

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Torisel 30 mg koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas med koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 30 mg temsirolimus.

Efter første fortynding af koncentratet med 1,8 ml solvens er koncentrationen af temsirolimus 10 mg/ml (se pkt. 4.2).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Ethanol

- Et hætteglas med koncentrat indeholder 474 mg vandfri ethanol svarende til 394,6 mg/ml (39,46 vol %).
- 1,8 ml af den medfølgende solvens indeholder 358 mg vandfri ethanol svarende til 199,1 mg/ml (19,91 vol %).

Propylenglycol

- Et hætteglas med koncentrat indeholder 604 mg propylenglycol svarende til 503,3 mg/ml (50,33 vol %).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Koncentratet er en klar, farveløs til lysegul opløsning, fri for synlige partikler.

Solvensen er en klar til let uklar, lysegul til gul opløsning, fri for synlige partikler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Renalcellekarcinom

Torisel er indiceret som første valg til behandling af patienter med fremskredent renalcellekarcinom (RCC), som mindst har tre af seks prognostiske risikofaktorer (se pkt. 5.1).

Mantlecellelymfom

Torisel er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende og/eller refraktært mantlecellelymfom (MCL) (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dette lægemiddel skal indgives under overvågning af en læge, der har erfaring i brug af antineoplastiske lægemidler.

Administration

Det anbefales at give patienterne 25 mg til 50 mg diphenhydramin (eller et lignende antihistamin) intravenøst ca. 30 minutter før starten af hver temsirolimusdosis (se pkt. 4.4).

Behandlingen med Torisel skal fortsætte, indtil patienten ikke længere har klinisk nytte af behandlingen, eller indtil der opstår uacceptabel toksicitet.

Renalcellekarcinom

Den anbefalede dosis af temsirolimus til fremskredent RCC er 25 mg som intravenøs infusion over 30 til 60 minutter en gang om ugen.

Behandling af formodede bivirkninger kan kræve midlertidig afbrydelse og/eller dosisreduktion af temsirolimusbehandlingen. Hvis en formodet bivirkning ikke kan kontrolleres ved udsættelse af dosis, kan temsirolimus reduceres med formindskelser på 5 mg/uge.

Mantlecellelymfom

Det anbefalede doseringsregime for temsirolimus mod MCL er 175 mg, der infunderes over en periode på 30 til 60 minutter én gang om ugen i 3 uger, efterfulgt af ugentlige doser på 75 mg, der infunderes over en periode på 30 til 60 minutter. Startdosen på 175 mg er forbundet med en signifikant forekomst af bivirkninger og kræver dosisreduktioner/-udskydelser hos størstedelen af patienterne. Den rolle, som initialdosen på 175 mg spiller for effektudfaldet, er ikke kendt på nuværende tidspunkt.

Behandlingen af formodede bivirkninger kan kræve midlertidig afbrydelse af behandlingen med temsirolimus og/eller dosisreduktion i henhold til retningslinjerne i nedenstående tabeller. Hvis en formodet bivirkning ikke kan behandles med dosisudskydelse og/eller optimal medicinsk behandling, skal dosen af temsirolimus reduceres i henhold til dosisreduktionstabellen nedenfor.

Dosisreduktionsniveauer

Dosisreduktionsniveau	Startdosis 175 mg	Efterfølgende dosis^a 75 mg
-1	75 mg	50 mg
-2	50 mg	25 mg

^a I MCL-studiet var det tilladt at reducere dosisniveauet op til to gange hos hver patient.

Dosisændringer for temsirolimus baseret på ugentlige absolutte neutrofiltal og ugentlige trombocytal

Absolut neutrofiltal	Trombocytal	Dosis af temsirolimus
$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$	100 % af den planlagte dosis
$< 1,0 \times 10^9/l$	$< 50 \times 10^9/l$	Tilbagehold dosis ^a

^a Når der er opnået et absolut neutrofiltal på $\geq 1,0 \times 10^9/l$ (1.000 celler/mm³) og et trombocytal på $\geq 50 \times 10^9/l$ (50.000 celler/mm³), skal dosis reduceres til det næstfølgende dosisniveau i henhold til tabellen ovenfor. Hvis der ikke kan opretholdes et absolut neutrofiltal på $> 1,0 \times 10^9/l$ og et trombocytal på $> 50 \times 10^9/l$ ved det nye, reducerede dosisniveau, skal patienten have den næstfølgende lavere dosis, når værdierne igen er normale.

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt med særlig dosisjustering hos ældre patienter.

Nyreinsufficiens

Der anbefales ikke dosisjustering hos patienter med nyreinsufficiens. Temsirolimus skal anvendes med forsigtighed til patienter med svær nyreinsufficiens (se pkt. 4.4).

Leverinsufficiens

Temsirolimus skal anvendes med forsigtighed til patienter med leverinsufficiens (se pkt. 4.4).

Der anbefales ingen dosisjustering hos patienter med fremskreden RCC og let til moderat leverinsufficiens. Til patienter med RCC og svær leverinsufficiens med baseline-trombocytter $\geq 100 \times 10^9/l$ er den anbefalede dosis 10 mg intravenøst en gang om ugen infunderet i løbet af 30 til 60 minutter (se pkt. 5.2).

Der anbefales ingen dosisjustering hos patienter med MCL og let leverinsufficiens. Temsirolimus bør ikke anvendes hos patienter med MCL og moderat eller svær leverinsufficiens (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende temsirolimus i den pædiatriske population til behandling af RCC og MCL.

Temsirolimus bør ikke anvendes til behandling af neuroblastom, rhabdomyosarkom eller høj-grads gliom i den pædiatriske population på grund af problemstillinger vedrørende virkning i de tilgængelige data (se pkt. 5.1).

Administration

Torisel er kun til intravenøs anvendelse. Den fortyndede opløsning skal gives som en intravenøs infusion.

Hætteglasset med koncentrat skal først fortyndes med 1,8 ml af den medfølgende solvens for at opnå en koncentration på 10 mg temsirolimus/ml. Den ønskede mængde af temsirolimus-solvens-blandingen (10 mg/ml) skal trækkes op og injiceres hurtigt i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske.

For yderligere instruktion om fortynding og fremstilling af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for temsirolimus, dets metabolitter (herunder sirolimus), polysorbat 80, eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Anvendelse af temsirolimus til patienter med MCL og moderat til svær leverinsufficiens.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hypigheden og sværhedsgraden af bivirkninger er dosisafhængig. Patienter, som begynder med startdosen på 175 mg om ugen i behandlingen af mantlecellelymfom, skal følges nøje med henblik på dosisreduktion/udsættelse.

Pædiatrisk population

Temsirolimus bør ikke anvendes til pædiatriske patienter (se pkt 4.2, 4.8 og 5.1).

Ældre

Resultaterne af et fase-3 studie vedrørende RCC har vist, at ældre patienter (≥ 65 år) kan have større sandsynlighed for at få visse bivirkninger, herunder ødemer, diaré og pneumoni. På basis af resultaterne fra et fase-3 studie vedrørende MCL kan ældre patienter (≥ 65 år) have større

sandsynlighed for at få visse bivirkninger, herunder pleuraekssudat, angst, depression, søvnløshed, dyspnø, leukopeni, lymfopeni, myalgi, artralgi, tab af smagssans, svimmelhed, infektion i de øvre luftveje, mucositis og rhinitis.

Nyreinsufficiens/nyresvigt

Udskillelsen af temsirolimus gennem nyrerne er ubetydelig. Studier med patienter med varierende grad af nyreinsufficiens er ikke gennemført (se pkt. 4.2 og 5.2). Temsirolimus er ikke undersøgt hos patienter i hæmodialyse.

Der er set nyresvigt (herunder letale tilfælde) hos patienter, der har fået temsirolimus mod fremskreden RCC og/eller patienter med præeksisterende nyreinsufficiens (se pkt. 4.8).

Leverinsufficiens

Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med nedsat leverfunktion.

Temsirolimus elimineres hovedsageligt via leveren. I et åbent dosis-eskalerings fase 1-studie med 110 patienter med fremskreden malign sygdom og enten normal eller nedsat leverfunktion var koncentrationen af temsirolimus og dets metabolit sirolimus forhøjet hos patienter med forhøjet aspartat-aminotransferase (ASAT)- eller bilirubinniveau. Det anbefales at vurdere ASAT- og bilirubinniveauet før initiering af temsirolimusbehandling og regelmæssigt herefter. Der blev observeret en øget forekomst af letale hændelser hos patienter med moderat og svær leverinsufficiens. De letale hændelser omfattede hændelser, der skyldtes sygdomsprogression, men en årsagssammenhæng kan ikke udelukkes.

Baseret på fase 1-studiet anbefales ingen dosisjustering af temsirolimus til RCC-patienter med baseline-trombocytal $\geq 100 \times 10^9/l$ og let til moderat leverinsufficiens (totalbilirubin op til 3 gange den øvre normalgrænse [ULN] med enhver ASAT-abnormalitet eller som defineret ved Child-Pugh klasse A eller B). Til patienter med RCC og svær leverinsufficiens (totalbilirubin >3 gange ULN med enhver ASAT-abnormalitet eller som defineret ved Child-Pugh klasse C) med baseline-trombocytter $\geq 100 \times 10^9/l$ er den anbefalede dosis 10 mg intravenøst en gang om ugen infunderet i løbet af 30 til 60 minutter (se pkt. 4.2).

Intracerebral blødning

Patienter med tumorer i centralnervesystemet (CNS) (primære CNS-tumorer eller metastaser), og/eller patienter, som får antikoagulationsbehandling, kan have en forøget risiko for at udvikle intracerebral blødning (herunder med dødelig udgang), når de bliver behandlet med temsirolimus.

Trombocytopeni, neutropeni og anæmi

Der er observeret trombocytopeni og/eller neutropeni af grad 3 og 4 i det kliniske studie vedrørende mantlecellelymfom (se pkt. 4.8). Patienter, som får temsirolimus, og som udvikler trombocytopeni, kan have øget risiko for blødningshændelser, herunder epistaxis (se pkt. 4.8). Patienter, som får temsirolimus, og som har neutropeni ved baseline, kan have risiko for at udvikle febril neutropeni. Der er rapporteret tilfælde af anæmi ved renalcellekarcinom og mantlecellelymfom (se pkt. 4.8). Fuldstændig blodtælling anbefales før initiering af temsirolimusbehandling og regelmæssigt herefter.

Infektioner

Patienterne kan være immunsupprimerede og skal observeres nøje for forekomsten af infektioner, herunder opportunistiske infektioner. Blandt de patienter, der fik 175 mg om ugen til behandling af mantlecellelymfom, var forekomsten af infektioner (herunder infektioner af grad 3 og 4) væsentligt øget sammenlignet med forekomsten ved lavere doser og ved konventionel kemoterapi. Der er rapporteret tilfælde af pneumocystis jiroveci pneumoni (PJP), nogle med dødeligt udfald, hos patienter, som har fået temsirolimus. Mange af disse patienter fik også kortikosteroider eller andre

immunsupprimerende midler. Standard PJP-profylakse bør overvejes til patienter, som samtidig behandles med kortikosteroider eller andre immunsupprimerende.

Katarakt

Der er set katarakt hos nogle patienter, som fik en kombination af temsirolimus og interferon- α (IFN- α).

Overfølsomhed/reaktioner på infusionen

Overfølsomhedsreaktioner/reaktioner på infusionen (herunder nogle livstruende og sjældne, letale reaktioner) omfattende - men ikke begrænset til - rødme, brystmerter, dyspnø, hypotension, apnø, bevidsthedstab, overfølsomhed og anafylaksi er blevet sat i forbindelse med indgift af temsirolimus (se pkt. 4.8). Disse reaktioner kan optræde meget tidligt ved den første infusion, men kan også optræde ved efterfølgende infusioner. Patienterne bør overvåges tidligt under den første infusion, og relevant, understøttende behandling bør være til rådighed. Infusionen af temsirolimus bør afbrydes hos alle patienter med alvorlige reaktioner på infusionen, og der bør gives relevant, lægelig behandling. Der bør foretages en vurdering af fordele og risici, før behandlingen med temsirolimus fortsættes hos patienter med alvorlige eller livstruende reaktioner.

Hvis en patient trods præmedicineringen udvikler en overfølsomhedsreaktion under infusionen med temsirolimus, skal infusionen stoppes og patienten observeres i mindst 30 til 60 minutter (afhængig af reaktionens sværhedsgrad). Behandlingen kan efter lægens skøn genoptages efter indgift af en H_1 -receptorantagonist (diphenhydramin eller tilsvarende antihistamin) og en H_2 -receptorantagonist (famotidin 20 mg intravenøst eller ranitidin 50 mg intravenøst) ca. 30 minutter før genoptagelsen af infusionen med temsirolimus. Indgivelse af kortikosteroider kan overvejes: Virkningen af kortikosteroider i denne sammenhæng er dog ikke fastslået. Infusionen kan derefter genoptages med en langsommere hastighed (op til 60 minutter) og bør afsluttes inden for seks timer fra det tidspunkt, hvor temsirolimus blev tilsat natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsningen til injektion.

Da det anbefales, at der indgives et H_1 -antihistamin til patienterne inden starten på den intravenøse temsirolimus-infusion, skal temsirolimus anvendes med forsigtighed til patienter med kendt overfølsomhed over for antihistaminer eller til patienter, der ikke kan få antihistaminer af andre lægelige grunde.

Overfølsomhedsreaktioner herunder anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, angioødem, eksfoliativ dermatitis og allergisk vasculitis er blevet sat i forbindelse med oral indgift af sirolimus.

Hyperglykæmi/glucoseintolerans/diabetes mellitus

Patienterne skal informeres om, at behandlingen med temsirolimus kan være forbundet med en øgning af blodglucoseniveauet hos patienter med eller uden diabetes. I RCC-studiet, et fase 3 klinisk studie vedrørende RCC, rapporterede 26 % af patienterne hyperglykæmi som bivirkning. I MCL-studiet, et fase 3 klinisk studie vedrørende MCL, rapporterede 11 % af patienterne hyperglykæmi som bivirkning. Dette kan medføre et behov for dosisøgning, eller start på insulin og/eller behandling med hypoglykæmisk stof. Patienterne skal tilrådes at indberette usædvanlig stor tørst eller en øgning af urinmængde eller vandladningshyppighed.

Interstitiel lungesygdom

Der har været tilfælde af ikke-specifik interstitiel pneumonitis, herunder rapporter med letale tilfælde, hos patienter, der ugentlig fik temsirolimus intravenøst. Nogle patienter var asymptomatiske eller havde minimale symptomer, hvor pneumonitis blev fundet ved CT-scanning eller røntgenundersøgelse af thorax. Andre fremviste symptomer som f.eks. dyspnø, hoste og feber. Hos nogle patienter var seponering af temsirolimus eller behandling med kortikosteroider og/eller antibiotika nødvendig, medens andre patienter fortsatte behandlingen uden yderligere intervention. Det anbefales, at patienterne får foretaget baseline radiologiske undersøgelser med CT-scanning af lungerne eller

røntgen af thorax forud for behandling med temsirolimus. Periodisk opfølgning bør overvejes. Det anbefales, at patienterne følges nøje med henblik på, om der opstår kliniske luftvejssymptomer. Patienterne bør også instrueres i straks at rapportere ethvert nyt eller enhver forværring af luftvejssymptomer. Hvis der opstår et klinisk signifikant luftvejssymptom, kan administration af temsirolimus pauseres, indtil symptomerne er forsvundet, og der er sket en forbedring af de radiologiske fund, der er relateret til pneumonitis. Opportunistiske infektioner som Pneumocystis jiroveci pneumoni (PJP) bør tages i betragtning i differentialdiagnosen. Empirisk behandling med kortikosteroider og/eller antibiotika bør overvejes. Standard PJP-profylakse bør overvejes til patienter, som samtidig behandles med kortikosteroider.

Hyperlipæmi

Brugen af temsirolimus til patienter med renalcellekarcinom var forbundet med stigninger i serumtriglycerid og kolesterol. I RCC-klinisk studie 1 blev hyperlipæmi rapporteret som bivirkning hos 27 % af patienterne. I MCL-studiet blev hyperlipæmi rapporteret som bivirkning hos 9,3% af patienterne. Dette kan kræve start på eller stigning i doseringen af lipid-sænkende stoffer. Serumkolesterol og triglycerider skal kontrolleres før og under behandlingen med temsirolimus. Den kendte forbindelse mellem temsirolimus og hyperlipæmi kan disponere for myokardieinfarkt.

Sårhelingskomplikationer

Brugen af temsirolimus er blevet sat i forbindelse med abnorm sårheling. Der skal derfor udvises forsigtighed ved brugen af temsirolimus i den perioperative periode.

Malignitet

Immunosuppression kan potentielt medføre udvikling af lymfomer og andre maligniteter, især i huden. Patienter med øget risiko for hudkræft skal begrænse eksponeringen for sollys og ultraviolet lys (UV) ved at bruge beskyttende beklædning og solcreme med en høj solbeskyttelsesfaktor.

Samtidig brug af temsirolimus og sunitinib

Kombinationen af temsirolimus og sunitinib resulterede i dosisbegrænsende toksicitet. Dosisbegrænsende toksicitet (grad 3/4 erytematøs, makulopapuløst udslæt, urinsyreigt/cellulitis med behov for hospitalisering) blev observeret hos 2 ud af 3 patienter behandlet i første kohorte af et fase 1 studie ved doser på 15 mg intravenøs temsirolimus om ugen og 25 mg oral sunitinib om dagen (dag 1-28 fulgt af 2 ugers pause) (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af angiotensin-konverterende enzymhæmmere (ACE-hæmmere) og/eller calciumantagonister

Der skal udvises forsigtighed, når temsirolimus gives samtidigt med ACE-hæmmere (f.eks. ramipril) og/eller calciumantagonister (f.eks. amløpidin). Patienter, der får temsirolimus samtidigt med en ACE-hæmmer og/eller en calciumantagonist, kan have en øget risiko for angioneurotisk ødem (herunder forsinkede reaktioner, der optræder to måneder efter behandlingsstart) (se pkt. 4.5 og 4.8).

Stoffer, der inducerer CYP3A-metabolismen

Stoffer som f.eks. carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifampicin og perikon er kraftige CYP3A4/5-induktorer og kan nedsætte den sammensatte eksposition af de aktive lægemiddelstoffer, temsirolimus og dets metabolit, sirolimus. Kontinuerlig behandling af patienter med RCC ud over 5-7 dage med stoffer, der har et CYP3A4/5-induktionspotentiale, bør derfor undgås. Samtidig indgivelse af CYP3A4/5-induktorer til patienter med MCL bør undgås på grund af den højere dosis temsirolimus (se pkt. 4.5).

Stoffer, der hæmmer CYP3A-metabolismen

Stoffer såsom proteasehæmmere (nelfinavir, ritonavir), antimykotika, (som f.eks. itraconazol, ketoconazol, voriconazol) og nefazodon er stærke CYP3A4-hæmmere og kan øge blodkoncentrationerne af de aktive lægemiddelstoffer, temsirolimus og dets metabolit sirolimus. Samtidig behandling med stoffer, der har et kraftigt CYP3A4-hæmmende potentiale bør derfor undgås. Samtidig behandling med moderate CYP3A4-hæmmere (f.eks. aprepitant, erythromycin, fluconazol, verapamil, grapefrugtjuice) bør gennemføres med forsigtighed hos patienter, som får 25 mg, og bør undgås hos patienter, som får højere doser temsirolimus end 25 mg (se pkt. 4.5). Det bør overvejes at anvende alternative behandlinger med stoffer, der ikke har et CYP3A4-hæmmende potentiale (se pkt. 4.5).

Stoffer, der påvirker P-glykoprotein

Anvendelse af mTOR-hæmmere sammen med hæmmere af P-glykoprotein (Pgp) kan øge indholdet af mTOR-hæmmere i blodet. Der bør udvises forsigtighed, når temsirolimus administreres sammen med lægemidler, der hæmmer P-glykoprotein. Patientens kliniske tilstand bør overvåges tæt. Det kan være nødvendigt at justere dosen af temsirolimus (se pkt. 4.5).

Vaccinationer

Immunosuppressiva kan påvirke reaktionerne på vaccination. Under behandlingen med temsirolimus kan vaccinationer være mindre effektive. Brugen af levende vaccine bør undgås under behandling med temsirolimus. Eksempler på levende vacciner er: morbilli-, parotitis-, rubella-, oral polio-, Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-, gul feber-, varicella- og TY21a tyfusvacciner.

Hjælpesoffer

Ethanol

Efter fortynding af koncentratet med 1,8 ml af den medfølgende solvens indeholder blandingen af koncentrat og solvens 35 vol% ethanol (alkohol), dvs. op til 0,693 g pr. 25 mg dosis temsirolimus, svarende til 18 ml øl eller 7 ml vin pr. dosis. Patienter, der får den højere dosis på 175 mg temsirolimus til den initiale behandling af MCL, kan få op til 4,85 g ethanol (svarende til 122 ml øl eller 49 ml vin).

Et eksempel på ethanol-eksponering baseret på maksimal daglig enkeltdosis (se pkt. 4.2) er som følger:

- Administration af den højere dosis på 175 mg temsirolimus til den initiale behandling af MCL til en voksen, der vejer 70 kg, resulterer i en eksponering for ethanol på 69,32 mg/kg, hvilket kan forårsage en stigning af ethanol i blodet på ca. 11,5 mg/100 ml.

Til sammenligning antages stigningen i koncentrationen af ethanol i blodet at være ca. 50 mg/100 ml for en voksen, der drikker et glas vin eller 500 ml øl.

Mængden af ethanol i dette lægemiddel forventes ikke at påvirke voksne og unge, og dets virkning på børn forventes ikke at være nævneværdig. Det kan muligvis have visse virkninger, såsom døsighed, hos spædbørn og mindre børn.

Der bør tages nøje hensyn til indholdet af ethanol i dette lægemiddel hos følgende patientgrupper, som kan have en højere risiko for ethanol-relaterede bivirkninger:

- Gravide kvinder og kvinder, der ammer (se pkt. 4.6)
- Patienter med leversygdom

Skal tages i betragtning hos gravide eller ammende kvinder, børn og patienter i højriskogrupper som f.eks. patienter med leversygdom eller epilepsi. Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan ændre virkningen af andre lægemidler.

Samtidig administration af lægemidler, der indeholder f.eks propylenglycol eller ethanol, kan føre til akkumulering af ethanol og udløse bivirkninger, særligt hos yngre børn med lav eller umoden metabolisk kapacitet.

Alkoholindholdet i dette lægemiddel kan ændre virkningen af andre lægemidler, og det kan nedsætte evnen til at køre og betjene maskiner (se pkt. 4.7).

Propylene glycol

Torisel indeholder propylenglycol (se pkt. 2). Eksempel på propyleneglycol-eksponering baseret på maksimal daglig enkeltdosis (se pkt. 4.2) er som følger: Administration af den højere dosis på 175 mg temsirolimus til den initiale behandling af MCL givet til en voksen, der vejer 70 kg, resulterer i en eksponering for propylenglycol på 50,33 mg/kg/dag.

Monitorering, herunder måling af osmolalitäts- og/eller anion-gap, er påkrævet hos patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion, som får ≥ 50 mg/kg/dag propylenglycol. Der er rapporteret adskillige bivirkninger, der skyldes propylenglycol, såsom renal dysfunktion (akut tubulær nekrose), akut nyresvigt og nedsat leverfunktion.

Langvarig administration af produkter, der indeholder propylenglycol, og samtidig administration af andre substrater til alkoholdehydrogenase (såsom ethanol) øger risikoen for akkumulering af propylenglycol og toksicitet, især hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

Propylenglycoldoser ≥ 1 mg/kg/dag kan fremkalde alvorlige bivirkninger hos nyfødte, og doser ≥ 50 mg/kg/dag kan fremkalde alvorlige bivirkninger hos børn under 5 år og bør kun administreres efter en individuel vurdering.

Administration af ≥ 50 mg/kg/dag propylenglycol til gravide eller ammende kvinder bør kun overvejes efter individuel vurdering (se pkt. 4.6).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsundersøgelser er kun udført hos voksne.

Samtidig brug af temsirolimus og sunitinib

Kombinationen af temsirolimus og sunitinib resulterede i dosisbegrænsende toksicitet. Dosisbegrænsende toksicitet (grad 3/4 erytematøs, makulopapuløst udslæt, urinsyreigt/cellulitis med behov for hospitalisering) blev observeret hos 2 ud af 3 patienter behandlet i første kohorte af et fase 1 studie ved doser på 15 mg intravenøs temsirolimus om ugen og 25 mg oral sunitinib om dagen (dag 1-28 fulgt af 2 ugers pause) (se pkt. 4.4).

Samtidig brug af angiotensin-konverterende enzymhæmmere (ACE-hæmmere) og/eller calciumantagonister

En øget forekomst af angioneurotisk ødem (herunder forsinkede reaktioner, der optræder to måneder efter behandlingsstart) er set hos patienter, der fik temsirolimus eller andre mTOR-hæmmere i kombination med en ACE-hæmmer (f.eks. ramipril) og/eller en calciumantagonist (f.eks. amlodipin) (se pkt. 4.4 og 4.8).

Stoffer, der inducerer CYP3A-metabolismen

Samtidig indgift af temsirolimus og rifampicin, en potent CYP3A4/5-induktor, havde ingen signifikant virkning på den maksimale temsirolimus koncentration ($C_{\max}$) og arealet under koncentrationstidskurven (AUC) efter intravenøs indgift, men reducerede sirolimus $C_{\max}$ med 65% og AUC med 56%, sammenlignet med temsirolimus-behandling alene. Samtidig behandling med stoffer,

der har CYP3A4/5-induktionspotentiale, bør derfor undgås (f.eks. carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifampicin og perikon) (se pkt. 4.4).

Stoffer, der hæmmer CYP3A-metabolismen

Samtidig indgift af 5 mg temsirolimus og ketoconazol, en potent CYP3A4-hæmmer, havde ingen signifikant virkning på temsirolimus $C_{\max}$ eller AUC. Sirolimus AUC blev imidlertid øget 3,1 gange, og AUC-summen (temsirolimus + sirolimus) øgedes 2,3 gange sammenlignet med temsirolimus alene. Virkningen på de ubundne sirolimusconcentrationer er ikke blevet fastlagt, men forventes at være større end virkningen på fuldblodskoncentrationerne på grund af den saturable binding til røde blodlegemer. Virkningen kan også være mere udtalt ved en dosis på 25 mg. Stoffer, der er potente hæmmere af CYP3A4-aktiviteten (f.eks. nelfinavir, ritonavir, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, nefazodon), øger derfor blodkoncentrationerne af sirolimus. Samtidig behandling med temsirolimus og disse stoffer bør undgås (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med moderate CYP3A4-hæmmere (f.eks. diltiazem, verapamil, clarithromycin, erythromycin, aprepitant, amiodaron) bør gennemføres med forsigtighed hos patienter, som får 25 mg, og bør undgås hos patienter, som får højere doser temsirolimus end 25 mg.

Cannabidiol (Pgp-hæmmer)

Der er rapporteret om forhøjet indhold i blodet af andre mTOR-hæmmere, når de anvendes sammen med cannabidiol. I et studie blandt raske frivillige medførte samtidig administration af cannabidiol med en anden oralt administreret mTOR-hæmmer en stigning i eksponeringen for mTOR-hæmmeren på ca. 2,5 gange for både $C_{\max}$ og AUC som følge af cannabidiols hæmning af den intestinale Pgp-effluks. Temsirolimus er påvist at være et substrat for Pgp *in vitro*. Der skal udvises forsigtighed, når cannabidiol og temsirolimus administreres samtidig, idet bivirkningerne overvåges nøje, og dosen af temsirolimus justeres efter behov (se pkt. 4.2 og 4.4).

Interaktion med lægemidler, der metaboliseres af CYP2D6 eller CYP3A4/5

Hos 23 raske frivillige forblev koncentrationen af desipramin, et CYP2D6-substrat, uændret efter samtidig administration af 25 mg temsirolimus. Effekten af CYP2D6-hæmning efter administration af 175 mg og 75 mg temsirolimus som enkelt doser er blevet undersøgt hos 36 patienter med mantlecellelymfom, heraf 4 patienter med nedsat metabolisme. Baseret på sparsomme data fra farmakokinetiske populationsanalyser, var der ingen tegn på klinisk betydende interaktionseffekt på AUC og $C_{\max}$ af CYP2D6-substratet desipramin. Der forventes ingen klinisk signifikant påvirkning, når temsirolimus administreres sammen med stoffer, der metaboliseres af CYP2D6.

Effekten af en dosis på 175 eller 75 mg temsirolimus på CYP3A4/5-substrater er ikke undersøgt. Men *in vitro*-studier i humane levermikrosomer efterfulgt af fysiologisk baseret farmakokinetisk modelberegning antyder, at plasmakoncentrationen efter en dosis på 175 mg temsirolimus sandsynligvis medfører relevant hæmning af CYP3A4/5 (se pkt. 5.2).

Derfor tilrådes forsigtighed ved samtidig indgivelse af temsirolimus i doser på 175 mg og lægemidler, som overvejende metaboliseres via CYP3A4/5, og som har et snævert terapeutisk indeks.

Interaktioner med lægemidler, som er P-glykoprotein-substrater

I et *in vitro*-studie hæmmede temsirolimus transporten af P-glykoprotein (P-gp)-substrater med en IC_{50} -værdi på 2 μ M. Effekten af P-gp-hæmning er ikke undersøgt *in vivo* i et klinisk interaktionsstudie, men nye præliminære data fra et fase 1 studie af kombinationen lenalidomid (dosis 25 mg) og temsirolimus (dosis 20 mg) ser ud til at understøtte *in vitro* fundene og antyder en øget risiko for bivirkninger. Hvis temsirolimus indgives samtidigt med lægemidler, som er P-gp-substrater (f.eks. digoxin, vincristin, colchicin, dabigatran, lenalidomid og paclitaxel) tilrådes derfor tæt monitorering for bivirkninger relateret til disse samtidigt indgivne lægemidler.

Amfile stoffer

Temsirolimus er blevet sat i forbindelse med fosfolipidose hos rotter. Fosfolipidose er ikke blevet observeret hos mus eller aber, der er blevet behandlet med temsirolimus, ej heller er det blevet dokumenteret hos patienter, der er blevet behandlet med temsirolimus. Selv om det ikke er blevet vist, at fosfolipidose udgør en risiko for patienter, der har fået temsirolimus, er det muligt, at kombineret indgift af temsirolimus sammen med andre amfile stoffer som f.eks. amiodaron eller statiner vil kunne medføre en øget risiko for amphiphil pulmonal toksicitet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/ Kontraception til mænd og kvinder

På grund af den ukendte risiko, der er relateret til en potentiel påvirkning i det tidlige graviditetsforløb, skal kvinder i den fertile alder rådes til ikke at blive gravide, imens de er i behandling med Torisel.

Mænd, der har en partner i den fertile alder, bør anvende sikker kontraception, mens de får Torisel (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af temsirolimus hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet. I reproduktionsforsøg på dyr, medførte temsirolimus toksiske virkninger på embryoet/fostret, der manifesterede sig som mortalitet og reduceret fostervægt (med ledsagende forsinket ossifikation af skelettet) hos rotter og kaniner. Der blev set teratogene virkninger (omphalocele) hos kaniner (se pkt. 5.3).

Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Torisel må ikke anvendes under graviditet, medmindre risikoen for fosteret retfærdiggøres af den forventede fordel for moderen. Der bør tages højde for indholdet af ethanol i Torisel hos gravide kvinder (se pkt. 4.4).

Torisel indeholder propylenglycol (se pkt. 4.4). Propylenglycol har ikke påvist reproduktionstoksicitet eller skadelige virkninger på dyr eller mennesker, men det kan optages i fosteret. Administration af ≥ 50 mg/kg/dag propylenglycol til gravide kvinder bør kun overvejes efter individuel vurdering.

Amning

Det vides ikke, om temsirolimus udskilles i modermælk. Der er ikke foretaget undersøgelser på dyr af udskillelse af temsirolimus i mælk. Sirolimus, hovedmetabolitten fra temsirolimus, udskilles imidlertid i mælken fra diegivende rotter. På grund af risikoen for bivirkninger af temsirolimus hos ammende nyfødte, skal amning ophøre under behandlingen.

Der bør tages højde for indholdet af ethanol i Torisel hos kvinder, der ammer (se pkt. 4.4).

Torisel indeholder propylenglycol (se pkt. 4.4). Propylenglycol har ikke påvist reproduktionstoksicitet eller skadelige virkninger på dyr eller mennesker, men det er blevet fundet i modermælken, og det kan absorberes oralt hos ammede spædbørn. Administration af ≥ 50 mg/kg/dag propylenglycol til ammende kvinder bør kun overvejes efter individuel vurdering.

Fertilitet

Hos hanrotter er der rapporteret om nedsat fertilitet og delvist reversibel reduktion i sperm tallene (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Temsirolimus påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Ethanolindholdet i Torisel kan påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner hos patienter, der får den høje dosis på 175 mg intravenøs temsirolimus til behandling af MCL (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Sikkerhedsprofil

De mest alvorlige bivirkninger, der er blevet observeret med temsirolimus i kliniske studier, er allergiske reaktioner/reaktioner ved infusionen (herunder nogle livstruende og sjældne, letale reaktioner), hyperglykæmi/glucoseintolerans, infektioner, interstitiel lungesygdom (pneumoni), hyperlipæmi, intrakranial blødning, nyreinsufficiens, perforering af tarm, komplikationer ved sårheling, trombocytopeni, neutropeni (herunder febril neutropeni), lungeemboli.

Hos mere end 20% af patienterne i RCC- og MCL-studierne sås bivirkninger (alle grader), der inkluderer anæmi, kvalme, udslæt (herunder udslæt, kløende udslæt, maculopapuløst udslæt, pustulært udslæt), nedsat appetit, ødem, asteni, udtalt træthed, trombocytopeni, diarre, pyrex, epistaxis, mucosa inflammation, stomatitis, opkastning, hyperglykæmi, hyperkolesterolæmi, dysgeusi, kløe, hoste, infektion, pneumoni, dyspnø.

Hos nogle patienter, der fik en kombination af temsirolimus og IFN- α , er der forekommet katarakt.

Baseret på resultater fra fase 3 studie er det mere sandsynligt, at ældre får visse bivirkninger herunder ansigtsødem, pneumoni, pleural effusion, angst, depression, søvnløshed, dyspnø, leukopeni, lymfopeni, myalgi, artralgi, ageusi, svimmelhed, infektion i øvre luftveje, mucositis og rhinitis.

Alvorlige bivirkninger, set i kliniske r af temsirolimus til fremskredent RCC, men ikke i kliniske studie af temsirolimus til MCL, omfatter: anafylaksi, forsinket sårheling, nyresvigt med letal udgang og lungeemboli.

Alvorlige bivirkninger, set i kliniske studier af temsirolimus til MCL, men ikke i kliniske studier af temsirolimus til fremskredent RCC, omfatter: trombocytopeni og neutropeni (herunder febril neutropeni).

Se pkt. 4.4 for yderligere information om alvorlige bivirkninger, herunder relevante forholdsregler ved specifikke reaktioner.

Forekomsten af bivirkninger efter dosering på 175 mg temsirolimus/uge til MCL f.eks. grad 3 eller 4 infektioner eller trombocytopeni er højere end den forekomst, der ses ved 75 mg temsirolimus/uge eller konventionel kemoterapi.

Bivirkningsskema

Bivirkninger set hos patienter med RCC og MCL i fase 3 studier ses herunder grupperet efter organklasse, hyppighed og alvorlighed (skema 1). Hyppighederne er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $> 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt hyppighed er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Skema 1: Bivirkninger fra kliniske studier på RCC (studie 3066K1-304) og på MCL (studie 3066K1-305)

Systemorgan- klasse	Frekvens	Bivirkninger	Alle grader n (%)	Grad 3 & 4 n (%)
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Bakterie- og virusinfektioner (herunder infektion, virusinfektion, cellulitis, herpes zoster, influenza, herpes simplex, herpes ophthalmicus, herpesvirusinfektion, bakterieinfektion, bronkitis*, absces, sårinfektion, postoperative sårinfektioner	91 (28,3)	18 (5,6)
		Pneumoni ^a (herunder interstitiel pneumoni)	35 (10,9)	16 (5,0)
	Almindelig	Sepsis* (herunder septisk shock)	5 (1,6)	5 (1,6)
		Candidiasis (herunder oral og anal candidiasis) og svampeinfektion/svampeinfektion i huden	16 (5,0)	0 (0,0)
		Urinvejsinfektion (herunder cystitis)	29 (9,0)	6 (1,9)
		Infektioner i øvre luftveje	26 (8,1)	0 (0,0)
		Faryngitis	6 (1,9)	0 (0,0)
		Sinusitis	10 (3,1)	0 (0,0)
		Rhinitis	7 (2,2)	0 (0,0)
		Folliculitis	4 (1,2)	0 (0,0)
	Ikke almindelig	Laryngitis	1 (0,3)	0 (0)
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Neutropeni	46 (14,3)	30 (9,3)
		Trombocytopeni**	97 (30,2)	56 (17,4)
		Anæmi	132(41,1)	48 (15)
	Almindelig	Leukopeni**	29 (9,0)	10 (3,1)
		Lymfopeni	25 (7,8)	16 (5,0)
Immunsystemet	Almindelig	Allergiske reaktioner/ lægemiddeloverfølsomhedsreaktioner	24 (7,5)	1 (0,3)
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Hyperglykæmi	63 (19,6)	31 (9,7)
		Hyperkolesterolæmi	60 (18,7)	1 (0,3)
		Hypertriglyceridæmi	56 (17,4)	8 (2,5)
		Nedsat appetit	107 33,3)	9 (2,8)
		Hypokaliæmi	44 (13,7)	13 (4,0)
	Almindelig	Diabetes mellitus	10 (3,1)	2 (0,6)
		Dehydrering	17 (5,3)	8 (2,5)
		Hypokalcæmi	21 (6,5)	5 (1,6)
		Hypofosfatæmi	26 (8,1)	14 (4,4)
		Hyperlipidæmi	4 (1,2)	0 (0,0)
Psykiske forstyrrelser	Meget almindelig	Søvnløshed	45 (14,0)	1 (0,3)
	Almindelig	Depression	16 (5,0)	0 (0,0)
		Angst	28 (8,7)	0 (0,0)
Nervesystemet	Meget almindelig	Dysgeusi	55 (17,1)	0 (0,0)
		Hovedpine	55 (17,1)	2 (0,6)
	Almindelig	Svimmelhed	30 (9,3)	1 (0,3)
		Paræstesi	21 (6,5)	1 (0,3)
		Søvnighed	8 (2,5)	1 (0,3)
		Tab af smagssans	6 (1,9)	0 (0,0)

Systemorgan- klasse	Frekvens	Bivirkninger	Alle grader n (%)	Grad 3 & 4 n (%)
	Ikke almindelig	Intrakranial blødning	1 (0,3)	1 (0,3)
Øjne	Almindelig	Conjunctivitis (herunder conjunctivitis, unormal tåresekretion)	16 (5,0)	1 (0,3)
	Ikke almindelig	Øjenblødning***	3 (0,9)	0 (0,0)
Hjerte	Ikke almindelig	Perikardiel effusion	3 (0,9)	1 (0,3)
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Venøs tromboemboli (herunder dyb venetrombose, venetrombose)	7 (2,2)	4 (1,2)
		Tromboflebit	4 (1,2)	0 (0,0)
		Hypertension	20 (6,2)	3 (0,9)
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Dyspnø ^a	79 (24,6)	27 (8,4)
		Epistaxis**	69 (21,5)	1 (0,3)
		Hoste	93 (29,0)	3 (0,9)
	Almindelig	Interstitiel lungesygdom ^{a****}	16 (5,0)	6 (1,9)
		Pleura-effusion ^{a,b}	19 (5,9)	9 (2,8)
	Ikke almindelig	Lungeemboli ^a	2 (0,6)	1 (0,3)
Mave- tarmkanalen	Meget almindelig	Kvalme	109 (34,0)	5 (1,6)
		Diaré	109 (34,0)	16 (5,0)
		Stomatitis	67 (20,9)	3 (0,9)
		Opkastning	57 (17,8)	4 (1,2)
		Obstipation	56 (17,4)	0 (0,0)
		Abdominalsmerter	56 (17,4)	10 (3,1)
	Almindelig	Gastrointestinal blødning (herunder rektal blødning, blødning fra hæmorider, læber og blødning fra mund og gummer)	16 (5,0)	4 (1,2)
		Gastritis**	7 (2,1)	2 (0,6)
		Dysfagi	13 (4,0)	0 (0,0)
		Abdominal udspilning	14 (4,4)	1 (0,3)
		Aftøs stomatitis	15 (4,7)	1 (0,3)
		Mundsmerter	9 (2,8)	1 (0,3)
		Gingivitis	6 (1,9)	0 (0,0)
	Ikke almindelig	Tarmperforation ^a	2 (0,6)	1 (0,3)
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt (herunder udslæt, kløende udslæt, maculopapuløst udslæt, udslæt, generelt udslæt, makuløst udslæt, papuløst udslæt)	138 (43,0)	16 (5,0)
		Pruritus (herunder generel kløe)	69 (21,5)	4 (1,2)
		Tør hud	32 (10,0)	1 (0,3)
	Almindelig	Dermatitis	6 (1,9)	0 (0,0)
		Eksfoliativt udslæt	5 (1,6)	0 (0,0)
		Akne	15 (4,7)	0 (0,0)
		Neglesygdomme	26 (8,1)	0 (0,0)
		Ekkymose***	5 (1,6)	0 (0,0)
		Petekkier***	4 (1,2)	0 (0,0)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi	50 (15,6)	2 (0,6)
		Rygsmerte	53 (16,5)	8 (2,5)
	Almindelig	Myalgi	19 (5,9)	0 (0,0)
Nyrer og urinveje	Almindelig	Nyresvigt ^a	5 (1,6)	0 (0,0)
Almene symptomer og reaktioner på	Meget almindelig	Træthed	133 (41,4)	31 (9,7)
		Ødeme (herunder ødem, generelt ødem, ansigtsødem, perifere ødeme, skrotalt ødem, genitalt ødem)	122 (38,0)	11 (3,4)

Systemorgan- klasse	Frekvens	Bivirkninger	Alle grader n (%)	Grad 3 & 4 n (%)
administrations- stedet		Asteni ^a	67 (20,9)	16 (5,0)
		Inflammation i slimhinderne	66 (20,6)	7 (2,2)
		Feber	91 (28,3)	5 (1,6)
		Smerter	36 (11,2)	7 (2,2)
		Kuldegysninger	32 (10,0)	1 (0,3)
		Brystsmerter	32 (10,0)	1 (0,3)
	Almindelig	Dårlig sårheling	2 (0,6)	0 (0,0)
Undersøgelser	Meget almindelig	Øget serumcreatinin	35 (10,9)	4 (1,2)
	Almindelig	Øget aspartataminotransferase	27 (8,4)	5 (1,6)
	Almindelig	Øget alaninaminotransferase	17 (5,3)	2 (0,6)

a: 1 dødeligt tilfælde

b: 1 dødeligt tilfælde af pleural effusion forekom i MCL-forsøgets lavdosis-arm (175/25 mg)

* Flest NCI-CTC grad 3 bivirkninger og derover set i kliniske studier med temsirolimus til MCL

** Flest NCI-CTC bivirkninger af alle grader set i kliniske studier med temsirolimus til MCL

*** Alle NCI-CTC grad 1 og 2 bivirkninger set i kliniske studier med temsirolimus til MCL

**** Interstitiel lungesygdom er defineret ved: Interstitiel lungesygdom (n = 6), pneumonitis^a (n = 7), alveolitis (n = 1), allergisk alveolitis (n = 1), lungefibrose (n = 1) og eosinofil pneumoni (n = 0).

Bivirkninger rapporteret efter markedsføring ses herunder (skema 2).

Skema 2: Bivirkninger rapporteret efter markedsføring

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Sjælden	Pneumocystis jiroveci pneumoni
Immunsystemet	Ikke kendt	Angioødem-lignende reaktioner
Hud og subkutane væv	Ikke kendt	Stevens-Johnsons syndrom
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke kendt	Rabdomyolyse

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Post-marketing erfaring

Angioødem-lignende reaktioner er blevet rapporteret hos nogle patienter, som fik temsirolimus og ACE-hæmmere samtidigt.

Der er rapporteret tilfælde af PJP, nogle med dødelig udgang (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

I et fase 1/2-studie fik 71 patienter (59 patienter i alderen fra 1-17 år og 12 patienter i alderen 18-21 år) temsirolimus i dosisintervallet fra 10 mg/m² til 150 mg/m² (se pkt. 5.1).

De bivirkninger, der blev rapporteret hos den største procentdel af patienterne, var hæmatologiske (anæmi, leukopeni, neutropeni og trombocytopeni), metaboliske (hyperkolesterolæmi, hyperlipidæmi, hyperglykæmi, øgede serum-aspartataminotransferase-(ASAT)- og serum-alaninaminotransferase-(ALAT)-plasmaniveauer samt gastrointestinale (mucositis, stomatitis, kvalme og opkastning).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen specifik behandling af overdosering med temsirolimus. Mens temsirolimus er blevet sikkert indgivet til patienter med nyrecancer med gentagne intravenøse doser på op til 220 mg/m², resulterede to indgivelser af 330 mg temsirolimus/uge hos en MCL-patient i rektal blødning grad 3 og diaré grad 2.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, proteinkinase-hæmmer, ATC-kode: L01E G01

Virkningsmekanisme

Temsirolimus er en selektiv hæmmer af mTOR (mammalian target of rapamycin ~ mål for rapamycin hos pattedyr). Temsirolimus bindes til et intracellulært protein (FKBP-12), protein/temsirolimus-komplekset binder og hæmmer aktiviteten af mTOR, der kontrollerer celledelingen. Ved høje koncentrationer (10-20 µM) kan temsirolimus *in vitro* binde og hæmme mTOR i fravær af FKBP-12. Der blev observeret bifasisk dosisrespons på hæmning af cellevæksten. Høje koncentrationer resulterede i fuldstændig hæmning af cellevæksten *in vitro*, hvorimod hæmning medieret af FKBP-12/temsirolimus-komplekset alene resulterede i ca. 50% fald i celleproliferationen. Hæmning af mTOR-aktiviteten medfører en G1-væksthæmning ved nanomolare koncentrationer og vækststandsning ved mikromolare koncentrationer i de behandlede tumorceller som resultat af et selektivt sammenbrud i translationen af regulerende proteiner, der regulerer cellecyklus som f.eks. D-type cycliner, c-myc og ornithindecaboxylase. Når aktiviteten af mTOR hæmmes, blokeres dets evne til at fosforylere og derved kontrollere aktiviteten af proteintranslationsfaktorer (4E-BP1 og S6K, begge i strømreringen af mTOR i P13 kinase/AKT-vejen), som kontrollerer celledelingen.

Udover at regulere cellecyklusproteiner, kan mTOR regulere translationen af de hypoxi-inducerende faktorer, HIF-1 og HIF-2 alfa. Disse transskriptionsfaktorer regulerer tumorernes evne til at tilpasse sig hypoksiske mikromiljøer og til at producere den angiogene faktor, vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF). Anti-tumorstoffet af temsirolimus kan derfor også delvis stamme fra dets evne til at sænke niveauet af HIF og VEGF i tumor eller tumors mikromiljø og derved svække udviklingen af blodkar.

Klinisk effekt og sikkerhed

Renalcellekarcinom

Temsirolimus' sikkerhed og effekt ved behandling af fremskredent RCC blev undersøgt i følgende to randomiserede kliniske studier:

RCC-klinisk studie 1

RCC-klinisk studie 1 var et fase-3, multicenter, 3-armet, randomiseret, åbent studie med tidligere ubehandlede patienter med fremskredent RCC og med 3 eller flere af 6 forud valgte prognostiske risikofaktorer (mindre end 1 år fra tidspunktet for den første diagnose af RCC til randomisering, Karnofsky performance status på 60 eller 70, hæmoglobin mindre end den nedre normalgrænse, korregeret calcium større end 10 mg/dl, laktatdehydrogenase >1,5 gange den øvre normalgrænse, mere

end 1 organ med metastaser). Det primære forsøgsendemål var den samlede overlevelse (OS). Sekundære endemål omfattede progressionsfri overlevelse (PFS), objektiv responsgrad (ORR), klinisk nyttegrad, tid til behandlingssvigt (TTF) og kvalitetsjusteret overlevelsesmåling. Patienterne blev stratificeret med hensyn til tidligere nephrectomistatus inden for 3 geografiske regioner og blev randomiseret (1:1:1) til at få IFN- α alene (n = 207), temsirolimus alene (25 mg ugentlig; n = 209), eller en kombination af IFN- α og temsirolimus (n = 210).

I RCC-klinisk studie 1, var 25 mg temsirolimus forbundet med en statistisk signifikant fordel frem for IFN- α i det primære endemål for OS, ved den 2. forud specificerede foreløbige analyse (n = 446 hændelser, p = 0,0078). temsirolimus-armen viste en 49% stigning i median OS sammenlignet med IFN- α armen. temsirolimus var også forbundet med statistisk signifikante fordele frem for IFN- α i de sekundære endemål for PFS, TTF og klinisk nyttegrad.

Kombinationen af 15 mg temsirolimus og IFN- α medførte ikke en signifikant forøgelse af den samlede overlevelse sammenlignet med hverken IFN- α alene ved enten den foreløbige analyse (median 8,4 versus 7,3 måneder, risikoratio = 0,96, p = 0,6965) eller ved den endelige analyse (median 8,4 versus 7,3 måneder, risikoratio = 0,93, p = 0,4902). Behandling med kombinationen af temsirolimus og IFN- α resulterede i en statistisk signifikant stigning i incidensen af visse grad 3-4 bivirkninger (vægttab, anæmi, neutropeni, trombocytopeni og slimhindeinflammation) sammenlignet med bivirkningerne, der blev observeret i armene med IFN- α eller temsirolimus-alene.

Resumé af effektresultater i temsirolimus RCC-klinisk studie 1

Parameter	Temsirolimus n = 209	IFN- α n = 207	p-værdi ^a	Risikoratio (95% CI) ^b
Forud specificeret foreløbig analyse				
Median samlet overlevelse Måneder (95% CI)	10,9 (8,6; 12,7)	7,3 (6,1; 8,8)	0,0078	0,73 (0,58; 0,92)
Endelig analyse				
Median samlet overlevelse Måneder (95% CI)	10,9 (8,6; 12,7)	7,3 (6,1; 8,8)	0,0252	0,78 (0,63; 0,97)
Median progressionsfri overlevelse ved uafhængig vurdering Måneder (95% CI)	5,6 (3,9; 7,2)	3,2 (2,2; 4,0)	0,0042	0,74 (0,60; 0,91)
Median progressionsfri overlevelse efter investigatorens vurdering Måneder (95% CI)	3,8 (3,6; 5,2)	1,9 (1,9; 2,2)	0,0028	0,74 (0,60; 0,90)
Samlet responsrate ved uafhængig vurdering % (95% CI)	9,1 (5,2; 13,0)	5,3 (2,3; 8,4)	0,1361 ^c	NA

CI = sikkerhedsinterval; NA = ikke relevant.

^a Baseret på log-rank test stratificeret på tidligere nephrectomistatus og region.

^b Baseret på Cox proportional risikomodel stratificeret på tidligere nephrectomistatus og region.

^c Baseret på Cochran-Mantel-Haenszel test stratificeret på tidligere nephrectomistatus og region.

I RCC-klinisk studie 1 var 31% af patienterne, der blev behandlet med temsirolimus, 65 eller ældre. Blandt patienterne, der var yngre end 65, var den mediane samlede overlevelse 12 måneder (95% CI 9,9; 14,2) med en risikoratio på 0,67 (95% CI 0,52; 0,87) sammenlignet med dem, der blev behandlet med IFN- α . Blandt patienterne, der var 65 eller ældre, var den mediane samlede overlevelse 8,6 måneder (95% CI 6,4; 11,5) med en risikoratio på 1,15 (95% CI 0,78; 1,68) sammenlignet med dem, der blev behandlet med IFN- α .

RCC-klinisk studie 2

RCC-klinisk studie 2 var et randomiseret, dobbelt-blindt, multi-centerstudie med ambulante patienter med henblik på at evaluere effekten, sikkerheden og farmakokinetikken ved tre dosisniveauer af temsirolimus, når det blev givet til tidligere behandlede patienter med fremskreden RCC. Det primære effektendemål var ORR. OS blev også evalueret. Ethundredeelleve (111) patienter blev randomiseret i en ratio på 1:1:1 til at få 25 mg, 75 mg eller 250 mg intravenøs temsirolimus ugentlig. I armen med 25 mg (n = 36) havde alle patienter metastaserende sygdom. 4 (11%) havde ikke fået forudgående kemo- eller immunoterapi. 17 (47%) havde fået en behandling tidligere og 15 (42%) havde fået 2 eller flere forudgående behandlinger for RCC. Syvogtyve (27, 75%) havde fået foretaget nephrectomi. Fireogtyve (24, 67%) havde Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) = 1, og 12 (33%) havde ECOG PS = 0.

Patienterne, der var blevet behandlet ugentlig med 25 mg temsirolimus, havde en OS på 13,8 måneder (95% CI: 9,0-18,7 måneder); ORR var 5,6% (95% CI: 0,7-18,7%).

Mantlecellelymfom

Sikkerheden ved og effekten af intravenøs behandling med temsirolimus mod recidiverende og/eller refraktært MCL blev undersøgt i følgende kliniske studie i fase 3.

MCL-klinisk studie

MCL-klinisk studie er et kontrolleret, randomiseret, åbent multicenterstudie med ambulante patienter, hvor to forskellige doseringsregimer med temsirolimus sammenlignes med investigators valg af behandling hos patienter med recidiverende og/eller refraktært MCL. Forsøgspersoner med MCL (som er bekræftet ved histologi, bestemmelse af immunofenotype og cyklin D1-analyse), som havde fået 2-7 tidligere behandlinger, der omfattede antracykliner og alkyliserende stoffer samt rituximab (og kunne omfatte hæmatopoietisk stamcelletransplantation), og hvis sygdom var recidiverende og/eller refraktær, var egnede til studiet. Forsøgspersonerne fik ved randomisering i forholdet 1:1:1 enten 175 mg intravenøs temsirolimus (3 på hinanden følgende ugentlige doser) efterfulgt af 75 mg om ugen (n = 54), 175 mg intravenøs temsirolimus (3 på hinanden følgende ugentlige doser) efterfulgt af 25 mg om ugen (n = 54) eller investigators valg af monoterapi (som angivet i protokollen; n = 54). Investigator kunne vælge mellem følgende behandlinger: gemcitabin (intravenøst: 22 [41,5 %]), fludarabin (intravenøst: 12 [22,6 %] eller oralt: 2 [3,8 %]), chlorambucil (oralt: 3 [5,7 %]), cladribin (intravenøst: 3 [5,7 %]), etoposid (intravenøst: 3 [5,7 %]), cyclophosphamid (oralt: 2 [3,8 %]), thalidomid (oralt: 2 [3,8 %]), vinblastin (intravenøst: 2 [3,8 %]), alemtuzumab (intravenøst: 1 [1,9 %]) og lenalidomid (oralt: 1 [1,9 %]). Studiets primære endepunkt var PFS, som blev vurderet af en uafhængig radiolog og ved onkologisk gennemgang. De sekundære effektendepunkter omfattede OS og ORR.

Resultaterne fra MCL-studiet er opsummeret i nedenstående tabel. Temsirolimus 175/75 (175 mg temsirolimus om ugen i 3 uger efterfulgt af 75 mg om ugen) gav en statistisk signifikant forbedring af den progressionsfrie overlevelse sammenlignet med investigators valg hos patienter med recidiverende og/eller refraktært MCL (risikoforhold = 0,44; p-værdi = 0,0009). Medianen af den progressionsfrie overlevelse hos den gruppe, der fik 175/75 mg temsirolimus (4,8 måneder), var 2,9 måneder længere end hos den gruppe, der fik investigators valg af behandling (1,9 måneder). Der sås ikke den store forskel i OS.

Temsirolimus blev også forbundet med statistisk signifikante fordele sammenlignet med investigators valg, hvad angår det sekundære endepunkt vedrørende ORR. Evalueringerne af den

progressionsfrie overlevelse og den objektive responsrate var baseret på en blindet, uafhængig radiologisk vurdering af tumorresponsen ved brug af IWC (International Workshop Criteria).

Resumé af effektresultater i temsirolimus intravenøs MCL-klinisk studier

Parameter	temsirolimus 175/75 mg n = 54	Investigators valg n = 54	P-værdi	Risikoratio (97,5 % CI) ^a
Median af den progressionsfrie overlevelse Måneder (97,5 % CI)	4,8 (3,1; 8,1)	1,9 (1,6; 2,5)	0,0009 ^c	0,44 (0,25; 0,78)
Objektiv responsrate^b % (95 % CI)	22,2 (11,1; 33,3)	1,9 (0,0; 5,4)	0,0019 ^d	I/R
Samlet overlevelse Måneder (95 % CI)	12,8 (8,6; 22,3)	10,3 (5,8; 15,8)	0,2970 ^c	0,78 (0,49; 1,24)
Overlevelseshastighed efter et år % (97,5 % CI)	0,47 (0,31; 0,61)	0,46 (0,30; 0,60)		

^a Sammenlignet med investigators valg baseret på modellen med Cox-regression (proportional hazards).

^b Sygdomsvurderingen er baseret på en røntgenologisk gennemgang foretaget af uafhængige radiologer og en gennemgang af de kliniske data foretaget af uafhængige onkologer.

^c Sammenlignet med investigators valg baseret på en log rank-test.

^d Sammenlignet med investigators valg alene baseret på Fishers eksakte test.

Forkortelser: CI = konfidensinterval; I/R = ikke relevant.

Behandlingsarmen med 175 mg temsirolimus (3 på hinanden følgende ugentlige doser) efterfulgt af 25 mg om ugen medførte ikke en signifikant stigning i den progressionsfrie overlevelse sammenlignet med investigators valg (median på 3,4 mod 1,9 måneder, risikoforhold = 0,65, konfidensinterval = 0,39; 1,10, p = 0,0618).

I MCL-studiet sås der ingen forskel i effekten ud fra patienternes alder, køn, etniske baggrund, geografiske område eller sygdoms karakteristika ved baseline.

Pædiatrisk population

I et fase 1/2-sikkerheds- og eksplorativt effektstudie fik 71 patienter (59 patienter i alderen fra 1-17 år og 12 patienter i alderen 18-21 år) temsirolimus som en 60 minutters intravenøs infusion en gang ugentlig i en 3-ugers cyklus. I del 1 fik 14 patienter i alderen fra 1 til 17 år med avancerede tilbagevendende/refraktære solide tumorer temsirolimus i doser fra 10 mg/m² til 150 mg/m². I del 2 fik 45 patienter i alderen fra 1 til 17 år med tilbagevendende/recidiverende rhabdomyosarkom, neuroblastom eller høj-grads gliom temsirolimus i en ugentlig dosis på 75 mg/m². Bivirkningerne lignende generelt dem, der blev konstateret hos voksne (se afsnit 4.8).

Man konstaterede, at temsirolimus var ineffektivt hos pædiatriske patienter med neuroblastom, rhabdomyosarkom og høj-grads gliom (n = 52). For patienter med neuroblastom var den objektive responsrate 5,3 % (95 % CI: 0,1 %; 26,0 %). Efter 12 ugers behandling blev der ikke observeret nogen respons hos patienter med rhabdomyosarkom eller høj-grads gliom. Ingen af de 3 kohorter opfyldte kriteriet for at gå videre til andet stadie af Simon 2-stadiedesignet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med Torisel hos alle undergrupper af den pædiatriske population ved MCL (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter indgift af en enkelt intravenøs dosis på 25 mg temsirolimus til patienter med cancer, var middel $C_{\max}$ i fuldblod 585 ng/ml (variationskoefficient CV=14%), og middel AUC i blod var 1.627 ng•h/ml (CV=26%). Hos patienter, der fik 175 mg/uge i 3 uger efterfulgt af 75 mg/uge, var den estimerede $C_{\max}$ i helblod ved afslutning af infusionen 2.457 ng/ml i uge 1 og 2.574 ng/ml i uge 3.

Fordeling

Temsirolimus udviser et polyeksponentielt fald i fuldblodskoncentrationerne, og fordelingen kan tilskrives en fortrinsbinding til FKBP-12 i blodceller. Middel- ($\pm$ standard afvigelse (SD)) dissociationskonstanten (K_d) for binding var 5,1 $\pm$ 3,0 ng/ml, der angiver den koncentration, ved hvilken 50% af bindingsstederne i blodcellerne var optaget. Temsirolimus-fordelingen er dosisafhængig med middel (10%, 90% percentiler) maksimal specifik binding til blodceller på 1,4 mg (0,47 til 2,5 mg). Efter indgift af en enkelt intravenøs dosis på 25 mg temsirolimus var fordelingsvolumens middel-steady-state i fuldblod hos patienter med cancer 172 liter.

Biotransformation

Sirolimus, en ligeså potent temsirolimusmetabolit, blev betragtet som hovedmetabolitten hos mennesker efter intravenøs behandling. Ved *in vitro* studier af temsirolimus-metabolismen blev der observeret sirolimus, seco-temsirolimus og seco-sirolimus. Ekstra metaboliske veje var hydroxylering, reduktion og demetylering. Efter en enkelt intravenøs dosis på 25 mg til patienter med cancer var sirolimus AUC 2,7 gange højere end temsirolimus AUC, hovedsageligt på grund af den længere halveringstid for sirolimus.

Elimination

Efter en enkelt intravenøs dosis på 25 mg temsirolimus, var middel $\pm$ SD systemisk clearance for temsirolimus fra helblod 11,4 $\pm$ 2,4 l/t. Middelhalveringstider for temsirolimus og sirolimus var henholdsvis 17,7 timer og 73,3 timer. Efter indgift af [14 C]-mærket temsirolimus, var udskillelsen hovedsageligt gennem fæces (78%), hvor renal udskillelse af aktivt stof og metabolitter udgjorde 4,6% af den indgivne dosis. Sulfat- eller glukuronidkonjugater blev ikke påvist i humane fæcesprøver, hvilket indikerer, at sulfonering og glukuronidation tilsyneladende ikke er de primære veje ved udskillelse af temsirolimus. Derfor forventes hæmmere af disse metaboliseringsveje ikke at påvirke eliminationen af temsirolimus.

De model-forventede værdier for plasma-clearance efter indgivelse af 175 mg i 3 uger og efterfølgende 75 mg i 3 uger indikerer temsirolimus og sirolimus metabolit-dalkoncentrationer på henholdsvis ca. 1,2 ng/ml og 10,7 ng/ml.

Det blev påvist, at temsirolimus og sirolimus er substrater for P-glykoprotein (P-gp) *in vitro*.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Hæmning af CYP-isoformer

I *in vitro*-studier i humane levermikrosomer hæmmede temsirolimus den katalytiske aktivitet af CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C9 og CYP2C8 med Ki-værdier på henholdsvis 3,1, 1,5, 14 og 27 μ M.

IC₅₀-værdierne for temsirolimus for hæmning af CYP2B6 og CYP2E1 var henholdsvis 48 og 100 μ M. Baseret på middel $C_{\max}$ -temsirolimus-koncentrationer i helblod på 2,6 μ M hos MCL-patienter, som fik en dosis på 175 mg, er der en risiko for interaktioner med samtidigt indgivne lægemidler, som er substrater for CYP3A4/5 hos patienter behandlet med en temsirolimusdosis på 175 mg (se pkt. 4.5). Fysiologisk baseret farmakokinetisk modelberegning har vist, at efter 4 ugers temsirolimus-behandling øges midazolams AUC 3-4 gange og $C_{\max}$ ca 1,5 gang, når midazolam indtages få timer inden infusion

af temsirolimus. Det er dog usandsynligt, at helblodskoncentrationer af temsirolimus efter intravenøs indgivelse vil hæmme den metaboliske clearance af samtidigt indgivne lægemidler, som er substrater for CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 eller CYP2E1.

Specielle populationer

Leverinsufficiens

Temsirolimus skal anvendes med forsigtighed ved behandling af patienter med nedsat leverfunktion.

Temsirolimus udskilles overvejende via leveren.

Farmakokinetikken for temsirolimus og sirolimus er undersøgt i et åbent dosis-eskaleringsstudie med 110 patienter med fremskreden malign sygdom og enten normal eller nedsat leverfunktion. Hos 7 patienter med svær leverinsufficiens, som fik en dosis på 10 mg temsirolimus, var middel-AUC for temsirolimus ~1,7 gange højere sammenlignet med 7 patienter med let leverinsufficiens. Til patienter med svær leverinsufficiens anbefales reduktion af temsirolimusdosis til 10 mg for at opnå eksponering af temsirolimus plus sirolimus (middel-AUC_{sum} cirka 6.510 ng•h/ml; n=7) i blodet, som nærmer sig niveauerne efter en dosis på 25 mg (middel-AUC_{sum} 6.580 ng•h/ml; n=6) hos patienter med normal leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

AUC_{sum} af temsirolimus og sirolimus på dag 8 hos patienter med let og moderat leverinsufficiens, som fik 25 mg temsirolimus, var sammenlignelig med den, der observeredes hos patienter uden leverinsufficiens, som fik 75 mg (middel-AUC_{sum} let: cirka 9.770 ng•h/ml, n=13; moderat: cirka 12.380 ng•h/ml, n=6; normal: cirka 10.580 ng•h/ml, n=4).

Køn, vægt, race, alder

Farmakokinetikken for temsirolimus og sirolimus påvirkes ikke signifikant af køn. Der var tilsyneladende ingen relevante forskelle i eksposition, når data fra den hvide population blev sammenlignet med enten den japanske eller sorte population.

Ved analyse af populationsbaserede farmakokinetiske data var øget legemsvægt (mellem 38,6 og 158,9 kg) relateret til en fordobling af dalkoncentrationen af sirolimus i helblod.

Farmakokinetiske data vedrørende temsirolimus og sirolimus findes for patienter op til en alder på 79 år. Tilsyneladende påvirker alder ikke kinetikken signifikant for temsirolimus og sirolimus.

Pædiatrisk population

Hos den pædiatriske population var temsirolimus-clearance lavere og ekspositionen (AUC) højere end hos voksne. I modsætning hertil var ekspositionen for sirolimus tilsvarende reduceret hos pædiatriske patienter i en sådan grad, at nettoekspositionen målt ved summen af AUC for temsirolimus og sirolimus (AUC_{sum}) var sammenlignelig med AUC_{sum} hos voksne.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Bivirkninger, der ikke blev observeret i kliniske studier, men som blev set i dyr ved ekspositions-niveauer svarende til eller lavere end kliniske ekspositions-niveauer og med mulig relevans ved klinisk brug, var som følger: øcellevakuolisering i pancreas (rotte), tubulær degeneration i testis (mus, rotte og abe), lymfoid atrofi (mus, rotte og abe), blandet celleinflammation i colon/coecum (abe) og pulmonal fosfolipidose (rotte).

Diaré med blandet celleinflammation i coecum eller colon blev set hos aber og var forbundet med et inflammatorisk respons, og det kan skyldes forstyrrelse af den normale tarmflora.

Hos mus, rotter og aber blev der observeret et generelt inflammatorisk repons, som blev vist ved øget fibrinogen og neutrofile og/eller ændringer i serumprotein, selv om disse kliniske patologiske ændringer i nogle tilfælde, som ovenfor anført, blev henført til hud- eller tarminflammation. For nogle dyr

vedkommende var der ingen specifikke kliniske observationer eller histologiske forandringer, der tydede på inflammation.

Temsirolimus var ikke genotoksisk i en række *in vitro* analyser (bakteriel omvendt mutation i *Salmonella typhimurium* og *Escherichia coli*, fremadrettet mutation i lymphomceller fra mus og kromosomfejl i kinesiske hamsterovarieceller) og *in vivo* (musemikronukleus).

Der er ikke gennemført carcinogenicitetsstudier med temsirolimus. Sirolimus hovedmetabolitten fra temsirolimus hos mennesker var imidlertid carcinogen hos mus og rotter. Følgende virkninger blev rapporteret i de gennemførte carcinogenicitetsstudier med mus og/eller rotter: granulocyt leukæmi, lymphom, hepatocellulært adenom og karcinom samt testikeladenom.

Hos mus, rotter og aber blev der observeret reduktion i testikelvægt og/eller histologiske læsioner (f.eks. tubulær atrofi og tubulære kæmpeceller). Hos rotter blev disse forandringer ledsaget af nedsat vægt af de accessoriske kønsorganer (epididymis, prostata, vesiculæ seminales). I reproduktionstoksicitetsstudier på dyr blev der hos hanrotter rapporteret om nedsat fertilitet og delvist reversible reduktioner i spermietallet. Ekspositionen hos dyr var lavere end den, der er set hos mennesker, der får kliniske relevante temsirolimusdoser.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Koncentrat

Vandfri ethanol

All-*rac*- α -tocopherol (E 307)

Propylenglycol (E 1520)

Citronsyre (E 330)

Solvens

Polysorbat 80 (E-433)

Macrogol 400

Vandfri ethanol

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Torisel 30 mg koncentrat må ikke tilsættes direkte til vandige infusionsopløsninger. Direkte tilsætning af Torisel 30 mg koncentrat til vandige opløsninger vil medføre udfældning af lægemidlet.

Fortynd altid Torisel 30 mg koncentrat med 1,8 ml af den medfølgende solvens, inden det tilsættes infusionsopløsningen. Koncentrat-solvens-blandingen må kun indgives i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske.

Torisel indeholder, når det er fortyndet, polysorbat 80, som er kendt for at øge graden af ekstraktion af di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) fra polyvinylchlorid (PVC). Denne uforlidelighed skal tages i betragtning ved tilberedningen og indgivelsen af Torisel. Det er vigtigt, at anbefalingerne i pkt. 4.2 og 6.6 følges nøje.

Poser og medicinsk udstyr af PVC må ikke anvendes til indgift af præparater, der indeholder polysorbat 80, fordi polysorbat 80 udvasker DEHP fra PVC.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

4 år.

Efter første fortynding af Torisel 30 mg koncentrat med 1,8 ml af den medfølgende solvens:
24 timer ved opbevaring ved temperaturer under 25 °C og beskyttet mod lys.

Efter yderligere fortynding af opløsningen af koncentrat og solvens med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske:

6 timer ved opbevaring ved temperaturer under 25 °C og beskyttet mod lys.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C)

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Koncentrat:

Klart hætteglas (type 1) med butylgummiprop og en plastiktop til at vippe af, forseglet med aluminium indeholdende 1,2 ml koncentrat.

Solvens

Klart hætteglas (type 1) med butylgummiprop og en plastiktop til at vippe af, forseglet med aluminium indeholdende 2,2 ml solvens.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas med koncentrat og 1 hætteglas med solvens.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ved håndtering og tilberedning af tilsætninger, skal Torisel beskyttes mod meget kraftig rumbelysning og sollys.

Torisel indeholder, når det er fortyndet, polysorbat 80, og der skal derfor anvendes hensigtsmæssige materialer til indgivelse (se pkt. 6.1 og 6.2).

Poser/beholdere, der kommer i kontakt med Torisel skal være fremstillet af glas, polyolefin eller polyethylen.

Torisel koncentrat og solvens skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning inden administration.

Anvend ikke Torisel, hvis der ses partikler eller misfarvning. Tag et nyt hætteglas.

Fortynding

Koncentratet til infusionsvæske, opløsning, skal fortyndes med den medfølgende solvens, før det blandes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske.

Bemærk: Til MCL vil der være brug for flere hætteglas til hver dosis over 25 mg. Hvert hætteglas Torisel skal fortyndes i henhold til instruktionerne nedenfor. Den nødvendige mængde koncentrat-

solvens-blanding fra hvert hætteglas skal samles i én sprøjte for hurtigt at kunne injiceres i 250 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske (se pkt. 4.2).

Koncentrat-solvens-blandingen skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning inden administration.

Anvend ikke Torisel, hvis der ses partikler eller misfarvning. Tag et nyt hætteglas.

Ved tilberedning af opløsningen skal følgende tottrins-procedure udføres på aseptisk måde i henhold til lokale standarder for håndtering af cytotoxiske/cytostatiske lægemidler:

TRIN 1: FORTYNDING AF KONCENTRATET TIL INFUSIONSVÆSKE, OPLØSNING, MED DEN MEDFØLGENDE SOLVENS

- Træk 1,8 ml af den medfølgende solvens op
- Sprøjt de 1,8 ml solvens ind i hætteglasset med Torisel 30 mg koncentrat
- Bland solvens og koncentrat godt ved at vende hætteglasset. Der skal gå tilstrækkelig tid til, at luftboblerne bliver mindre. Opløsningen skal være klar til let uklar, farveløs til lysegul til gul, i alt væsentligt fri for synlige partikler.

Et hætteglas Torisel-koncentrat indeholder 30 mg temsirolimus: Når 1,2 ml koncentrat blandes med 1,8 ml af den medfølgende solvens, fås et totalt volumen på 3,0 ml, og koncentrationen af temsirolimus vil være 10 mg/ml. Blandingen af koncentrat og solvens er stabil ved temperaturer under 25 °C i op til 24 timer.

TRIN 2: TILSÆTNING AF BLANDINGEN AF KONCENTRAT TIL INFUSIONSVÆSKE, OPLØSNING, OG SOLVENS TIL NATRIUMCHLORID 9 MG/ML (0,9 %) INJEKTIONSVÆSKE, OPLØSNING

- Træk den ønskede mængde af koncentrat-solvens- blandingen (indeholdende 10 mg/ml temsirolimus) op af hætteglasset, d.v.s. 2,5 ml til en temsirolimus-dosis på 25 mg
- Injicér den optrukne mængde hurtigt i 250 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning, for at sikre tilstrækkelig blanding.

Tilsætningen skal blandes ved at vende posen eller flasken, idet man skal undgå at ryste for kraftigt, da dette kan medføre skumdannelse.

Den færdige infusionsvæske i posen eller flasken skal inspiceres for partikler og misfarvning inden administration. Tilsætningen af Torisel til natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske skal beskyttes mod kraftig rumbelysning og sollys.

Til MCL er det nødvendigt at anvende flere hætteglas til doser over 25 mg.

Administration

- Indgivelse af den færdigfortyndede infusionsvæske skal fuldføres inden for seks timer fra det tidspunkt, hvor Torisel første gang sættes til natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning.
- Torisel infunderes i løbet af en 30 til 60-minutters periode en gang om ugen. Brug af en infusionspumpe er den foretrukne indgivelsesmetode for at sikre nøjagtig indgivelse af lægemidlet.
- Hensigtsmæssige materialer til indgivelse skal anvendes for at undgå for kraftigt tab af lægemiddel og for at nedsætte ekstraktionsgraden af DEHP. Materialerne til indgivelse skal bestå af non-DEHP, non-PVC-slanger med et passende filter. Til indgivelsen anbefales et integreret polyethersulfon-filter i slangen med en porestørrelse ikke større end 5 µ, for at

undgå at partikler større end 5 µ bliver infunderet. Hvis infusionssættet, som er til rådighed, ikke har et integreret filter i slangen, skal der sættes et filter for enden af sættet (d.v.s. et endefilter), før tilblandingen når patientens vene. Der kan bruges forskellige endefiltre varierende i porestørrelse fra 0,2 µ til 5 µ. Brug af både integreret filter og endefilter kan ikke anbefales (se pkt. 6.1 og 6.2).

- Torisel indeholder, når det er fortyndet, polysorbat 80, og der skal derfor anvendes hensigtsmæssige materialer til administration (se pkt 6.1 og 6.2). Det er vigtigt, at anbefalingerne i pkt. 4.2. følges nøje.

Destruktion

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/424/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 19. november 2007

Dato for seneste fornyelse: 13. juli 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Torisel 30 mg koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning.
temsirolimus.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas på 1,2 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 30 mg temsirolimus.

Efter første fortynding af koncentratet med 1,8 ml af den medfølgende solvens er koncentrationen af temsirolimus 10 mg/ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Koncentratet indeholder også: Vandfri ethanol, helt *rac*- α -tocopherol (E 307), propylenglycol (E 1520), citronsyre (E 330).

Solvens indeholder: polysorbat 80 (E 433), macrogol 400, vandfri ethanol.

Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning.

Et hætteglas med 1,2 ml koncentrat.

Et hætteglas med 2,2 ml solvens.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Fortyndes inden anvendelse.

Indgivelse ved infusion.

Læs indlægssedlen inden brug og for fortyndingsvejledning.

Til intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk: Skal håndteres med forsigtighed.

8. UDLØBSDATO

EXP

Læs indlægssedlen vedrørende opbevaringstid for det fortyndede produkt.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/424/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om blindeskrift

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

KONCENTRAT HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Torisel 30 mg sterilt koncentrat.
temsirolimus.
Til intravenøs anvendelse.

2. ANVENDELSESMÅDE

Skal fortyndes før brug

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1,2 ml

6. ANDET

Cytotoksisk

Opbevares i køleskab

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

SOLVENS HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Solvens til Torisel.
i.v. anvendelse.

2. ANVENDELSESMÅDE

Se indlægssedlen

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

2,2 ml

6. ANDET

Indeholder: Polysorbat 80 (E 433), macrogol 400, vandfri ethanol.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Torisel 30 mg koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning temsirolimus

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Tal med lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Torisel
3. Sådan bliver du behandlet med Torisel
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Torisel indeholder det virksomme stof temsirolimus.

Temsirolimus er en selektiv hæmmer af enzymet mTOR (mål for rapamycin hos pattedyr), som blokerer vækst og deling af kræftceller.

Torisel anvendes til behandling af følgende kræftformer hos voksne:

- fremskreden nyrekræft
- tidligere behandlet mantlecellelymfom, en form for kræft som påvirker lymfekirtlerne

2. Det skal du vide, før du begynder at få Torisel

Brug ikke Torisel

- hvis du er allergisk over for temsirolimus, polysorbat 80 eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis du er allergisk over for sirolimus (bruges til at forebygge, at kroppen afstøder transplanterede nyrer), da sirolimus frigives fra temsirolimus i kroppen.
- hvis du har mantlecellelymfom og leverproblemer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Torisel

- **hvis du er allergisk over for antihistaminer, eller du ikke kan bruge antihistaminer af andre medicinske grunde.** Antihistaminer anvendes for at forhindre en allergisk reaktion overfor Torisel, herunder livstruende og sjældne dødelige allergiske reaktioner. Tal med lægen om alternative muligheder.

- **hvis du har eller har haft svulster i hjernen eller i rygmarven, blødningsproblemer eller tendens til blå mærker, eller tager medicin for at forebygge blodpropper (som f.eks. warfarin og acenocoumarol).** Torisel kan øge risikoen for at få hjerneblødning. Fortæl det til lægen, hvis du tager blodfortyndende medicin eller har blødninger eller blå mærker, mens du bliver behandlet med Torisel.
- **hvis du har åndenød, hoste og feber.** Torisel kan svække dit immunforsvar. Du kan derfor have risiko for at få en infektion i blodet, huden eller i de øvre luftveje (herunder lungebetændelse), og/eller urinvejsinfektion, mens du får Torisel. Fortæl det til lægen, hvis du får nye symptomer eller oplever en forværring af disse symptomer, eller hvis du tager eller for nylig har taget medicin, som svækker immunsystemet.
- **hvis du har eller har haft en betændelseslignende tilstand i lungerne.** Torisel kan forårsage hævelse af lungerne, som giver hoste og vejrtrækningsbesvær. Nogle patienter får ikke symptomer eller får meget svage symptomer. Derfor kan lægen foreslå en CT-skanning (computer tomografi) af lungerne eller et røntgenbillede før og under din behandling med Torisel. Kontakt straks lægen, hvis du får nye eller forværrede vejrtrækningsproblemer som f.eks. åndenød eller vejrtrækningsbesvær.
- **hvis du drikker alkohol eller er alkoholiker.** Torisel indeholder alkohol og kan være skadelig for dem, der drikker alkohol eller er alkoholikere. Fortæl lægen, hvis du har et alkoholproblem eller drikker alkohol (se afsnittet ”Torisel indeholder ethanol [alkohol]”).
- **hvis du har eller har haft nyreproblemer.** Lægen vil måle nyrefunktionen.
- **hvis du har eller har haft leverproblemer.** Fortæl det til lægen, hvis du får nogle af de følgende symptomer på leverproblemer under behandlingen med Torisel: kløe, gule øjne og hud, mørk urin eller smerter og ubehag i den øverste del af maven. Lægen vil tage blodprøve for at undersøge leverfunktionen, og vil måske beslutte at nedsætte din dosis af Torisel.
- **hvis du har eller har haft højt kolesteroltal.** Torisel kan få triglycerider og/eller kolesterol til at stige. Dette kan kræve behandling med lipidsænkende medicin (medicin, der bruges til at sænke kolesterol i blodet).
- **hvis du skal have foretaget en operation eller har fået det.** Torisel kan øge risikoen for problemer i forbindelse med sårhelingen. Behandlingen med Torisel vil normalt blive stoppet, hvis du skal opereres. Lægen afgør, hvornår behandlingen med Torisel kan påbegyndes igen.
- **hvis du planlægger at blive vaccineret under behandlingen med Torisel.** En vaccination kan være mindre effektiv, og visse vaccinationer bør undgås under behandling med Torisel.
- **hvis du er over 65 år.** Der kan være større risiko for at få visse bivirkninger herunder hævelse i ansigtet, diaré, lungebetændelse, angst, depression, åndenød, nedsat antal hvide blodlegemer, muskelsmerter, smagsforstyrrelser, øvre luftvejsinfektioner, væske omkring lungerne, sår og infektioner i munden og/eller fordøjelseskanaalen og løbende næse, svimmelhed og infektioner.
- **Torisel kan få blodsukkeret til at stige og forværre diabetes mellitus.** Det kan gøre det nødvendigt med insulin og/eller anden behandling mod diabetes. Fortæl det altid til lægen, hvis du bliver overdrevent tørstig, skal lade vandet hyppigere eller mængden af urin bliver større.
- **Torisel kan nedsætte antallet af de blodlegemer, som får blodet til at størkne eller som hjælper med at modvirke infektion.** Det kan medføre risiko for blødning/blå mærker og infektion.
- **hvis du har eller har haft problemer med øjnene, som f.eks. grå stær.** Din læge kan foreslå en øjenundersøgelse før og under behandlingen med Torisel.
- **hvis du får Torisel,** kan du have en større risiko for at få kræftformer såsom hudkræft og lymfeknudekræft (lymfomer).
- **hvis du får Torisel,** kan du have en større risiko for at få et hjerteanfald. Fortæl det til lægen, hvis du får symptomer som smerter eller en trykkende fornemmelse i brystkassen, armen, skuldrene eller kæben, åndenød, utilpashed (kvalme), angst, sveden eller svimmelhed.

Tal med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du er bekymret.

Børn og teenagere

Dette lægemiddel er ikke til børn og unge under 18 år. Fremskreden nyrekræft og mantlecellelymfom er ikke relevant for denne patientgruppe, og lægemidlet virker ikke mod andre kræftformer.

Brug af anden medicin sammen med Torisel

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Visse lægemidler kan gribe ind i nedbrydningen eller omsætningen af Torisel, og derfor kan det være nødvendigt at justere dosis af Torisel. Specielt skal du informere lægen eller farmaceuten, hvis du tager et af følgende:

- proteasehæmmere, der anvendes til behandling af hiv (human immundefekt virus)
- antibiotika (herunder rifampin) eller svampedræbende medicin (herunder itraconazol, ketoconazol og voriconazol), der anvendes til behandling af infektioner
- nefazodon eller selektive serotonin re-uptake-hæmmere, der anvendes til behandling af depression
- medicin mod epilepsi herunder carbamazepin, phenytoin og phenobarbital
- rifabutin, der anvendes til at behandle infektion hos patienter med HIV og andre sygdomme
- naturlægemidler indeholdende perikon (*Hypericum perforatum*), der anvendes til behandling af nedtrykthed
- angiotensin-konverterende enzymhæmmere (ACE-hæmmere) (såsom enalapril, ramipril, lisinopril) eller en calciumantagonist (såsom amlodipin), der anvendes til at behandle forhøjet blodtryk eller andre hjertekarsygdomme
- amfifile lægemidler, der anvendes til at behandle uregelmæssig hjerterytme (som f.eks. amiodaron) eller statiner, der anvendes til at behandle højt kolesterol i blodet
- sunitinib, der anvendes til behandling af nyrekræft
- medicin, som kaldes P-gp-substrater (f.eks. digoxin, vincristin, colchicin, dabigatran, lenalidomid, paclitaxel)
- cannabidiol (anvendes bl.a. til behandling af krampeanfald).

Brug af Torisel sammen med mad og drikke

- Grapefrugt og grapefrugtjuice kan øge koncentrationen af Torisel i blodet og bør undgås.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

Torisel er ikke blevet undersøgt hos gravide kvinder, og det må ikke anvendes under graviditet, med mindre det er klart nødvendigt.

Kvinder i den fødedygtige alder skal undgå at blive gravide ved at bruge en sikker svangerskabsforebyggende metode under behandlingen med Torisel. Mænd med partnere i den fødedygtige alder, skal anvende en sikker svangerskabsforebyggende metode, medens de får Torisel.

Kvinder må ikke amme under behandling med Torisel, da denne medicin kan påvirke barnets vækst og udvikling.

Torisel indeholder alkohol (ethanol). Hvis du er gravid eller ammer dit spædbarn, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel.

Torisel indeholder propylenglycol. Hvis du er gravid, må du kun tage dette lægemiddel efter aftale med lægen (se afsnittet "Torisel indeholder propylenglycol"). Propylenglycol kan også gå over i modermælken. Hvis du ammer, må du kun tage dette lægemiddel efter aftale med lægen (se "Torisel indeholder propylenglycol").

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er usandsynligt, at Torisel har indflydelse på arbejdssikkerheden eller evnen til at færdes sikkert i trafikken. Imidlertid er bivirkninger som: en følelse af at være syg (kvalme og opkastning) og besvær med at falde i søvn eller sove igennem meget almindelige. Hvis du føler dig syg (kvalme og opkastning) eller har svært ved at falde i søvn eller sove igennem, skal du være forsigtig med at køre bil eller betjene maskiner.

De patienter, der får den høje dosis Torisel til behandling af mantlecellelymfom, kan på grund af indholdet af alkohol i lægemidlet opleve en påvirkning af deres evne til at køre eller til at betjene maskiner (se nedenstående afsnit "Torisel indeholder ethanol (alkohol)" Advarsler og forsigtighedsregler og Trafik- og arbejdssikkerhed).

Torisel indeholder alkohol

Denne medicin indeholder ethanol (alkohol) svarende til 18 ml øl eller 7 ml vin pr. 25 mg dosis. Patienter, der får den høje dosis på 175 mg Torisel til den initiale behandling af mantlecellelymfom, kan få en alkoholdosis, der svarer til 122 ml øl eller 49 ml vin per dosis. Det er skadeligt for alkoholikere, og det skal tages i betragtning ved behandling af gravide og ammende kvinder, børn og patienter i højrisikogrupper, herunder patienter med leversygdomme og epilepsi.

Mængden af alkohol i dette lægemiddel forventes ikke at påvirke voksne og unge, og dets virkning på børn forventes ikke at være nævneværdig. Det kan muligvis påvirke spædbørn og mindre børn, som f.eks. kan blive søvnige.

Hvis du er afhængig af alkohol, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel.

Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan påvirke andre lægemidlers virkning. Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler.

Indholdet af alkohol i lægemidlet kan påvirke evnen til at køre bil eller virkningen af andre lægemidler (se afsnittet Advarsler og forsigtighedsregler og Trafik- og arbejdssikkerhed).

Torisel indeholder propylenglycol

Torisel indeholder 503,3 mg propylenglycol pr. 25 mg dosis svarende til 201,33 mg/ml fortyndet produkt.

Hvis dit barn er under 5 år, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet, før du giver barnet dette lægemiddel, især hvis barnet får andre lægemidler, der indeholder propylenglycol eller alkohol.

Hvis du er gravid eller ammer, eller hvis du lider af en lever- eller nyresygdom, må du kun tage dette lægemiddel efter aftale med lægen. Din læge kan udføre ekstra kontroller, mens du er i behandling med dette lægemiddel.

3. Sådan bliver du behandlet med Torisel

Torisel vil altid blive klargjort og givet til dig som en intravenøs infusion (ind i en blodåre) af en læge eller en anden sundhedsperson.

Du bør få en indsprøjtning af antihistamin (for at undgå en allergisk reaktion) direkte i en blodåre ca. 30 minutter før din Torisel-dosis.

Torisel-koncentratet skal først fortyndes med 1,8 ml af den medfølgende solvens for at opnå en koncentration på 10 mg/ml før injektion i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%)-injektionsvæske (se fortyndingsvejledningen sidst i indlægssedlen).

Til nyrekræft er den anbefalede dosis 25 mg tilført (som drop) over en 30- til 60-minutters periode en gang om ugen.

Til mantlecellelymfom er den anbefalede dosis 175 mg tilført (som drop) over en 30 til 60-minutters periode en gang om ugen i 3 uger efterfulgt af doser på 75 mg om ugen tilført (som drop) over en 30 til 60-minutters periode.

Behandling med Torisel bør fortsætte, indtil du ikke længere har fordel af behandlingen, eller hvis du oplever uacceptable bivirkninger.

Da denne medicin klargøres og indgives af sundhedspersonale, er det usandsynligt, at du vil få for meget, eller at en dosis vil blive glemt.

Hvis du er bekymret for dette, skal du straks sige det til lægen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du har yderligere spørgsmål til dette lægemiddel.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Bivirkningerne kan være mere udtalte med den høje dosis på 175 mg om ugen i begyndelsen af behandlingen mod mantlecellelymfom.

De vigtigste bivirkninger, som du kan få under behandlingen med Torisel, er beskrevet herunder. Hvis du får disse bivirkninger, skal du straks kontakte lægen.

Allergiske reaktioner

Kontakt straks læge eller sundhedspersonalet hvis du får symptomer på angioødem, f.eks. hævelse i ansigtet, tungen eller svælget og besvær med at trække vejret.

Hvis du får nogle af disse symptomer, vil lægen eller sygeplejersken afbryde behandlingen.

Hjerneblødning

Kontakt straks læge, hvis du føler dig forvirret, usædvanlig træt, har tale- eller synkebesvær og forskel i pupilernes størrelse. Det kan være symptomer på en hjerneblødning.

Hul på mave-tarmkanalen

Kontakt straks læge, hvis du får akutte mavesmerter, høj feber, kvalme og opkastning eller blod i afføringen. Disse symptomer kan skyldes et hul i mave-tarmkanalen.

Nyresvigt

Kontakt straks læge, hvis du får omfattende hævelser, åndenød og træthed. Disse symptomer kan skyldes pludselig nedsat nyrefunktion.

Blodprop i lungen

Kontakt straks læge, hvis du bliver stakåndet, får brystmerter, hoster blod op, får hurtig hjertebanken, kvalme, besvimelse, sveder, hvæsende vejrtrækning og klam blålig hud. Disse symptomer kan skyldes en blodprop i lungen.

Kontakt også straks lægen

- hvis du får hoste, brystmerter, vejrtrækningsbesvær. Lægen kan anbefale at du får taget et røntgenbillede af brystkassen.
- hvis antallet af hvide blodlegemer falder. Dette kan øge risikoen for feber og infektioner.
- hvis antallet af blodplader falder (blodceller, der får blodet til at størkne). Dette kan øge risikoen for indre blødning.
- hvis niveauet af kolesterol og triglycerider i blodet stiger.
- hvis du føler overdreven tørst eller hvis du skal tisse hyppigere eller mængden af urin stiger. Lægen kan ordinere insulin og/eller tabletbehandling mod sukkersyge.
- hvis du er blevet opereret for nylig, vil lægen måske vente med at sætte Toriselbehandlingen i gang indtil såret er helet, da dette lægemiddel kan forsinke sårhelingen.

Andre bivirkninger er set hos patienter, der er blevet behandlet med Torisel

Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos mere end 1 ud af 10 patienter)

Almindelig svaghedsfølelse, kuldegysninger, hævelse på grund af væskeophobning, smerter (herunder mave-, ryg-, bryst- og ledsmerter), en følelse af at være syg (kvalme og opkastning), diaré, forstoppelse, hovedpine, feber, sår og betændelse i munden og/eller fordøjelseskanalen, hoste, lungebetændelse, næseblod, udslæt, kløe, tør hud, appetitløshed, åndenød, lavt indhold af kalium i blodet (hvilket kan medføre muskelsvaghed), lavt antal røde blodlegemer, nedsat antal hvide blodlegemer, hvilket kan medføre øget risiko for infektion, højt blodsukker, højt kolesterol, højt fedtstofindhold i blodet, bylder, infektioner (herunder øjeninfektion, influenza, virusinfektioner, bronkitis), anormal nyrefunktion (herunder nyresvigt), ændringer i nyrefunktionen (ses i blodprøver), smagsforstyrrelser, besvær med at falde i søvn, lavt antal blodplader, som kan give blødninger og blå mærker.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter)

Løbenæse, rødme og hævelse af gummerne, smerter i munden (herunder sår i munden), oppustet mave, ondt i halsen, højt blodtryk, rødt øje, herunder øjne, der løber i vand, tab af smagssansen, rødme og hævelse af hudens follikler, allergiske reaktioner, svær skældannelse på huden, øget risiko for blodpropper (herunder blodpropper i venerne), lavt indhold af kalcium i blodet, lavt indhold af fosfat i blodet, øvre luftvejsinfektioner, lungebetændelse, væske i brysthulen, infektion i blodet, væskemangel, ophidselse, depression, følelsesløshed og prikken i huden, svimmelhed, søvnighed, blødning (fra læber, mund, maven eller tarmene), betændelse i maveslimhinden, synkebesvær, blødning i huden (blå mærker), små punktformede blødninger, neglesygdomme, akne, gærsvampeinfektion, svampeinfektion, urinvejsinfektion, blærebetændelse, ændringer i leverfunktionen (se i blodprøver), højt indhold af fedt og triglycerider i blodet, diabetes, muskelsmerter.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter)

Væske omkring hjertet, som måske kræver anlæggelse af dræn, og som kan påvirke hjertets evne til at pumpe blodet rundt (perikardialt ekssudat).

Blødning i hjernen hos patienter med hjernesvulster, eller som fik blodfortyndende medicin, blødning i øjet.

Blodprop i lungen, hul i tarmen, problemer med sårheling efter operation, betændelseslignende tilstand og hævelse i strubehovedet

Sjældne bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

Lungebetændelse forårsaget af *Pneumocystis jiroveci* (*Pneumocystis jiroveci pneumonia*).

Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke kendes (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

Hævelse af ansigtet, læberne, tungen og halsen, som muligvis kan forårsage besvær med at trække vejret.

Alvorlige reaktioner på hud og/eller slimhinder (Stevens-Johnsons syndrom); kan omfatte smertefulde blister og feber.

Uforklarlige muskelsmerter, ømhed eller svaghed, som kunne tyde på muskelbeskadigelse (rabdomyolyse).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Torisel efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C-8°C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Efter fortyndning af koncentratet med 1,8 ml af den medfølgende solvens kan blandingen opbevares ved temperaturer under 25 °C i op til 24 timer og beskyttet mod lys inden yderligere fortynding.

Efter yderligere fortynding af koncentrat-solvensopløsningen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske kan opløsningen opbevares ved temperaturer under 25 °C i op til 6 timer, beskyttet mod lys.

Spørg på apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Torisel indeholder

- Det aktive stof er temsirolimus.

Et hætteglas med koncentrat indeholder 30 mg temsirolimus.

Efter første fortynding af koncentratet med 1,8 ml af den medfølgende solvens er koncentrationen af temsirolimus 10 mg/ml.

- Øvrige indholdsstoffer i koncentratet er vandfri ethanol, helt *rac*- α -tocopherol (E 307), propylenglycol (E 1520) og citronsyre (E 330). Solvensen indeholder polysorbat 80 (E 433), macrogol 400 og vandfri ethanol (se afsnittet "Torisel indeholder ethanol (alkohol)") og "Torisel indeholder propylenalkohol".

Udseende og pakningsstørrelser

Torisel er et koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning. Koncentratet er en klar, farveløs til lysegul opløsning. Solvensen er en klar til let uklar lysegul til gul opløsning. Opløsningerne er i al væsentlighed frie for synlige partikler.

Hver pakning med Torisel indeholder et hætteglas med butylgummiprop med 1,2 ml koncentrat og et hætteglas med 2,2 ml solvens.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Torisel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel:+36 1 488 3700

Danmark

Pfizer ApS
Tlf:+45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel:+35621 344610

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS
Tlf:+47 67 52 61 00

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ:+30 2 10 67 85 800

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Pfizer

Tél:+33 (0)1 58 07 34 40

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.

Simi:+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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}>

Du kan finde yderligere information om Torisel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til websites om sjældne sygdomme, og hvordan de behandles.

Nedenstående oplysninger er til sundhedspersonale:

Under håndtering og tilberedning af tilsætninger skal Torisel beskyttes mod kraftig rumbelysning og sollys.

Poser/beholdere, der kommer i kontakt med Torisel, skal være fremstillet af glas, polyolefin, eller polyethylen.

Polivinylnchlorid (PVC) poser og medicinsk udstyr bør ikke bruges til at administrere opløsninger indeholdende polysorbat 80, da polysorbat 80 lækker di-2-etylhexylphthalat (DEHP) fra PVC.

Torisel koncentrat og solvens skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning inden administration.

Anvend ikke Torisel, hvis der ses partikler eller misfarvning. Tag et nyt hætteglas.

Fortynding

Koncentratet til infusionsvæske, opløsning, skal fortyndes med den medfølgende solvens før injektion i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske.

Bemærk: Til mantelcellelymfom vil der være brug for flere hætteglas til hver dosis over 25 mg. Hvert hætteglas Torisel skal fortyndes i henhold til instruktionerne nedenfor. Den nødvendige mængde koncentrat-solvens-blanding fra hvert hætteglas skal samles i én sprøjte for hurtigt at kunne injiceres i 250 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske (se pkt. 4.2).

Koncentrat og solvens skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning inden administration.

Anvend ikke Torisel, hvis der ses partikler eller misfarvning. Tag et nyt hætteglas.

Ved klargøring af opløsningen skal følgende totrins procedure udføres på aseptisk måde i henhold til lokale standarder for håndtering af cytotoxiske/cytostatiske lægemidler:

TRIN 1: FORTYNDING AF KONCENTRATET TIL INFUSIONSVÆSKE, OPLØSNING, MED DEN MEDFØLGENDE SOLVENS

- Træk 1,8 ml af den medfølgende solvens op
- Sprøjt de 1,8 ml solvens ind i hætteglasset med Torisel 30 mg koncentrat, som indeholder 30 mg temsirolimus (1,2 ml koncentrat)
- Bland solvens og koncentrat godt ved at vende hætteglasset. Der skal gå tilstrækkelig tid til, at luftboblerne bliver mindre. Opløsningen skal være klar til let uklar, farveløs til lysegul til gul, i alt væsentligt fri for synlige partikler.

Et hætteglas Torisel koncentrat indeholder 30 mg temsirolimus: Når de 1,2 ml koncentrat blandes med de 1,8 ml af den medfølgende solvens, fås et totalt volumen på 3,0 ml og koncentrationen af temsirolimus vil blive 10 mg/ml. Blandingen af koncentrat og solvens er stabil ved temperaturer under 25 °C i op til 24 timer.

TRIN 2: TILSÆTNING AF BLANDINGEN AF KONCENTRAT TIL INFUSIONSVÆSKE, OPLØSNING OG SOLVENS TIL NATRIUMCHLORID 9 MG/ML (0,9%) INJEKTIONSVÆSKE, OPLØSNING

- Træk den ønskede mængde af koncentrat-solvens-blandingen (indeholdende 10 mg/ml temsirolimus) op af hætteglasset, d.v.s. 2,5 ml til en temsirolimus-dosis på 25 mg.
- Injicer den optrukne mængde hurtigt i 250 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning, for at sikre tilstrækkelig blanding.

Tilsætningen skal blandes ved at vende posen eller flasken, idet man skal undgå at ryste for kraftigt, da dette kan medføre skumdannelse.

Den færdige infusionsvæske i posen eller flasken skal inspiceres for partikler og misfarvning inden administration. Tilsætningen af Torisel til natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning skal beskyttes mod kraftig rumbelysning og sollys.

Til mantelcellelymfom vil der være brug for flere hætteglas til hver dosis over 25 mg.

Administration

- Indgivelse af den færdigfortyndede infusionsvæske skal fuldføres inden for seks timer fra det tidspunkt, hvor Torisel første gang sættes til natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning.
- Torisel infunderes i løbet af en 30 til 60-minutters periode en gang om ugen. Brug af infusionspumpe er den foretrukne indgivelsesmetode for at sikre nøjagtig indgivelse af lægemidlet.
- Hensigtsmæssige materialer til indgivelse skal anvendes for at undgå for kraftigt tab af lægemiddel og for at nedsætte ekstraktionsgraden af DEHP. Materialerne til indgivelse skal bestå af slanger med et passende filter af non-DEHP, non-PVC. Til indgivelsen anbefales et integreret polyethersulfon-filter i slangen med en porestørrelse ikke større end 5 µ, for at undgå at partikler større end 5 µ bliver infunderet. Hvis infusionssættet, som er til rådighed, ikke har et integreret filter i slangen, skal der sættes et filter for enden af sættet (d.v.s. et endefilter), før tilblandingen når patientens vene. Der kan bruges forskellige endefiltre varierende i porestørrelse fra 0,2 µ til 5 µ. Brug af både integreret filter og endefilter kan ikke anbefales.
- Torisel indeholder, når det er fortyndet, polysorbat 80, og der skal derfor anvendes hensigtsmæssige materialer til administration. Det er vigtigt, at anbefalingerne i pkt. 4.2. og 6.6 i produktresuméet følges nøje.

Destruktion

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.