6).

Pacienti aptuveni 30 minūtes pirms katras temsirolīma devas ievadīšanas būtu intravenozi jāievada no 25 līdz 50 mg difenhidramīna (vai līdzīga antihistamīna).

Ārstēšana ar TORISEL būtu jāturpina tikmēr, kamēr no tās vairs nav klīniski novērojama uzlabojuma vai kamēr neiestājas nepieņemama intoksikācija. Nevienai no pētījuma populācijām (atkarībā no dzimuma, vecuma) īpaša devas pielāgošana nebija nepieciešama.

Ja ir aizdomas par blakusparādībām, var būt nepieciešama īslaicīga temsirolīma terapijas devas samazināšana vai lietošanas pārtraukšana. Ja devas samazināšana vai lietošanas pārtraukšana nenovērš šīs parādības, temsirolīma devu var samazināt pakāpeniski ik pa 5 mg/nedēļā.

Pediatrijas pacienti

Pieredze ar pediatrijas pacientiem ir ierobežota. Nav noskaidrots zāļu drošums un iedarbīgums pediatrijas pacientiem. Tādēļ TORISEL nav ieteicams lietot pediatrijas pacientiem līdz laikam, kad būs pieejama papildu informācija par tā efektivitāti un drošumu.

Veci cilvēki

Īpaša devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru funkciju traucējumi

Pacientiem ar nieru funkciju traucējumiem temsirolīma devas mainīšana nav ieteicama. Slimniekiem ar smagiem nieru funkciju traucējumiem temsirolīms būtu jālieto uzmanīgi (skatīt apakšpunktu 4.4).

Aknu funkciju traucējumi

Lietojot temsirolīmu pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem, jāievēro piesardzība. Temsirolīma lietošana pacientiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret temsirolīmu, tā metabolītiem (arī sirolīmu), polisorbātu 80 un TORISEL palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pediatrijā

Tā kā nav datu par drošumu, temsirolīma lietošana pediatrijas pacientiem nav ieteicama.

Veci cilvēki

Pamatojoties uz 3. fāzes pētījumu rezultātiem, vecākiem pacientiem, iespējams, smagāk izpaudīsies dažas blakusparādības, piemēram, tūska un pneimonija.

Nieru funkcijas traucējumi

Tā kā temsirolīma izdalīšanās caur nierēm ir nenozīmīga, pētījumi ar pacientiem, kuriem ir dažāda smaguma nieru funkcijas traucējumi, netika veikti (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.2). Pacientiem, kam tiek veikta hemodialīze, TORISEL pētījumi netika veikti.

Aknu funkcijas traucējumi

Temsirolīmu galvenokārt noārda aknas. Pašlaik nav pieejami dati par tā ietekmi uz aknu funkciju traucējumiem un/vai aknās esošo metastāžu ietekmi uz temsirolīma deponēšanos (skatīt apakšpunktu 4.2).

Intracerebrāla asiņošana

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

Nieru mazspēja

Pacientiem, kas lieto TORISEL neoperējamās vai metastātiskās nieru šūnu karcinomas ārstēšanai un/vai kuriem jau ir nieru mazspēja, ir novērota nieru mazspēja (arī letāls iznākums) (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Katarakta

Dažiem pacientiem, kas lietoja temsirolīmu kombinācijā ar alfa-interferonu, tika novērota katarakta.

Paaugstinātas jutības reakcijas/ reakcijas pret infūziju

Temsirolīms var izraisīt paaugstinātas jutības reakcijas un reakcijas pret infūziju, (ieskaitot arī dzīvību apdraudošas un atsevišķos gadījumos letālas reakcijas), kas izpaužas, piemēram, kā pietūkuks, sāpes krūtīs, apgrūtināta elpošana, pazemināts asinsspiediens, elpošanas apstāšanās, samaņas zudums, paaugstināta jutība un anafilakse (skatīt apakšpunktu 4.8). Šīs reakcijas var sākties ļoti ātri pirmās infūzijas laikā, taču ir iespējamas arī turpmākajās infūzijās. Pacienti ir jānovēro jau no infūzijas sākuma, un ir jābūt pieejamai adekvātai atbalsta terapijai. Ja pacientam ir smaga reakcija pret infūziju, temsirolīma infūzija ir jāpārtrauc un jāveic piemērota terapija. Pirms turpināt temsirolīma ievadīšanu pacientiem ar smagām vai dzīvību apdraudošām reakcijām, ir jāsalīdzina terapijas ieguvumi un ar preparāta lietošanu saistītais risks.

Ja slimniekam, lai gan iepriekš veikta profilakse, TORISEL infūziju laikā rodas paaugstinātas jutības reakcija, infūzija jāpārtrauc, un viņš jānovēro vismaz 30-60 minūtes (atkarībā no reakcijas smaguma). Pēc ārsta izvēles ārstēšanu var atsākt, aptuveni 30 minūtes pirms TORISEL infūzijas atsākšanas, pacientam ievadot H₁ receptoru antagonistu (piemēram, difenhidramīnu vai līdzīgu antihistamīnu) un H₂ receptoru antagonistu (20 mg famotidīna intravenozi vai 50 mg ranitidīna intravenozi). Var ievadīt kortikosteroīdus, taču šādu preparātu efektivitāte šajā gadījumā nav noteikta. Infūziju var atsākt lēnākā tempā (līdz 60 minūtēm), un tā ir jāpabeidz sešās stundās, sākot no brīža, kad TORISEL tika pievienots 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumam injekcijām.

Tā kā pirms intravenozas temsirolīma ievadīšanas ieteicams ievadīt H₁ antihistamīnus, temsirolīma lietošana slimniekiem, kuriem ir zināma paaugstināta jutība pret antihistamīniem vai kuriem nedrīkst lietot antihistamīnus citu medicīnisku iemeslu dēļ, jāveic piesardzīgi.

Pastiprinātas jutības reakcijas, arī anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas, angioedēma, ekfoliatīvs dermatīts un paaugstinātas jutības izraisīts vaskulīts, tiek saistīts ar sirolīma perorālu lietošanu.

Hiperglikēmija/ glikozes nepanesība/ cukura diabēts

Pacienti jābrīdina, ka TORISEL lietošana var paaugstināt glikozes līmeni asinīs gan diabēta slimniekiem, gan tiem slimniekiem, kas neslimo ar diabētu. Klīniskā pētījumā ziņots, ka 26% pacientu blakusparādība bija hiperglikēmija. Tādēļ var būt nepieciešams sākt insulīna un/vai hipoglikēmiska preparāta lietošanu, vai, ja tādi tiek lietoti, palielināt to devu. Pacientiem būtu jāiesaka pievērst uzmanību un ziņot par pārmērīgām slāpēm vai palielinātu urinācijas biežumu vai apjomu.

Infekcijas

Pacientiem var būt nomākta imunitāte, tādēļ tie rūpīgi jānovēro, vai neattīstās infekcijas, arī oportūnistiskas infekcijas.

Intersticiālā plaušu slimība

Pacientu vidū, kas reizi nedēļā intravenozi lietoja TORISEL, ir bijuši nespecifiska intersticiāla pneimonīta gadījumi, arī reti nāves gadījumi. Dažiem pacientiem bija asimptomātisks pneimonīts, kuru noteica ar datortomogrāfisku vai rentgenoloģisku krūškurvja izmeklēšanu. Citiem bija tādi simptomi kā aizdusa, klepus un drudzis. Dažiem pacientiem TORISEL lietošana bija jāpārtrauc vai jāordinē kortikosteroīdu un/vai antibiotiku terapija, bet citiem lietošana norisēja bez papildu iejaukšanās. Pacienti būtu jānovēro, vai nerodas klīniski elpošanas traucējumu simptomi.

Hiperlipidēmija

Pacientiem ar nieru šūnu karcinomu TORISEL lietošana ir saistīta ar triglicerīdu un holesterīna līmeņa paaugstināšanos serumā. Klīniskā pētījumā ziņots, ka 27% pacientu blakusparādība bija hiperlipidēmija. Tādēļ var būt nepieciešams sākt lietot lipīdu līmeni pazeminošus preparātus vai, ja tādi jau tiek lietoti, palielināt to devu. Pirms TORISEL lietošanas un lietošanas laikā jāpārbauda seruma holesterīna un triglicerīdu līmenis.

Komplikācijas brūču dzīšanā

TORISEL lietošana ir saistīta ar nenormālu brūču dzīšanu; tādēļ jāievēro piesardzība, lietojot TORISEL pirms un pēc ķirurģiskas iejaukšanās.

Vienlaicīga lietošana ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoriem

Dažiem pacientiem, kas lietoja temsirolīmu vienlaikus ar AKE inhibitoriem, novēroja angioneirotiskai tūskai līdzīgas reakcijas (ieskaitot vēlīnas reakcijas, kas attīstījās divus mēnešus pēc terapijas sākšanas) (skatīt apakšpunktu 4.5).

Līdzekļi, kas inducē CYP3A metabolismu

Tādi līdzekļi, kā karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, rifampicīns, rifabutin, rifapentīns un asinszāle ir spēcīgi CYP3A4/5 inducētāji, un var pavājināt aktīvo grupu, temsirolīma un tā metabolīta – sirolīma kopējo iedarbību. Tādēļ nebūtu vēlams nepārtraukta lietošana ilgāk par 5-7 dienām ar preparātiem, kuri spēj inducēt CYP3A4/5.

Līdzekļi, kas nomāc CYP3A metabolismu

Tādi līdzekļi, kā proteāžu inhibitori (indinavīrs, nelfinavīrs, ritonavīrs), pretsēnīšu līdzekļi (piemēram, itraconazols, ketokonazols, vorikonazols), kalcija kanālu blokatori (piemēram, diltiazēms, verapamils), makrolīdās antibiotikas (piemēram, klaritromicīns, eritromicīns), cimetidīns, greipfrūtu sula, aprepitāns, fluvoksamīns un nefazodons ir spēcīgi CYP3A4 inhibitori, un tie var palielināt aktīvo grupu, temsirolīma un tā metabolīta – sirolīma koncentrāciju asinīs. Tādēļ nebūtu vēlams lietošana vienlaikus ar preparātiem, kuri spēj spēcīgi nomākt CYP3A4. Vienlaicīga ārstēšana kopā ar preparātiem, kas mēreni spēj nomākt CYP3A4 būtu jāveic piesardzīgi (skatīt apakšpunktu 4.5). Jāapsver alternatīva ārstēšana ar līdzekļiem, kas nenomāc CYP3A4.

Vakcinācijas

Imūndepresanti var ietekmēt reakciju pret vakcinācijām. TORISEL lietošanas laikā vakcinācija var būt mazāk iedarbīga. Lietojot TORISEL, nevajadzētu veikt vakcināciju ar dzīvām vakcīnām. Dzīvū vakcīnu piemēri: masalu, cūciņu, masaliņu, poliomiēlīta, tuberkulozes, A hepatīta, vējbaku un TY21a vēdertīfa vakcīnas.

Palīgvielas

Šīs zāles (koncentrāta – atšķaidītāja maisījums) satur 35% tilpuma etanola (spirta), proti, līdz 693,5 mg uz vienu devu, kas ir ekvivalents 17,6 ml alus, 7,3 ml vīna uz vienu devu.

Kaitīgs cilvēkiem, kas cieš no alkoholisma.

Tas būtu jāņem vērā arī, ārstējot grūtnieces, sievietes, kas zīda bērnu, bērnus un tādas augsta riska grupas slimniekus, kā pacientus ar aknu slimībām vai epilepsiju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Vienlaicīga lietošana ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoriem

Dažiem pacientiem, kas lietoja temsirolīmu vienlaikus ar AKE inhibitoriem, novēroja angioneirotiskai tūskai līdzīgas reakcijas (ieskaitot vēlīnas reakcijas, kas attīstījās divus mēnešus pēc terapijas sākšanas) (skatīt apakšpunktu 4.4).

Līdzekļi, kas inducē CYP3A metabolismu

Vienlaicīga intravenoza TORISEL un rifampicīna – spēcīga CYP3A4/5 inducētāja, lietošana ievērojami neietekmē temsirolīma C_{max} (maksimālā koncentrācija) un AUC (laukums zem koncentrācijas līknes/laika līkne), bet samazina sirolīma C_{max} par 65% un AUC - par 56% salīdzinājumā ar koncentrāciju, kāda ir, lietojot vienu pašu TORISEL. Tādēļ nebūtu vēlama lietošana vienlaikus ar preparātiem, kuri spēj inducēt CYP3A4/5 (skatīt apakšpunktu 4.4).

Līdzekļi, kas nomāc CYP3A metabolismu

Vienlaicīga TORISEL 5 mg devas lietošana kopā ar ketokonazolu – spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, ievērojami neietekmē temsirolīma C_{max} vai AUC; bet sirolīma AUC palielinās 3,1 reizi un AUC_{sum} (temsirolīms + sirolīms) palielinās 2,3 reizes salīdzinājumā ar koncentrāciju, kāda ir, lietojot vienu pašu TORISEL. Ietekme uz nesaistīta sirolīma koncentrāciju netika noteikta, bet ir paredzams, ka ietekme uz koncentrāciju pilnasinīs ir lielāka, jo tas piesātina eritrocītu saistīšanas vietas. Ietekme var būt lielāka arī, ja lieto 25 g devu.

Vielas, kas ir spēcīgi CYP3A4 aktivitātes inhibitori (piemēram, proteāžu inhibitori, pretsēnīšu līdzekļi, makrolīdās antibiotikas, nefazodons, selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori), palielina sirolīma koncentrāciju asinīs. Nebūtu vēlama TORISEL lietošana vienlaikus ar līdzekļiem, kuriem ir spēcīgs CYP3A4 nomākšanas potenciāls (skatīt apakšpunktu 4.4). Vienlaicīga ārstēšana kopā ar mēreniem CYP3A4 inhibitoriem jāveic piesardzīgi.

Mijiedarbība ar zālēm, kuru metabolismā piedalās CYP2D6

Papildus lietojot temsirolīmu 25 mg devā, 23 veseliem cilvēkiem dezipramīna – CYP2D6 substrāta, koncentrācija netika ietekmēta. Nav paredzama klīniski ievērojama ietekme, ja TORISEL tiek lietots kopā ar līdzekļiem, kuru metabolismā piedalās CYP2D6.

Mijiedarbība ar zālēm, kas ir P-glikoproteīna substrāti

Temsirolīms *in vitro* pētījumā inhibēja tādu P-glikoproteīna substrātu transportu, kuru IC₅₀ vērtība bija 2 μM. Šīs atrades klīniskā nozīme nav skaidra.

Amfifilas zāles

Temsirolīmu saista ar fosfolipidozi žurkām. Fosfolipidozi nenovēroja pelēm un pērtiķiem, kurus ārstēja ar temsirolīmu, tā netika ziņota arī par cilvēkiem, kurus ārstēja ar temsirolīmu. Lai gan fosfolipidoze netiek norādīta kā iespējamais risks pacientiem, kuri lieto temsirolīmu, ir palielināta iespēja rasties amfifiliskai pulmonārajai toksicitātei slimniekiem, kas lieto temsirolīmu kombinācijā ar citām amfifiliskām zālēm, piemēram, amiodaronu vai statīniem.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Nav pietiekamu datu par temsirolīma lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti. Reprodukktīvo spēju pētījumos dzīvniekiem temsirolīms izraisīja embrija/augļa toksicitāti, kas izpaudās kā mirstība un samazināts augļa svars (saistībā ar kaulu osifikācijas aizkavēšanos) žurkām un trušiem. Teratogēno iedarbību (omfalocēle) novēroja trušiem. Ir ziņots par pazeminātu auglību un daļēji atgriezenisku spermatozoīdu skaita samazinājumu žurku tēviņiem (skatīt apakšpunktu 5.3).

Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. TORISEL nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien embrija apdraudējumu attaisno sagaidāmais labums mātei.

Tā kā risks, ja iedarbība notiek agrīnā grūtniecības stadijā, nav zināms, sievietēm dzemdēt spējīgā vecumā ir jāiesaka izvairīties no grūtniecības TORISEL lietošanas laikā.

Vīriešiem, kuriem ir dzemdēt spējīga vecuma partneres, TORISEL lietošanas laikā būtu jālieto medicīniski piemērota kontracepcija (skatīt apakšpunktu 5.3).

Nav zināms, vai temsirolīms izdalās mātes pienā. Temsirolīma ekskrecija pienā dzīvniekiem nav pētīta. Tomēr sirolīms, kas ir galvenais temsirolīma metabolīts, žurkām tiek izdalīts laktācijas laikā. Tā kā temsirolīms bērnam zīdīšanas laikā var radīt nevēlamas blakusparādības, zīdīšana terapijas laikā būtu jāpārtrauc.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Trešās fāzes pētījumā kopumā tika ārstēti 626 slimnieki, kas pēc nejaušības principa tika sadalīti trīs randomizētās, atklātu pētījumu grupās: viena lietoja tikai α -interferonu (IFN- α), otra – tikai TORISEL, bet trešā – TORISEL un IFN- α . Terapijai tika pakļauti 616 pacienti: divi simti slimnieku lietoja IFN- α reizi nedēļā; 208 slimnieki lietoja 25 mg TORISEL reizi nedēļā; bet 208 slimnieki lietoja IFN- α un TORISEL reizi nedēļā. Trešās fāzes pētījumu rezultāti liecina, ka vecākiem pacientiem iespējamās biežākas blakusparādības, tai skaitā sejas tūska un pneimonija.

Vissmagākās reakcijas, kas novērotas, lietojot TORISEL, ir pārmērīga jutīguma/ar infūziju saistītas reakcijas (ieskaitot dzīvību apdraudošas un atsevišķos gadījumos letālas reakcijas), hiperglikēmijas/glikozes nepanesamība, infekcijas, intersticiālā plaušu slimība, hiperlipēmija, intracerebrāla asiņošana, nieru mazspēja, zarnu perforācija un brūču dzīšanas komplikācijas.

Visbiežāk sastopamās ($\geq 30\%$) blakusparādības (visu smaguma pakāpju), kas novērotas, lietojot TORISEL, ir anēmija, slikta dūša, izsitumi (ietverot niezošus izsitumus, makulopapulārus izsitumus, strutainus izsitumus), anoreksija, tūska (ietverot sejas tūsku un perifēro tūsku) un astēnija.

Dažiem pacientiem, kas lietoja temsirolīmu kombinācijā ar interferonu- α , tika novērota katarakta.

Papildus informāciju, kas attiecas uz nopietnām blakusparādībām skatīt apakšpunktā 4.4, tajā skaitā atbilstošo rīcību, kas būtu jāpieņem, ja parādās raksturīgās reakcijas.

Turpmāk sniegtajā sarakstā iekļautas klīniskajā pētījumā (1. pētījums) novērotās blakusparādības. Sarakstā iekļauti tikai tie gadījumi, par kuriem ir pamatotas aizdomas, ka tos izraisījusi TORISEL intravenoza lietošana.

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Nevēlamās parādības sakārtotas šādās kategorijās:

Ļoti bieži: $\geq 1/10$

Bieži: $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$

Retāk: $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$

1. klīniskajā pētījumā novērotās blakusparādības				
Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādības	Visas pakāpes n (%)	Pakāpe 3. un 4.n (%)
Izmeklējumi	Ļoti bieži	palielināts kreatīna daudzums asinīs	30 (14)	6 (3)
	Bieži	palielināts aspartāta aminotransferāzes daudzums	17 (8)	3 (1)
	Bieži	palielināts alanīna aminotransferāzes daudzums	12 (6)	1 (1)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	trombocitopēnija	28 (14)	3 (1)
	Ļoti bieži	anēmija	94 (45)	41 (20)
	Bieži	neitropēnija	15 (7)	6 (3)
	Bieži	leikopēnija	13 (6)	1 (1)
	Bieži	limfopēnija	11 (5)	9 (4)
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	garšas sajūtas traucējumi	31 (15)	0 (0)
	Bieži	garšas sajūtas zudums	11 (5)	0 (0)
	Retāk	intracerebrāla asiņošana	1 (1)	1 (1)
Acu slimības	Bieži	konjunktivīts (arī asarošanas traucējumi)	15 (7)	1 (1)
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Perikarda izsvīdums (ieskaitot hemodinamiski nozīmīgu perikarda izsvīdumu, kas prasa iejaukšanos)	2 (1)	1 (1)
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	aizdusa	58 (28)	18 (9)
	Ļoti bieži	deguna asiņošana	25 (12)	0 (0)
	Ļoti bieži	klepus	54 (26)	2 (1)
	Bieži	pneimoniīts (ievertot letālus gadījumus) (skatīt apakšpunktu 4.4)	4 (2)	1 (1)
	Bieži	Pleiras izsvīdums	8 (4)	5 (2)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	vēdersāpes	44 (21)	9 (4)
	Ļoti bieži	vemšana	40 (19)	4 (2)
	Ļoti bieži	stomatīts	42 (20)	3 (1)
	Ļoti bieži	caureja	57 (27)	3 (1)
	Ļoti bieži	nelabums	77 (37)	5 (2)
	Bieži	vēdera apjoma palielināšanās	9 (4)	1 (1)
	Bieži	sāpes mutē	5 (2)	0 (0)
	Bieži	gingivīts	5 (2)	0 (0)
	Bieži	aftozs stomatīts	8 (4)	1 (0)
Retāk	zarnu perforācija	1 (0,5)	1 (0,5)	
Nieru un urīnceļu traucējumi	Bieži	nieru mazspēja (ietverot letālus gadījumus) (skatīt apakšpunktu 4.4)	4 (2)	2 (1)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	izsitumi (ietverot niezošus izsitumus, makulopapulārus izsitumus, strutainus izsitumus)	88 (42)	10 (5)
	Ļoti bieži	niezoši izsitumi	40 (19)	1 (1)
	Ļoti bieži	akne	21 (10)	0 (0)
	Ļoti bieži	nagu problēmas	28 (14)	0 (0)
	Ļoti bieži	sausa āda	22 (11)	1 (1)
	Bieži	eksfoliatīvais dermatīts	16 (8)	0 (0)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	muguras sāpes	41 (20)	6 (3)
	Ļoti bieži	locītavu sāpes	37 (18)	2 (1)
Metabolisma un barošanās traucējumi	Ļoti bieži	hipokaliēmija	20 (10)	7 (3)
	Ļoti bieži	hiperglikēmija/cukura diabēts*	53 (26)	22 (11)
	Ļoti bieži	hiperholesterinēmija	51 (24)	1 (1)

1. klīniskajā pētījumā novērotās blakusparādības				
Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādības	Visas pakāpes n (%)	Pakāpe 3. un 4.n (%)
	Ļoti bieži	hiperlipidēmija	57 (27)	8 (4)
	Ļoti bieži	anoreksija	66 (32)	6 (3)
	Bieži	hipofosfatēmija	17 (8)	11 (5)
Infekcijas un parazītozes	Ļoti bieži	bakteriālas un vīrusu infekcijas (ietverot infekcijas, celulītu, herpes zoster, herpes simplex, bronhītu, sastrutojumus)	42 (20)	6 (3)
	Ļoti bieži	urīnceļu infekcijas (ietverot dizūriju, hematūriju, cistītu, biežu urinēšanu, urīnceļu infekcijas)	31 (15)	4 (2)
	Ļoti bieži	faringīts	25 (12)	0 (0)
	Ļoti bieži	rinīts	20 (10)	0 (0)
	Bieži	pneimonija	17 (8)	5 (2)
	Bieži	augšējo elpošanas ceļu infekcija	14 (7)	0 (0)
	Bieži	folikulīts	4 (2)	0 (0)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	vēnu trombembolija (ietverot dziļo vēnu trombozi, plaušu emboliju)	5 (2)	3 (1)
	Bieži	hipertensija	14 (7)	3 (1)
	Bieži	tromboflebīts	2 (1)	0 (0)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	mukozīts	39 (19)	2 (1)
	Ļoti bieži	sāpes	59 (28)	11 (5)
	Ļoti bieži	sāpes krūtīs	34 (16)	2 (1)
	Ļoti bieži	tūska (ietverot tūska, sejas tūska, perifēro tūska)	72 (35)	7 (3)
	Ļoti bieži	paaugstināta temperatūra	51 (24)	1 (1)
	Ļoti bieži	astēnija	106 (51)	23 (11)
	Bieži	pasliktināta brūču dzīšana	3 (1)	0 (0)
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži	alerģiskas, paaugstinātas jutības reakcijas	18 (9)	0 (0)

* Pacienti jāinformē, ka ārstēšana ar TORISEL var būt saistīta ar paaugstinātu glikozes līmeni asinīs diabēta slimniekiem, kā arī tiem slimniekiem, kuri neslimo ar diabētu.

4.9 Pārdozēšana

Intravenozas TORISEL pārdozēšanas gadījumā nav nepieciešama specifiska ārstēšana. Atkārtota intravenoza TORISEL lietošana nieru audzēju slimniekiem līdz pat 220 mg/m² temsirolīma devām bija droša.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Proteīnkināzes inhibitori ATĶ kods: L01X E09

Temsirolīms ir selektīvs mTOR (rapamicīna mērķmolekula zīdītājiem – mammalian target of rapamycin) inhibitoris. Temsirolīms saistās ar intracelulāro proteīnu (FKBP-12), bet proteīna un temsirolīma komplekss saistās ar mTOR, kas kontrolē šūnu dalīšanos un nomāc tās aktivitāti. mTOR aktivitātes nomākums aptur apstrādātu audzēju šūnu augšanu G1 stadijā, ko izraisa šūnu dzīves cikla regulējošo proteīnu, piemēram, D-tipa ciklīnu, c-myc un ornitīna dekarboksilāzes, translācijas pārtraukšana. Temsirolīma iedarbība izpaužas, veidojot kompleksu ar FKBP-12 un mTOR. Kad

mTOR ir sasaistīts šajā kompleksā, tā fosforilēšanas aktivitāte, un attiecīgi proteīnu translācijas faktoru (4E-BP1 un S6K, abi atrodas P13 kināzes/AKT metabolisma ceļā aiz mTOR) aktivitātes kontrole, kas regulē šūnu dalīšanos, tiek bloķēta.

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

Klīniskā efektivitāte

TORISEL drošums un efektivitāte, ārstējot neoperējamu vai metastātisku nieru šūnu karcinomu (RCC) tika pētīta šādos divos randomizētos klīniskos pētījumos:

1. pētījums

1. pētījums bija trešās fāzes daudzcentru, trīs grupu, randomizēts, atklāts pētījums, kurā tika iesaistīti iepriekš neārstēti pacienti ar neoperējamu vai metastātisku nieru šūnu karcinomu un trim vai vairāk no sešiem iepriekš izvēlētiem slimības norises riska faktoriem (randomizēti izvēlēti pacienti, kuriem pagājis mazāk par gadu kopš pirmo reizi diagnosticēta RCC, Karnofsky veiktspējas statuss ir 60 vai 70, hemoglobīna līmenis ir zemāks par apakšējo normas vērtību, koriģētais kalcija daudzums ir lielāks par 10 mg/dl, laktāta dehidrogenāze > 1,5 reizes nekā normas augšējā robeža, vairāk par vienu metastāzi). Pētījuma primārais rādītājs bija vispārēja dzīvildze (OS). Pētījuma sekundārie rādītāji ietvēra dzīvildzi bez slimības progresēšanas (PFS), objektīvo reakcijas ātrumu (ORR), klīnisko ieguvumu intensitāti, laiku pēc ārstēšanas neveiksmes (TTF) un kvalitātes regulētu dzīvildzes mērījumu. Pacienti trīs ģeogrāfiskos reģionos tika sašķiroti pēc stāvokļa pirms nefrektomijas un randomizēti iedalīti grupās (1:1:1), kas lietoja tikai IFN- α (n=207), tikai TORISEL (25 mg nedēļā; n=209) vai IFN- α un TORISEL kombināciju (n=210). 1. pētījums liecina par statistiski ticamu ievērojamu TORISEL 25 mg devas lietošanas pārkāpumu pār IFN- α , vērtējot primāro rādītāju OS, otrajā iepriekš noteiktajā starpposmu analīzē (n=446 gadījumi, p=0,0078). TORISEL lietotāju grupā vidējā OS bija par 49% lielāka nekā IFN- α lietotāju grupā. TORISEL lietošana uzrādīja arī ievērojami lielākus ieguvumus sekundārajos rādītājos PFS, TTF un klīnisko ieguvumu intensitātē nekā IFN- α lietošana.

TORISEL 15 mg un IFN- α kombinācija nedeļa nozīmīgu vispārējās dzīvildzes palielinājumu, salīdzinot ar grupu, kas lietoja vienu pašu IFN- α lietošanu, ne starpposmu analīzē (vidēji 8,4 un 7,3 mēneši, riska attiecība = 0,96, p = 0,6965), ne arī beigu analīzē (vidēji 8,4 un 7,3 mēneši, riska attiecība = 0,93, p = 0,4902). Ārstēšana ar TORISEL un IFN- α kombināciju deva statistiski ievērojamu atsevišķu 3-4 blakusparādību (ķermeņa masas zudums, anēmija, neitropēnija, trombocitopēnija un gļotādu iekaisums) sastopamības biežuma palielinājumu salīdzinājumā ar blakusparādībām, kādas tika novērotas grupās, kas lietoja tikai IFN- α vai tikai TORISEL.

TORISEL 1. pētījuma efektivitātes rezultātu kopsavilkums

Parametrs	TORISEL n = 209	IFN- α n = 207	P-vērtība ^a	Riska attiecība (95% CI) ^b
Iepriekš noteiktā starpposmu analīze				
Vidējā vispārējā dzīvildze Mēneši (95% CI)	10,9 (8,6; 12,7)	7,3 (6,1; 8,8)		
			0,0078	0,73 (0,58; 0,92)
Beigu analīze				
Vidējā vispārējā dzīvildze Mēneši (95% CI)	10,9 (8,6; 12,7)	7,3 (6,1; 8,8)	0,0252	0,78 (0,63; 0,97)
Neatkarīgi novērtētā vidējā dzīvildze bez slimības progresēšanas Mēneši (95% CI)	5,6 (3,9; 7,2)	3,2 (2,2; 4,0)	0,0042	0,74 (0,60; 0,91)
Pētnieka novērtētā vidējā dzīvildze bez slimības progresēšanas Mēneši (95% CI)	3,8 (3,6; 5,2)	1,9 (1,9; 2,2)	0,0028	0,74 (0,60; 0,90)
Neatkarīgi novērtētais vispārējais reakcijas ātrums % (95% CI)	9,1 (5,2; 13,0)	5,3 (2,3; 8,4)	0,1361 ^c	NA

CI = ticamības intervāls; NA = nav piemērojams.

- Pamatojas uz logaritmiskā sadalījuma testu, šķirojot pacientus pēc pazīmēm pirms nefrektomijas un pēc reģiona.
- Pamatojas uz Cox proporcionālā riska modeli, sadalot pēc pazīmēm pirms nefrektomijas un pēc reģiona.
- Pamatojas uz Cochran-Mantel-Haenszel testu, sadalot pēc pazīmēm pirms nefrektomijas un pēc reģiona.

1. pētījumā 1,31% ar TORISEL ārstēto pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki. Pacientiem, kas bija jaunāki par 65 gadiem, vispārējā dzīvildze bija 12 mēneši (95% CI 9,9, 14,2) ar riska attiecību 0,67 (95% CI 0,52, 0,87) salīdzinājumā ar grupu, kas lietoja IFN- α . Pacientiem, kam bija 65 gadi un vairāk, vidējais vispārējā dzīvildze bija 8,6 mēneši (95% CI 6,4, 11,5) ar riska attiecību 1,15 (95% CI 0,78, 1,68) salīdzinājumā ar grupu, kas lietoja IFN- α .

2. pētījums

2. pētījums bija randomizēts, dubultakls, daudzcentru, ambulatorisku pacientu pētījums, kurā vērtēja TORISEL trīs devu lielumu efektivitāti, drošumu un farmakokinētiku, lietojot iepriekš ārstētiem pacientiem ar neoperājamu vai metastātisku RCC. Efektivitātes primārais rādītājs bija ORR, kā arī tika novērtēta OS. Simts vienpadsmit (111) pacienti randomizēti attiecībā 1:1:1 lietoja intravenozi 25 mg,

75 mg vai 250 mg temsirolīma nedēļā. Pacientu grupā (n=36), kas lietoja 25 mg, visiem attīstījās metastāzes; 4 (11%) pirms tam nebija veikta ķīmijterapija vai imūnterapija; 17 (47%) pirms tam bija veikts viens ārstēšanas kurss, bet 15 (42%) pirms tam tika veikti 2 vai vairāk RCC ārstēšanas kursi. Divdesmit septiņiem (27, 75%) tika veikta nefrektomija. Divdesmit četriem (24, 67%) bija austrumu sadarbības onkoloģiskās grupas (ECOG) veiktspējas statuss (PS) = 1, bet 12 (33%) ECOG PS = 0.

Pacientiem, kas nedēļā lietoja 25 mg temsirolīma, OS bija 13,8 mēneši (95% CI: 9,0, 18,7 mēneši); ORR bija 5,6% (95% CI: 0,7, 18,7%).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

Lietojot intravenozi vienu 25 mg temsirolīma devu, pacientiem ar audzēju vidējā C_{max} pilnasinīs bija 585 ng/ml (mainības koeficients CV=14%), bet vidējā AUC asinīs bija 1627 ng•h/ml (CV=26%).

Sadalījums

Temsirolīms izrāda polieksponeciālu koncentrācijas samazināšanos pilnasinīs, un sadalījums atkarīgs no atvieglotas saistīšanās ar asins šūnu FKBP-12. Saistīšanās vidējā (standarta novirze SD) disociācijas konstante (K_d) bija 5,1 (3,0) ng/ml, norādot koncentrāciju, kurā 50% asins šūnu saistīšanās vietas bija aizņemtas. Temsirolīma sadalījums ir atkarīgs no devas, ar 1,4 mg (no 0,47 līdz 2,5 mg) vidējo (10., 90. procentiles) maksimālo specifisko saistīšanos pie asins šūnām. Slimniekiem ar audzēju pēc vienreizējas 25 mg temsirolīma devas intravenozas lietošanas sadalījuma vidējais nemainīgā stāvokļa tilpums pilnasinīs bija 172 litri.

Metabolisms

Pēc intravenozas lietošanas cilvēkiem kā temsirolīma ekvipotents galvenais metabolīts tika konstatēts sirolīms. Temsirolīma metabolisma pētījumos *in vitro* tika konstatēts sirolīms, seko-temsirolīms un seko-sirolīms; papildu metabolisma ceļi bija hidroksilēšana, reducēšana un demetilēšana. Slimniekiem ar audzēju pēc vienreizējas 25 mg intravenozas devas lietošanas sirolīma AUC bija 2,7 reizes lielāka nekā temsirolīma AUC, jo sirolīmam ir būtiski ilgāks pussabrukšanas periods.

Eliminācija

Pēc vienreizējas temsirolīma 25 mg intravenozas devas lietošanas temsirolīma vidējais \pm SD sistēmiskais klīrenss bija $11,4 \pm 2,4$ l/h. Temsirolīma un sirolīma vidējais pussabrukšanas periods bija attiecīgi 17,7 stundas un 73,3 stundas. Pēc [14 C] temsirolīma lietošanas, 78% lietotās devas izvadīšana notika galvenokārt ar fekālijām, 4,6% aktīvās vielas un metabolītu izvadīšana notika caur nierēm.

Ir pierādīts, ka *in vitro* temsirolīms un sirolīms kalpo par P-gp substrātu. Iespējamā temsirolīma un sirolīma ietekme uz P-gp eliminācijas aizkavēšanu *in vivo* nav pētīta.

Īpašas pacientu grupas

Aknu funkciju traucējumi

Pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem temsirolīma un sirolīma farmakokinētika netika izmeklēta (skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.4).

Dzimums, masa, rase, vecums

Dzimums un ķermeņa masa būtiski neietekmē temsirolīma un sirolīma farmakokinētiku. Netika novērotas iedarbības atšķirības starp datiem, kas iegūti no baltās rases, japāņu un melnādaino cilvēku populācijām.

Temsirolīma un sirolīma farmakokinētikas dati pieejami pacientiem līdz 79 gadu vecumam. Šķiet, ka vecums būtiski neietekmē temsirolīma un sirolīma farmakokinētiku.

Pediatrijas populācija

Pediatrijas pacientiem temsirolīma un sirolīma farmakokinētika netika izmeklēta.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Klīniskajos pētījumos blakusparādības netika novērotas, bet pētījumos ar dzīvniekiem tādas tika novērotas, lietojot devas, kas ir līdzīgas vai mazākas nekā klīniskās devas, pie kam iespējamā klīniskā atbilstība bija šāda: aizkuņģa dziedzera saliņu šūnu vakuolizācija (žurkas), sēklinieku kanāliņu deģenerācija (peles, žurkas un pērtiķi), limfoidā atrofija (peles, žurkas un pērtiķi), resnās/aklās zarnas dažādu šūnu iekaisums (pērtiķi) un plaušu fosfolipidoze (žurkas).

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

Pelēm, žurkām un pērtiķiem tika novērotas vispārējas iekaisuma reakcijas, par ko liecina palielināts fibrinogēna un neitrofilu daudzums un/vai pārmaiņas serumā, lai gan dažos gadījumos klīniskās patoloģiskās pārmaiņas tika pieskaitītas ādas vai zarnu iekaisumam, kā norādīts iepriekš. Dažiem dzīvniekiem nenovēroja specifiskas klīniskas vai histoloģiskas pārmaiņas, kas liecinātu par iekaisumu.

In vitro baterijas testā (*Salmonella typhimurium* un *Escherichia coli* bakteriāla reversā mutācija, peļu limfomas šūnu turpvērstā mutācija un Ķīnas kāmju olnīcu šūnu hromosomu aberācijas) un in vivo (peļu kodoliņu) testos temsirolīms neuzrādīja genotoksicitāti.

Kancerogenitātes pētījumi temsirolīmam netika veikti, bet sirolīms – cilvēkiem galvenais temsirolīma metabolīts, bija kancerogēns pelēm un žurkām. Veiktajos kancerogenitātes pētījumos ar pelēm un/vai žurkām tika ziņota šāda iedarbība: granulocitārā leikēmija, limfoma, aknu šūnu adenoma un karcinoma, un sēklinieku adenoma.

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Koncentrāts:

bezūdens etilspirts
visu veidu *rac-a*-tokoferols (E 307)
propilēnglikols
bezūdens citronskābe (E 330)

Atšķaidītājs:

polisorbāts 80 (E-433)
makrogols 400
bezūdens etilspirts

6.2 Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst jaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot tām, kas minētas apakšpunktā 6.6.

TORISEL 25 mg/ml koncentrātu infūzijas šķīduma pagatavošanai nedrīkst tieši pievienot infūziju šķīdumiem uz ūdens bāzes. Tieša TORISEL 25 mg/ml koncentrāta pievienošana ūdens šķīdumiem veidos zāļu nogulšņu veidošanos.

Pirms pievienošanas infūziju šķīdumiem vienmēr atšķaidiet TORISEL 25 mg/ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai ar piegādāto atšķaidītāju. Pēc sajaukšanas ar izvilktajiem 1,8 ml atšķaidītāja TORISEL 25 mg/ml koncentrāta šķīdumu drīkst pievienot vienīgi nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumam injekcijām.

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

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

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Pēc TORISEL 25 mg/ml koncentrāta pirmās atšķaidīšanas ar 1,8 ml izvilktā atšķaidītāja: drīkst uzglabāt līdz 24 stundām temperatūrā līdz 25 °C, sargājot no gaismas.

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

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C).

Nesasadēt.

Lai pasargātu no gaismas, uzglabājiet flakonus ārējā iepakojumā.

Atšķaidīto zāļu uzglabāšanas nosacījumus skatīt apakšpunktā 6.3.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

TORISEL 25 mg/ml koncentrāts:

Caurspīdīgs stikla flakons (1. tipa stikls) ar butilkaučuka aizbāzni, noslēgtu ar alumīniju un noņemamu plastmasas vāciņu .

Atšķaidītājs:

Caurspīdīgs stikla flakons (1. tipa stikls) ar butilkaučuka aizbāzni, noslēgtu ar alumīniju un noņemamu plastmasas vāciņu .

Iepakojuma lielums: 1 flakons ar 1,2 ml TORISEL 25 mg/ml koncentrāta un 1 flakons ar 2,2 ml atšķaidītāja.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citādei rīcībai

Rīkojoties ar maisījumiem un to pagatavošanas laikā, TORISEL jāstargā no pārmērīga telpas apgaismojuma un saules gaismas.

Atšķaidīts TORISEL satur polisorbātu 80, kas, kā zināms, paātrina di-(2-etilheksil)ftalāta (DEHP) izdalīšanos no polivinilhlorīda (PVC).

Tāpēc TORISEL šķīduma infūzijām sagatavošanai, uzglabāšanai un ievadīšanai nedrīkst izmantot PVC maisus un medicīniskās ierīces.

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

Atšķaidīšana

TORISEL 25 mg/ml koncentrāts ir jāatšķaida ar piegādāto atšķaidītāju pirms pievienošanas nātrija hlorīda infūziju šķīdumam.

Gatavojot šķīdumu, aseptiskā režīmā saskaņā ar vietējiem noteikumiem, kas regulē rīcību ar citotoksiskiem/citostatiskiem līdzekļiem, ir jāveic šāds divu soļu process:

1. SOLIS: TORISEL 25 MG/ML KONCENTRĀTA ATŠĶAIDĪŠANA AR PIEGĀDĀTO ATŠĶAIDĪTĀJU

- Izvelciet 1,8 ml piegādātā atšķaidītāja.
- 1,8 ml atšķaidītāja injicējiet TORISEL 25 mg/ml koncentrāta flakonā, kas satur 30 mg temsirolīma (1,2 ml koncentrāta).
- Atšķaidītājs un koncentrāts ir labi jāsauc, apvēršot flakonu. Jāļauj gaisa burbuļiem pietiekami ilgi saplakt. Šķīdumam jābūt no dzidra līdz mazliet duļķainam, no bezkrāsaina līdz gaiši dzeltenam vai dzeltenam, būtībā bez redzamām daļiņām.

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

2. SOLIS: KONCENTRĀTA-ATŠĶAIDĪTĀJA MAISIJUMA PIEVIENOŠANA NĀTRIJA HLORĪDA INFŪZIJAS ŠĶĪDUMAM

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

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

Ja vien šķīdums un trauks to atļauj, iegūtais šķīdums pirms lietošanas vizuāli jānovērtē, vai tajā nav daļiņu un tas nav zaudējis krāsu. TORISEL maisījums nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumā injekcijām jāstargā no pārmērīga mākslīgā apgaismojuma un saules gaismas.

Ievadīšana

- Galīgi atšķaidītais šķīdums jāievada sešu stundu laikā pēc pirmās TORISEL sajaukšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.
- TORISEL tiek ievadīts infūzijas veidā 30-60 minūšu laikā vienreiz nedēļā. Lai nodrošinātu zāļu precīzu ievadi, ieteicams ievadīt, izmantojot infūzijas sūkni.
- Lai izvairītos no pārmērīga zāļu zuduma un samazinātu DEHP ekstrakcijas ātrumu, ievadīšanai jāizmanto stikla, poliolefīna vai polipropilēna ierīces. Ievadīšanas caurulītēm ir jābūt no materiāla, kas

nesatur DEHP un PVC, ar piemērotiem filtriem. Ievadīšanai ieteicams izmantot caurulītē iestrādātu poliētersulfona filtru, kura poru diametrs nepārsniedz 5 mikronus. Šādi netiks ievadītas daļiņas, kuru izmērs ir lielāks par 5 mikroniem. Ja mediķa rīcībā esošajā zāļu ievadīšanas sistēmā nav iestrādāts filtrs, filtrs ir jāpievieno sistēmas beigās (tas ir gala filtrs) pirms maisījums nonāk pacienta vēnās. Var izmantot dažādus gala filtrus ar poru izmēru no 0,2 mikroniem līdz 5 mikroniem. Iestrādātu filtru lietošana kopā ar gala filtriem nav ieteicama.

- Atšķaidīts TORISEL satur polisorbātu 80, kurš ir zināms kā DEHP ekstrakcijas no PVC paātrinātājs. Tas jāievēro, pagatavojot un lietojot TORISEL pēc atšķaidīšanas. Svarīgi ievērot apakšpunktā 4.2 sniegtos ieteikumus.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Wyeth Europa Ltd
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire SL6 0PH
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/07/424/001

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Zāles ir reģistrētas 2007. gada 19. novembrī

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā:
<http://www.emea.europa.eu/>

PIELIKUMS II

- A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Wyeth Lederle S.p.A.
Via Franco Gorgone
Zona Industriale
IT-95030 Catania
Itālija

B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

• NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM

Ierobežotu recepšu zāles (Skatīt Pielikumu I: Zāļu apraksts, apakšpunkts 4.2).

• NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU

Nav piemērojama.

• CITI NOSACĪJUMI

Farmakovigilances sistēma

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina farmakovigilances sistēma un tās funkcionēšana pirms zāļu nonākšanas tirgū un tik ilgi, kamēr produkts atradīsies tirdzniecībā, kā aprakstīts Reģistrācijas apliecības protokola 1.0 verijā, modulī 1.8.1.

Riska menedžmenta plāns

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic farmakovigilances pētījumi un papildus darbības, kas detalizēti aprakstītas farmakovigilances plānā, saskaņā ar Riska menedžmenta plāna (RMP) 1.7 versiju, Reģistrācijas apliecības protokola modulī 1.8.2., kā arī jebkuri sekojošie RMP atjauninājumi saskaņā ar CHMP.

Precizēts RMP ir jāiesniedz vienlaicīgi ar nākamo periodisko drošības precizējumu atskaiti (PDPA), saskaņā ar CHMP vadlīnijām par riska menedžmenta sistēmu medicīnisko produktu lietošanai cilvēkiem.

Turklāt, precizētais RMP ir jāiesniedz:

- Gadījumā, ja tiek iegūta jauna informācija, kas var ietekmēt šībrīža drošības instrukciju, farmakovigilances plānu vai citas darbības riska samazināšanai
- 60 dienu laikā pēc nozīmīga (farmakovigilances vai riska samazināšanas) notikumu pavērsiena sasniegšanas
- Pēc EMEA pieprasījuma

PIELIKUMS III
MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TORISEL 25 mg/ml koncentrāts un atšķaidītājs infūzijas šķīduma pagatavošanai.
Temsirolimus.

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

Katrs TORISEL 25 mg/ml koncentrāta 1,2 ml flakons satur 30 mg temsirolīma.
1 ml koncentrāta satur 25 mg temsirolīma.

Pēc TORISEL 25 mg/ml koncentrāta pirmās atšķaidīšanas ar 1,8 ml izvilktā atšķaidītāja šķīdums satur 10 mg/ml temsirolīma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Koncentrāta palīgvielas ir: bezūdens etilspirts, visu veidu *rac-α*-tokoferols (E 307), propilēnglikols, bezūdens citronskābe (E 330).

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

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts un atšķaidītājs infūziju šķīduma pagatavošanai:

Saturs:

Viens flakons ar 1,2 ml TORISEL koncentrāta infūzijas šķīduma pagatavošanai.

Viens flakons ar 2,2 ml atšķaidītāja.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas un pievienošanas infūzijas šķīdumam.

1,2 ml koncentrāta ir jāatšķaida ar 1,8 ml izvilktā atšķaidītāja un tad pirms devas ievadīšanas jāpievieno nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumam injekcijām.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju, kurā ir arī rakstīts, kā atšķaidīt preparātu.

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Satur etanolu. Stikākam informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

Par atšķaidītu zāļu uzglabāšanu lasiet lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Flakonus uzglabāt ārējā iepakojuma kārbā, sargājot no gaismas.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/07/424/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

TORISEL 25 mg/ml koncentrāts.

Temsirolimus
i.v. lietošanai

2. LIETOŠANAS METODE

PIRMS LIETOŠANAS ATŠĶAIDĪT.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1,2 ml

6. CITA

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C).

Nesasaldēt.

Flakonus uzglabāt ārējā iepakojuma kārbā.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS AR ATŠĶAIDĪTĀJU**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

TORISEL atšķaidītājs.
i.v. lietošanai

2. LIETOŠANAS METODE

Skatīt lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2,2 ml.

6. CITA

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

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

TORISEL 25 mg/ml koncentrāts un atšķaidītais infūzijas šķīduma pagatavošanai Temsirolimus

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir TORISEL un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms TORISEL lietošanas
3. Kā TORISEL tiek lietots
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt TORISEL
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR TORISEL UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

TORISEL tiek izmantots neoperējama vai metastātiska nieru audzēja sākotnējai ārstēšanai.

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

2. PIRMS TORISEL LIETOŠANAS

Nelietojiet TORISEL šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret temsirolīmu, polisorbātu 80 vai kādu citu TORISEL sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret sirolīmu (lieto, lai novērstu transplantētas nieres atgrūšanu), jo sirolīms organismā izdalās no temsirolīma.

Īpaša piesardzība, lietojot TORISEL, nepieciešama šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret antihistamīniem, vai Jūs nevarat lietot antihistamīnus citu medicīnisku iemeslu dēļ;
- ja Jums ir augsts holesterīna līmenis, TORISEL var paaugstināt triglicerīdu un/vai holesterīna līmeni; tādēļ var būt nepieciešama ārstēšana ar lipīdu koncentrāciju samazinošiem līdzekļiem (zāles holesterīna samazināšanai asinīs);
- ja Jums ir paredzēta operācija vai nesen esat pārcietis lielu operāciju, vai ja Jums ir vēl nesadzijušas pēcoperācijas brūces, pastāstiet to savam ārstam pirms šo zāļu lietošanas, jo TORISEL var pasliktināt brūču dzīšanu;
- ja Jums TORISEL lietošanas laikā paredzēta vakcinācija, tās iedarbība var būt pavājināta; no vakcinācijas ar dažām vakcīnām TORISEL lietošanas laikā būtu jāizvairās;
- ja Jums ir bijusi nieru mazspēja vai citas nieru problēmas;
- ja Jums ir bijušas aknu problēmas;
- ja Jūs esat bērns vai pusaudzis līdz 18 gadu vecumam, Jūsu ārsts apsvērs zāļu lietošanas lietderības un riska attiecības tieši Jums;
- ja Jūs esat vecāks par 65 gadiem, Jums ir lielāka varbūtība, ka attīstīsies blakusparādības, arī sejas tūska un pneimonija;
- ja Jums ir audzējs galvas vai muguras smadzenēs vai ja Jūs lietojat zāles asins recēšanas novēršanai (piemēram, varfarīnu), Jums ir lielāka smadzeņu asiņošanas varbūtība.

TORISEL var arī:

- paaugstināt glikozes līmeni asinīs un pasliktināt cukura diabēta slimnieka stāvokli; tādēļ var būt nepieciešama insulīna un/vai perorāli lietojama antidiabētiska līdzekļa terapija. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir pārmērīgas slāpes vai biežāka urinācija un palielinās urīna daudzums;
- novājināt imūnsistēmu; tādēļ varat saslimt ar infekcijas slimību TORISEL lietošanas laikā;
- izraisīt aizdusu, klepu un drudzi. Ja Jums ir kādi no šiem simptomiem, pastāstiet par tiem ārstam;
- palielināt smadzeņu hemorāģijas risku (asiņošanu smadzenēs);
- izraisīt kataraktu, ja to lieto kopā ar alfa-interferonu (zāles, ko lieto hepatīta un vēža ārstēšanai);
- izraisīt smagas alerģiskas reakcijas. Ja Jums ir grūti elpot vai pietūkusi seja, pastāstiet to savam ārstam.

TORISEL lietošana kopā ar citām zālēm

Dažas zāles var ietekmēt TORISEL metabolismu vai sadalīšanos. Īpaši Jums jāinformē savs ārsts, ja Jūs lietojat kādas no šādām zālēm:

- proteāžu inhibitorus, ko lieto HIV ārstēšanai;
- antibiotikas (arī rifampīnu) vai pretsēnīšu zāles (arī ketokonazolu), ko lieto infekciju ārstēšanai;
- nefazodonu vai selektīvus serotonīna atpakaļsaistes inhibitorus, ko lieto depresijas ārstēšanai;
- pretepileptiskas zāles, ieskaitot karbamazepīnu, fenitoīnu un fenobarbitālu;
- rifabutīnu, ko lieto HIV infekcijas un citu slimību ārstēšanai;
- augu izcelsmes vai dabiskas zāles, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*), ko lieto vieglas depresijas ārstēšanai;
- Angiotenzīnu konvertējošā enzīma (ACE) inhibitorus, ko lieto paaugstināta asinsspiediena vai citu sirds un asinsvadu slimību ārstēšanai (piemēram, enalaprilu, ramiprilu, lizinoprilu), amfifiliskas zāles, ko lieto sirds aritmiju ārstēšanai (piemēram, amiodaronu) vai stafīnus, ko lieto augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai.

TORISEL lietošana kopā ar uzturu

- greipfrūtu sula var palielināt TORISEL koncentrāciju asinīs, tādēļ no tās lietošanas jāizvairās .

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

TORISEL nav pētīts grūtniecēm, tādēļ to nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Ļoti svarīgi pirms TORISEL lietošanas pastāstīt ārstam, ja esat grūtniecības stāvoklī vai plānojat grūtniecību.

TORISEL lietošanas laikā sievietēm dzemdēt spējīgā vecumā jāizvairās no grūtniecības, izmantojot efektīvu kontracepcijas metodi. Vīriešiem, kuriem ir dzemdēt spējīga partneres, TORISEL lietošanas laikā būtu jālieto medicīniski piemērota kontracepcija.

TORISEL lietošanas laikā, sievietēm nevajadzētu zīdīt bērnu, jo šīs zāles var ietekmēt bērna augšanu un attīstību.

Pirms bērna zīdīšanas sākšanas vaicāriet padomu savam ārstam, jo nav zināms, vai TORISEL tiek izdalīts pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr ļoti biežas blakusparādības ir nelabums (slikta dūša un vemšana), tādēļ nav ieteicams vadīt automašīnu uzreiz pēc zāļu lietošanas.

Svarīga informācija par dažām TORISEL sastāvdaļām

Šo zāļu viena deva satur etanola (spirta) daudzumu, kas ekvivalents 17,6 ml alus vai 7,3 ml vīna.

Kaitīgs cilvēkiem, kas cieš no alkoholisma. Tas būtu jāņem vērā arī, ārstējot grūtnieces, sievietes, kas

zīda bērnu, bērnus un tādas augsta riska grupas slimniekus, kā pacientus ar aknu slimībām vai epilepsiju

3. KĀ TORISEL TIEK LIETOTS

TORISEL intravenozas infūzijas formā (ievadīšanai vēnā) vienmēr pagatavo Jūsu ārsts vai cits veselības aprūpes speciālists.

TORISEL 25 mg/ml koncentrāts ir jāatšķaida ar 1,8 ml izvilktā atšķaidītāja pirms pievienošanas nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumam injekcijām (skatīt norādījumus par atšķaidīšanu lietošanas instrukcijas beigās).

TORISEL ieteicams ievadīt 25 mg devā infūzijā (pilienu veidā) 30-60 minūšu laikā vienreiz nedēļā.

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

Ārstēšana ar TORISEL būtu jāturpina tikmēr, kamēr no tā vairs nav klīniski novērojama uzlabojuma vai kamēr nerodas nevēlamas blakusparādības.

Ja ievadīta pārāk liela TORISEL deva vai kāda deva ir izlaista

Tā kā šīs zāles pagatavo veselības aprūpes speciālists, maz ticams, ka var ievadīt pārāk lielu devu. Ja Jums šķiet, ka tas ir noticis vai esat izlaidis kārtējo devu, nekavējoties pastāstiet to ārstam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, arī TORISEL var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti bieži novērotas šādas smagas blakusparādības vairāk nekā 1 pacientam no 10, kas ārstēti ar TORISEL:

- pazemināts balto asinsķermenīšu skaits, kas var radīt infekcijas attīstības risku.

Bieži novērotas šādas smagas blakusparādības vairāk nekā 1 pacientam no 100, kas ārstēti ar TORISEL:

- asins recekļi vēnās;
- alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība)/reakcijas pret infūziju (ieskaitot arī dzīvību apdraudošas un atsevišķos gadījumos letālas reakcijas [retas ir reakcijas, kas tiek novērotas mazāk kā 1 no 1000 pacientiem]). Nekavējoties informējiet ārstu, ja parādās angioedēmas simptomi, tādi kā uztūkusi seja, mēle vai rīkle un apgrūtināta elpošana.
- pazemināts asins šūnu skaits, kas veicina asins recekļu veidošanos.
- Pleiras izsvīdums (šķidrums ap plaušām).

Ar TORISEL ārstētiem pacientiem tika novērotas šādas blakusparādības:

Ļoti biežas blakusparādības, kas tika novērotas vairāk nekā 1 pacientam no 10:

vispārējs vājums, tūska šķidrums aiztures dēļ, sāpes (ietverot vēdersāpes, sāpes mugurā, krūškurvī un locītavās), slikta pašsajūta (nelabums un vemšana, caureja, drudzis, iekaisis kakls, čūlas un iekaisumi mutē un/vai gremošanas traktā, klepus, deguna asiņošana, puņķains deguns, izsitumi, nieze, nagu bojājumi, akne, sausa āda, anoreksija, aizdusa, zems kālija līmenis asinīs (kas var izraisīt muskuļu vājumu), zems eritrocītu skaits, paaugstināts glikozes un holesterīna un citu asins lipīdu līmenis asinīs, sastrutojumi, infekcijas, urīnceļu infekcijas, anomāla nieru funkcija (arī nieru mazspēja), pārmaiņas garšas sajūtās.

Biežas blakusparādības, kas tika novērotas mazāk nekā 1 pacientam no 10, bet vairāk nekā 1 no 100:

smaganu apsārtums un pietūkums, sāpes mutē (arī čūlas mutes iekšpusē), vēdera piepūšanās, paaugstināts asinsspiediens, audu apsārtums un pietūkums ap acīm, arī pastiprināta acu asarošana, garšas sajūtas zudums, ādas folikulu apsārtums un pietūkums, alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas, stipra ādas lobīšanās, problemātiska pēcoperācijas brūču dzīšana.

Asinsanalīzes, kas liecina par pārmaiņām aknu funkcijās, ir zems fosfātu līmenis asinīs, palielināta asins recēšana (ieskaitot vēnu trombozi un plaušu emboliju), augšējo elpceļu infekcijas, pneimoniya, intersticiālā plaušu slimība, pazemināts leukocītu un limfocītu skaits asinīs.

Ja kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi vai Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Retāk sastopamas blakusparādības, kas tika novērotas mazāk nekā 1 pacientam no 100, bet vairāk nekā 1 no 1000:

Perikarda izsvīdums (šķidrums ap sirdi, kam var būt nepieciešama drenāža un kas var ietekmēt asiņu pārsūkņēšanu).

5. KĀ UZGLABĀT TORISEL

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietojiet TORISEL pēc derīguma termiņa beigām, kurš ir norādīts uz flakona etiķetes vai kārbas. Pirmie divi cipari apzīmē mēnesi, nākamie četri cipari – gadu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C).

Nesasadēt.

Lai pasargātu no gaismas, uzglabājiet flakonus ārējā iepakojumā.

Pēc TORISEL 25 mg/ml koncentrāta pirmās atšķaidīšanas ar 1,8 ml izvilkta atšķaidītāja maisījumu var uzglabāt līdz 24 stundām temperatūrā līdz 25°C, sargājot no gaismas pirms turpmākās atšķaidīšanas.

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

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko satur TORISEL

Aktīvā viela ir temsirolīms.

Katrā TORISEL 25 mg/ml koncentrāta 1,2 ml flakonā ir 30 mg temsirolīma.

Pārējās TORISEL sastāvdaļas ir bezūdens etilspirts, visu veidu *rac-α*-tokoferols (E 307), propilēnglikols un bezūdens citronskābe (E 330). Atšķaidītājs satur polisorbātu 80 (E 433), makrogolu 400, bezūdens etilspirtu.

TORISEL ārējais izskats un iepakojums

TORISEL ir koncentrāts infūzijām kopā ar atšķaidītāju.

Koncentrāts ir dzidrs, no bezkrāsaina līdz gaiši dzeltenam, šķīdums. Atšķaidītājs ir no dzidra līdz viegli duļķainam, no gaiši dzeltena līdz dzeltenam. Šķīdumi nesatur redzamas daļiņas.

Katrs TORISEL iepakojums satur vienu 1,2 ml koncentrāta flakonu un vienu 2,2 ml atšķaidītāja flakonu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Wyeth Europa Ltd
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire SL6 0PH
Lielbritānija

Ražotājs

Wyeth Lederle S.p.A.
Via Franco Gorgone
Zona Industriale
95030 Catania, Itālija

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzu, kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg
Wyeth Pharmaceuticals
S.A./N.V.
Tél/Tel:+32 10 49 47 11
Fax:+32 10 49 48 70

Magyarország

Wyeth Kft
Tel:+36 1 453 33 30
Fax:+36 1 240 4632

Česká republika

Wyeth Whitehall Czech s.r.o.
Tel:+420 2 67 294 111
Fax:+420 2 67 294 199

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel:+35621 344610
Fax:+35621 341087

Danmark

Wyeth Danmark
Tlf:+45 44 88 88 05
Fax:+45 44 88 88 06

Nederland

Wyeth Pharmaceuticals B.V.
Tel:+31 23 567 2567
Fax:+31 23 567 2599

Deutschland

Wyeth Pharma GmbH
Tel:+49 180 2 29 93 84
Fax:+49 251 204 1128

Polska

Wyeth Sp. z o.o.
Tel:+48 22 457 1000
Fax:+48 22 457 1001

España

Wyeth Farma S.A.
Tel:+34 91 334 65 65
Fax:+34 91 663 65 53

Portugal

Wyeth Lederle Portugal (Farma) Lda.
Tel:+351 21 412 82 00
Fax:+351 21 412 01 11

France

Wyeth Pharmaceuticals France

Tél:+33 1 41 02 70 00

Fax:+33 1 41 02 70 10

Ireland

Wyeth Pharmaceuticals

Tel:+353 1 449 3500

Fax:+353 1 449 3522

Ísland

Icepharma hf .

Tel:+354 540 8000

Fax:+354 540 8001

Italia

Wyeth Lederle S.p.A.

Tel:+39 06 927151

Fax:+39 06 23325555

Ελλάδα

Wyeth Hellas A.E.B.E.

Τηλ:+30 2 10 99 81 600

Φαξ:+30 2 10 99 21 994

Κύπρος

Wyeth Hellas (Cyprus Branch) AEBE

Τηλ:+357 22 817690

Φαξ:+357 22 751855

Slovenská republika

Wyeth Whitehall Export GmbH,

organizačná zložka

Tel:+42 1 2 654 128 16

Fax:+42 1 2 654 128 17

Suomi/Finland

Wyeth

Puh/Tel:+358 20 7414 870

Fax:+358 20 7414 879

Sverige

Wyeth AB

Tel:+46 8 470 3200

Fax:+46 8 730 0666

Norge

Wyeth

Tlf:+47 40 00 23 40

Fax:+47 40 00 23 41

United Kingdom

Wyeth Pharmaceuticals

Tel:+44 845 367 0098

Fax:+44 1628 414802

България/Eesti/Latvija/Lietuva/**Österreich / România/ Slovenija**

Wyeth-Lederle Pharma GmbH

Tel/Tälr:+43 1 89 1140

Факс/Faks/Fakss/Faksas/Fax:+43 1 89 114600

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājaslapā:

<http://www.emea.europa.eu/>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai mediķiem un veselības aprūpes profesionāļiem:

Rīkojoties ar maisījumiem un to pagatavošanas laikā, TORISEL jāsgargā no pārmērīga telpas un saules apgaismojuma.

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

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

Atšķaidīšana

TORISEL 25 mg/ml koncentrāts ir jāatšķaida ar 1,8 ml izvilktā atšķaidītāja pirms pievienošanas nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) injekciju šķīdumam.:

Gatavojot šķīdumu, aseptiskā režīmā saskaņā ar vietējiem noteikumiem, kas regulē rīcību ar citotoksiskiem/citostatiskiem līdzekļiem, ir jāveic šāds divu soļu process:

1. SOLIS: KONCENTRĀTA ATŠĶAIDĪŠANA AR PIEGĀDĀTO ATŠĶAIDĪTĀJU

- Izvelciet 1,8 ml piegādātā atšķaidītāja.
- 1,8 ml izvilktā atšķaidītāja injicējiet TORISEL 25 mg/ml koncentrāta flakonā, kas satur 30 mg temsirolīma (1,2 ml koncentrāta).
- Atšķaidītājs un koncentrāts ir labi jāsauc, apvēršot flakonu. Jāļauj gaisa burbuļiem pietiekami ilgi saplakt. Šķīdumam jābūt no dzidra līdz mazliet duļķainam, no bezkrāsaina līdz gaiši dzeltenam, vai dzeltenam, būtībā bez redzamām daļiņām.

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

2. SOLIS: KONCENTRĀTA –ATŠĶAIDĪTĀJA MAISĪJUMA PIEVIENOŠANA NĀTRIJA HLORĪDA INFŪZIJAS ŠĶĪDUMAM

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

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

Ja vien šķīdums un trauks to atļauj, iegūtais šķīdums pirms lietošanas vizuāli jānovērtē, vai tajā nav daļiņu un tas nav zaudējis krāsu. TORISEL maisījums nātrija hlorīda injekciju šķīdumā ar koncentrāciju 9 mg/ml (0,9%) jāsgargā no pārmērīga telpu un saules apgaismojuma.

Ievadīšana

- Galīgi atšķaidītais šķīdums jāievada sešu stundu laikā pēc pirmās TORISEL sajaukšanas ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda injekciju šķīdumu.
- TORISEL tiek ievadīts infūzijas veidā 30-60 minūšu laikā vienreiz nedēļā. Lai nodrošinātu zāļu precīzu ievadi, ieteicams ievadīt, izmantojot infūzijas sūkni.
- Lai izvairītos no pārmērīga zāļu zuduma un samazinātu DEHP ekstrakcijas ātrumu, ievadīšanai ir jāizmanto stikla, poliolefīna vai polipropilēna ierīces. Ievadīšanas caurulītēm ir jābūt no materiāla, kas nesatur DEHP un PVC, ar piemērotiem filtriem. Ievadīšanai ieteicams izmantot caurulītē iestrādātu poliētersulfona filtru, kura poru diametrs nepārsniedz 5 mikronus. Šādi netiks ievadītas daļiņas, kuru

izmērs ir lielāks par 5 mikroniem. Ja mediķa rīcībā esošajā zāļu ievadīšanas sistēmā nav iestrādāts filtrs, filtrs ir jāpievieno sistēmas beigās (tas ir gala filtrs) pirms maisījums nonāk pacienta vēnās. Drīkst izmantot dažādus gala filtrus ar poru izmēru no 0,2 mikroniem līdz 5 mikroniem. Iestrādātu filtru lietošana kopā ar gala filtriem nav ieteicama.

- Atšķaidīts TORISEL satur polisorbātu 80, kurš ir zināms kā DEHP ekstrakcijas no PVC paātrinātājs. Šī nesaderība ir jāievēro, pagatavojot un lietojot TORISEL, arī ievērojot uzglabāšanas laiku, kas pagājis kopš atšķaidīšanas polivinilhlorīda traukā. Svarīgi ievērot apakšpunktos 4.2 un 6.6 sniegtos ieteikumus.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.