

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Torisel 30 mg infuusiokonsentraatti ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo infuusiokonsentraattia sisältää 30 mg temsirolimuusia.

Kun infuusiokonsentraatti on ensin laimennettu 1,8 millilitralla liuotinta, seoksen temsirolimuusipitoisuus on 10 mg/ml (ks. kohta 4.2).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Etanoli

- Yksi injektiopullo infuusiokonsentraattia sisältää 474 mg vedetöntä etanolia, joka vastaa 394,6 mg/ml (39,46 % w/v).
- 1,8 ml liuotinta sisältää 358 mg vedetöntä etanolia, joka vastaa 199,1 mg/ml (19,91 % w/v).

Propyleeniglykoli

- Yksi injektiopullo infuusiokonsentraattia sisältää 604 mg propyleeniglykolia, joka vastaa 503,3 mg/ml (50,33 % w/v).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti ja liuotin, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Infuusiokonsentraatti on kirkas, väriltään värittömästä vaaleankeltaiseen vaihteleva liuos, jossa ei ole nähtävissä olevia hiukkasia.

Liuotin on kirkkaasta hieman sameaan, väriltään vaaleankeltaisesta keltaiseen vaihteleva liuos, jossa ei ole nähtävissä olevia hiukkasia.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Munuaissyöpä

Torisel on tarkoitettu käytettäväksi ensilinjan hoitoon pitkälle edennyttä munuaissyöpää sairastaville aikuispotilaille, joilla on kuudesta prognostisesta riskitekijästä vähintään kolme (ks. kohta 5.1).

Manttelisolulymfooma

Torisel on tarkoitettu käytettäväksi uusiutuneen ja/tai vaikeahoitoisen manttelisolulymfooman hoitoon aikuisille (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Tämä lääkevalmiste tulee annostella antineoplastisten lääkevalmisteiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Potilaille tulee antaa 25–50 mg difenhydramiinia (tai vastaavaa antihistamiinia) laskimoon noin 30 min ennen kunkin temsirolimuusiannoksen aloittamista (ks. kohta 4.4).

Torisel-hoitoa jatketaan, kunnes hoidosta ei enää ole potilaalle kliinistä hyötyä tai kunnes ilmenee toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä.

Munuaissyöpä

Pitkälle edenneessä munuaissyövässä suositellaan 25 mg:n temsirolimuusiannosta, joka annetaan laskimonsisäisenä infuusiona 30–60 minuutin kuluessa kerran viikossa.

Epäiltyjen haittavaikutusten hoito voi vaatia temsirolimuusihoiton tilapäistä keskeyttämistä ja/tai annoksen pienentämistä. Jos epäiltyä haittavaikutusta ei voida hoitaa annosta viivästyttämällä, temsirolimuusiannosta voidaan pienentää asteittain 5 mg viikossa.

Manttelisolulymfooma

Suosittelava temsirolimuusiannostus manttelisolulymfoomassa on 175 mg annettuna 30–60 minuuttia kestäväenä infuusiona kerran viikossa 3 viikon ajan, minkä jälkeen potilaalle annetaan 75 mg annoksia 30–60 minuuttia kestäväenä infuusiona kerran viikossa. 175 mg aloitusannosta käytettäessä esiintyi merkitsevässä määrin haittavaikutuksia, ja annosta jouduttiin useimmilla potilailla pienentämään/viivyttämään. 175 mg aloitusannosten merkitystä tehon kannalta ei toistaiseksi tunneta.

Epäiltyjen haittavaikutusten hoito voi vaatia temsirolimuusihoiton väliaikaista keskeyttämistä ja/tai annoksen pienentämistä seuraavien taulukoiden mukaisesti. Jos epäiltyä haittavaikutusta ei voida hoitaa viivyttämällä annosta ja/tai optimaalisella lääketieteellisellä hoidolla, temsirolimuusiannosta tulee pienentää seuraavan annoksen pienennystaulukon ohjeiden mukaan.

Annoksen pienentämistasot

Pienennystaso	Aloitusannos 175 mg	Myöhemmät annokset^a 75 mg
-1	75 mg	50 mg
-2	50 mg	25 mg

^a Kliinisessä manttelisolulymfoomatutkimuksessa annosta voitiin pienentää enintään kaksi annostasoa/potilas.

Temsirolimuusiannoksen muuttaminen viikoittaisen absoluuttisen neutrofiiliarvon ja trombosyyttiarvojen perusteella

Absoluuttinen neutrofiiliarvo	Trombosyytit	Temsirolimuusiannos
$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$	100 % suunnitellusta annoksesta
$< 1,0 \times 10^9/l$	$< 50 \times 10^9/l$	Tauko ^a

^a Kun absoluuttinen neutrofiiliarvo on korjautunut tasolle $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ($1\,000\text{ solua/mm}^3$) ja trombosyyttiarvo tasolle $\geq 50 \times 10^9/l$ ($50\,000\text{ solua/mm}^3$), annosta pienennetään edellä olevan taulukon seuraavan annostason mukaiseksi. Jos potilaan absoluuttiset neutrofiiliarvot eivät pysy tasolla $> 1,0 \times 10^9/l$ eivätkä trombosyyttiarvot tasolla $> 50 \times 10^9/l$ pienempää annostasoa käytettäessä, annosta pienennetään edelleen, kun arvot ovat korjautuneet.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosmuutokset iäkkäille potilaille eivät ole tarpeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla temsirolimuusia on käytettävä varoen (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

On noudatettava varovaisuutta, kun temsirolimuusia annetaan potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Annostusta ei suositella muutettavan pitkälle edennyttä munuaissyöpää sairastaville potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Jos potilaalla on pitkälle edennyt munuaissyöpä, vaikea maksan vajaatoiminta ja trombosyyttiarvo on $\geq 100 \times 10^9/l$, suositeltava annos on 10 mg laskimonsisäisenä infuusiona 30–60 minuutin kuluessa kerran viikossa (ks. kohta 5.2).

Annostusta ei suositella muutettavan manttelisolulymfoomaa sairastaville potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Temsirolimuusia ei tule käyttää manttelisolulymfoomaa sairastaville potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Temsirolimuusin käyttö lapsille munuaissyövän tai manttelisolulymfooman hoitoon ei ole tarkoituksenmukaista.

Temsirolimuusia ei tule käyttää lapsille neuroblastooman, rhabdomyosarkooman tai korkea-asteisen gliooman hoitoon, koska saatavilla olevat tiedot eivät vahvista valmisteen tehoa (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Torisel on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon. Laimennettu liuos annetaan infuusiona laskimoon.

Injektiopullon sisältämä infuusiokonsentraatti on laimennettava ensin 1,8 ml:lla valmisteen mukana toimitettavaa liuotinta, jolloin seoksen temsirolimuusipitoisuudeksi saadaan 10 mg/ml. Injektiopullosta vedetään tarvittava määrä temsirolimuusi-liuotin-seosta (10 mg/ml), joka injisoidaan nopeasti 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteeseen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ja käyttökuntoon saattamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys temsirolimuusille, sen metaboliiteille (sirolimuusi mukaan lukien), polysorbaatti 80:lle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Temsirolimuusin käyttö manttelisolulymfoomapotilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Haittavaikutusten ilmaantuvuus ja vaikeusaste ovat annosriippuvaisia. Jos potilas käyttää 175 mg aloitusannoksia kerran viikossa manttelisolulymfooman hoitoon, häntä tulee seurata tarkoin, jotta annosta pystytään tarvittaessa pienentämään/viivyttämään.

Pediatriset potilaat

Temsirolimuusin käyttöä lapsipotilaiden hoidossa ei suositella (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.1).

Iäkkäät

Munuaissyöpäpotilailla tehdyn vaiheen 3 tutkimuksen tulosten mukaan tiettyjä haittavaikutuksia, mm. edeemaa, ripulia ja keuhkokuumetta, esiintyy todennäköisemmin iäkkäillä (≥ 65 -vuotiailla) potilailla. Manttelisolulymfoomapotilailla tehdyn vaiheen 3 tutkimuksen mukaan iäkkäillä (≥ 65 -vuotiailla) potilailla esiintyy todennäköisemmin tiettyjä haittavaikutuksia, mm. pleuraeffuusiota, ahdistuneis-

suutta, masentuneisuutta, unettomuutta, hengenahdistusta, leukopeniaa, lymfopeniaa, lihaskipua, nivelkipua, makuaistin häviämistä, huimausta, ylähengitystieinfektioita, mukosiittia ja nuhaa.

Munuaistoiminnan häiriö/munuaisten vajaatoiminta

Temsirolimuusi eliminoituu munuaisten kautta vain merkityksettömässä määrin. Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on eriasteisia munuaistoiminnan häiriöitä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Temsirolimuusia ei ole tutkittu myöskään hemodialyysihoitoa saavilla potilailla.

Munuaisten vajaatoimintaa (joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan) on todettu potilailla, jotka ovat saaneet temsirolimuusia pitkälle edenneen munuaissyövän hoitoon ja/tai joilla on ollut entuudestaan munuaistoiminnan häiriöitä (ks. kohta 4.8).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavien hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Temsirolimuusi poistuu pääasiassa maksan kautta. Avoimessa vaiheen 1 tutkimuksessa nousevalla annostelulla temsirolimuusin ja sen metaboliitin sirolimuusin pitoisuudet suurenvat potilailla, joilla todettiin kohonneita aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)- tai bilirubiiniarvoja. Tutkimukseen osallistui 110 potilasta, joilla oli pitkälle edenneitä pahanlaatuisia kasvaimia ja joko normaali tai heikentynyt maksan toiminta. ASAT- ja bilirubiiniarvojen arviointia suositellaan ennen temsirolimuusihoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen. Kuolemantapausten määrä oli suurempi potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Kuolemaan johtaneisiin tapahtumiin sisällytettiin taudin etenemisestä johtuneet tapahtumat. Syy-yhteyttä ei voida kuitenkaan sulkea pois.

Vaiheen 1 tutkimuksen perusteella temsirolimuusin annostuksen muuttamista ei suositella, kun trombosyyttiarvo on $\geq 100 \times 10^9/l$ munuaissyöpäpotilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini $\leq 3 \times \text{ULN}$ [upper limit of normal] ja mikä tahansa poikkeava ASAT-arvo, tai Child-Pugh-luokan A tai B mukaan määriteltynä). Munuaissyöpäpotilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini yli $3 \times \text{ULN}$ ja mikä tahansa poikkeava ASAT-arvo, tai Child-Pugh-luokan C mukaan määriteltynä) sekä trombosyyttiarvo on $\geq 100 \times 10^9/l$, suositeltava annos on 10 mg laskimonsisäisenä infuusiona 30–60 minuutin kuluessa kerran viikossa (ks. kohta 4.2).

Aivoverenvuoto

Potilailla, joilla on keskushermoston kasvaimia (joko primaareja keskushermoston kasvaimia tai metastaaseja) ja/tai jotka saavat antikoagulanttihoitoa, voi olla suurentunut aivoverenvuodon (myös kuolemaan johtavan aivoverenvuodon) riski temsirolimuusihoidon yhteydessä.

Trombosytopenia, neutropenia ja anemia

Manttelisolulymfooman kliinisessä tutkimuksessa havaittiin vaikeusasteiden 3 ja 4 trombosytopeniaa ja/tai neutropeniaa (ks. kohta 4.8). Jos temsirolimuusihoidon saavalle potilaalle kehittyy trombosytopenia, verenvuototapahtumien kuten nenäverenvuodon riski voi suurentua (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla on lähtötilanteessa neutropenia, temsirolimuusihoidon liittyvä kuumeisen neutropenian riski. Munuaissyöpä- ja manttelisolulymfoomapotilailla on raportoitu anemiatapauksia (ks. kohta 4.8). Täydellisen veren kuvan seuranta suositellaan ennen temsirolimuusihoidon aloittamista ja määrääjain sen jälkeen.

Infektiot

Potilaat voivat olla immunosupprimoituja, ja heidän vointiaan tulee seurata tarkoin infektioiden, myös opportunisti-infektioiden varalta. Infektioita (myös vaikeusasteen 3 ja 4 infektioita) esiintyi huomattavasti enemmän potilailla, jotka saivat 175 mg temsirolimuusia viikossa

manttelisolulyymfooman hoitoon, kuin potilailla, jotka käyttivät pienempiä annoksia tai tavanomaista syövän kemoterapiaa. Temsirolimuusia saaneilla potilailla, joista useat saivat myös kortikosteroideja tai muita immuunivastetta heikentäviä aineita, on raportoitu Pneumocystis jiroveci pneumonia (PCP) -tapauksia, joillakin kuolemaan johtaneita. PCP:n estohoitoa tulee harkita nykyisen hoitokäytännön mukaisesti potilaille, jotka tarvitsevat samanaikaisesti kortikosteroideja tai muita immuunivastetta heikentäviä lääkkeitä.

Kaihi

Kaihia on havaittu joillakin potilailla, jotka saivat temsirolimuusia ja alfainterferonia (IFN- α) yhdistelmähoitona.

Yliherkkyys-/infuusioreaktiot

Temsirolimuusin käytön yhteydessä on esiintynyt yliherkkyys-/infuusioreaktioita (myös joitakin henkeä uhanneita ja harvinaisissa tapauksissa kuolemaan johtaneita reaktioita), mm. punoitusta, rintakipua, hengenahdistusta, hypotensiota, hengityskatkoksia, tajuttomuutta, yliherkkyysreaktioita ja anafylaksia (ks. kohta 4.8). Näitä reaktioita voi esiintyä ensimmäisen infuusion alkuvaiheissa, mutta myös myöhempien infuusioiden yhteydessä. Potilaita tulee seurata tarkoin infuusion alkuvaiheissa, ja asianmukaisia tukihoidoja on oltava saatavilla. Temsirolimuusi-infuusio tulee aina keskeyttää, jos potilaalle kehittyy vaikea infuusioreaktio, ja potilaalle tulee antaa asianmukaista lääketieteellistä hoitoa. Jos potilas saa vaikean tai henkeä uhkaavan reaktion, hoidon hyödyt ja riskit on arvioitava ennen temsirolimuusihoidon jatkamista.

Jos potilaalle esilääkityksestä huolimatta kehittyy yliherkkyysreaktio temsirolimuusi-infuusion aikana, infuusio täytyy lopettaa ja potilasta tulee tarkkailla vähintään 30–60 minuutin ajan (reaktion vaikeusasteesta riippuen). Lääkärin päätöksestä hoitoa voidaan jatkaa, kun potilaalle on annettu H₁-reseptorisalpaajaa (difenhydramiinia tai jotakin samankaltaista antihistamiinia) ja H₂-reseptorisalpaajaa (20 mg famotidiinia laskimoon tai 50 mg ranitidiinia laskimoon) noin 30 minuuttia ennen temsirolimuusi-infuusion uudelleenaloittamista. Kortikosteroidien antoa voidaan harkita, mutta kortikosteroidihoidon tehoa kyseisessä tilanteessa ei kuitenkaan ole osoitettu. Infuusiota voidaan sen jälkeen jatkaa hitaammalla nopeudella (korkeintaan 60 minuutin ajan), ja koko infuusio tulee antaa viimeistään 6 tunnin kuluessa siitä, kun temsirolimuusi-liuotin-seos lisättiin ensimmäisen kerran 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteeseen.

Potilaille on suositeltavaa antaa H₁-antihistamiinia ennen laskimonsisäisen temsirolimuusi-infuusion aloittamista. Näin ollen temsirolimuusia tulee käyttää varoen potilailla, joiden tiedetään olevan yliherkkiä antihistamiinille tai joille ei muista lääketieteellisistä syistä voida antaa antihistamiinia.

Sirolimuusin oraaliseen annosteluun on liittynyt yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaktisia/anafylaktoideja reaktioita, angioödeemaa, eksfoliativista dermatiittia ja allergista vaskuliittia.

Hyperglykemia/glukoosi-intoleranssi/diabetes

Potilaille on kerrottava, että temsirolimuusihoidon yhteydessä saattaa esiintyä verensokerin nousua sekä diabeetikoilla että ei-diabeetikoilla. Vaiheen 3 kliinisessä munuaissyöpätutkimuksessa 26 % potilaista ilmoitti yhtenä haittavaikutuksena hyperglykemiaa. Vaiheen 3 kliinisessä manttelisolulyymfoomatutkimuksessa 11 % potilaista ilmoitti haittatapahtumana hyperglykemiaa. Tämän vuoksi insuliinin tai muun verensokeria alentavan lääkityksen annoksen suurentaminen tai lääkityksen aloittaminen voi olla tarpeen. Potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan, jos heillä esiintyy voimakasta janoa tai virtsamäärän/virtsamistiheyden lisääntymistä.

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Ei-spesifistä interstitiaalipneumoniaa (myös kuolemaan johtaneita tapauksia) on raportoitu potilailla, jotka saivat temsirolimuusia viikoittain laskimoon. Jotkut potilaat, joilla keuhkotulehdus todettiin

tietokonetomografiassa tai keuhkojen röntgenkuvauksessa, olivat oireettomia tai heillä oli hyvin vähäisiä oireita. Toisilla esiintyi oireita, esim. hengenahdistusta, yskää ja kuumetta. Joillakin potilailla temsirolimuusihoito jouduttiin keskeyttämään tai heille jouduttiin aloittamaan kortikosteroidi- ja/tai antibioottihoito, kun taas joillakin hoitoa jatkettiin ilman lisätoimenpiteitä. Ennen temsirolimuusihoitoa potilaille suositellaan tehtäväksi keuhkojen lähtötilanteen radiologinen arviointi tietokonetomografialla tai keuhkojen röntgenkuvauksella. Määräajoin tapahtuvaa seuranta voidaan harkita. Potilaiden tarkkaa seuranta suositellaan kliinisten hengitysoireiden ilmaantumisen varalta ja potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan heti mistä tahansa uudesta tai pahenevasta hengitysoireesta. Jos kliinisesti merkittäviä hengitysoireita kehittyy, temsirolimuusin annostelu voidaan keskeyttää, kunnes oireet häviävät ja keuhkotulehdukseen liittyvissä radiologisissa löydöksissä on nähtävissä parannusta. Opportunistiset infektiot, kuten Pneumocystis jiroveci -pneumonia (PCP), tulisi ottaa huomioon erotusdiagnosissa. Empiiristä hoitoa kortikosteroideilla ja/tai antibiooteilla tulee harkita. Potilaille, jotka tarvitsevat kortikosteroideja, tulee harkita PCP:n estohoitoa nykyisen hoitokäytännön mukaisesti.

Hyperlipemia

Temsirolimuusin käyttöön liittyi seerumin triglyseridien ja kolesterolin nousua. Kliinisessä munuaissyöpätutkimuksessa 27 %:lla potilaista raportoitiin haittavaikutuksena hyperlipemiaa. Kliinisessä manttelisolulymfoomatutkimuksessa 9,3 %:lla potilaista ilmoitettiin haittatapahtumana hyperlipemiaa. Lipidejä alentavan lääkityksen aloittaminen tai lääkeannoksen nostaminen voi olla tarpeen. Seerumin kolesteroli- ja triglyseridiarvot tulee tarkistaa ennen temsirolimuusihoitoa aloittamista sekä sen aikana. Temsirolimuusin tunnettu yhteys hyperlipemiaan voi olla sydäninfarktille altistava tekijä.

Haavojen parantumisen komplikaatiot

Temsirolimuusin käyttöön on liittynyt häiriöitä haavojen parantumisessa; varovaisuutta tulee sen vuoksi noudattaa temsirolimuusin käytössä perioperatiivisena aikana.

Pahanlaatuiset kasvaimet

Lymfooman ja muiden pahanlaatuisten kasvainten (etenkin ihosyövän) mahdollinen kehittyminen voi olla seurausta immunosuppressiosta. Kuten yleensäkin potilaiden, joiden ihosyöpäriski on suurentunut, altistumista auringonvalolle ja UV-valolle tulee rajoittaa käyttämällä suojaavaa vaatetusta ja korkean suojakertoimen aurinkovoidetta.

Temsirolimuusin ja sunitinibin samanaikainen käyttö

Temsirolimuusin ja sunitinibin yhdistelmä aiheutti annosta rajoittavaa toksisuutta. Vaiheen 1 tutkimuksen ensimmäisessä kohortissa, jossa potilaat saivat 15 mg temsirolimuusia laskimoon kerran viikossa ja 25 mg sunitinibia suun kautta päivittäin (päivät 1–28, joiden jälkeen pidettiin 2 viikon tauko), kahdella kolmanneksella potilaista havaittiin annosta rajoittavaa toksisuutta (vaikeusasteen 3 tai 4 erytematoottinen, makulopapulaarinen ihottuma, sairaalahoitoa vaatinut kihti/selluliitti) (ks. kohta 4.5).

Angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjien (ACE-estäjien) ja/tai kalsiuminestäjien samanaikainen käyttö

Varovaisuutta on noudatettava temsirolimuusin käytössä samanaikaisesti ACE-estäjien (esim. ramipriilin) ja/tai kalsiuminestäjien (esim. amlodipiinin) kanssa. Angioneuroottisen ödeeman (myös viivästyneiden, 2 kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen kehittyvien reaktioiden) riski voi suurentua potilailla, jotka saavat samanaikaisesti temsirolimuusia ja ACE-estäjää ja/tai kalsiuminestäjää (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

CYP3A-induktorit

Esimerkiksi karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifampisiini ja mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) ovat voimakkaita CYP3A4/5-induktoreja ja saattavat vähentää vaikuttavien lääkeaineiden eli temsirolimuusin ja sen metaboliitin, sirolimuusin, kokonaisaltistusta. Sen vuoksi tunnetusti CYP3A4/5-toimintaa indusoivien aineiden käyttöä munuaissyöpöpotilailla yli 5–7 vuorokauden ajan tulee välttää. Manttelisolulymfoomaa hoidettaessa on suositeltavaa välttää CYP3A4/5-induktorien samanaikaista käyttöä, sillä temsirolimuusiannokset ovat suuremmat (ks. kohta 4.5).

CYP3A-estäjät

Esimerkiksi proteaasinestäjät (nelfinaviiri, ritonaviiri), sienilääkkeet (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli) ja nefatsodoni ovat voimakkaita CYP3A4-estäjiä ja ne saattavat suurentaa vaikuttavien lääkeaineiden eli temsirolimuusin ja sen metaboliitin, sirolimuusin, pitoisuuksia veressä. Sen vuoksi voimakkaiden CYP3A4-estäjien samanaikaista käyttöä tulee välttää. Samanaikaista hoitoa kohtalaisen voimakkailla CYP3A4-estäjillä (esim. aprepitantti, erytromysiini, flukonatsoli, verapamiili, greippimehu) tulee aina käyttää varoen, jos potilas saa 25 mg annoksia, ja sitä tulee välttää, jos temsirolimuusiannos on yli 25 mg (ks. kohta 4.5). Vaihtoehtoisia hoitoja aineilla, jotka eivät estä CYP3A4-toimintaa, tulee harkita.

Rokotukset

Immunosuppressantit saattavat vaikuttaa rokotusvasteeseen. Temsirolimuusihoitoa aikana rokotusteho saattaa olla tavanomaista huonompi. Elävien rokotteiden käyttöä tulee välttää temsirolimuusihoitoa aikana. Eläviä rokotteita ovat esimerkiksi tuhkarokko-, sikotauti-, vihurirokko- ja suun kautta otettava poliorokote sekä Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-, keltakuume-, vesirokko- ja TY21a-lavantautirokotteet.

Tietoa apuaineista

Etanoli

Ensimmäisen laimentamisen jälkeen (konsentraatin laimennus 1,8 ml:lla valmisteen mukana toimitettavaa liuotinta) infuusiokonsentraatin ja liuottimen seos sisältää 35 tilavuusprosenttia etanolia (alkoholia), eli enimmillään 0,693 g 25 mg:n temsirolimuusiannosta kohti, mikä vastaa 18 ml olutta tai 7 ml viiniä. Potilaat, joille annetaan suurempi aloitusannos (175 mg) manttelisolulymfooman hoidossa, voivat saada enimmillään 4,85 g etanolia, mikä vastaa 122 ml olutta tai 49 ml viiniä annosta kohti.

Esimerkki etanolialtistuksesta suurimman vuorokaudessa annettavan kerta-annoksen perusteella (ks. kohta 4.2) on seuraava:

- Suuremman temsirolimuusiannoksen (175 mg) anto manttelisolulymfooman alkuvaiheen hoidossa 70 kg painavalle aikuiselle aiheuttaa etanolialtistuksen 69,32 mg/kg, joka saattaa nostaa veren alkoholipitoisuuden noin tasolle 11,5 mg/100 ml.

Vertailun vuoksi, kun aikuinen juo lasillisen viiniä tai 500 ml olutta, veren alkoholipitoisuus on todennäköisesti noin 50 mg/100 ml.

Tämän lääkevalmisteen sisältämällä etanolimäärällä ei todennäköisesti ole vaikutusta aikuisiin tai nuoriin, eivätkä vaikutukset lapsiin todennäköisesti ole havaittavia. Vastasyntyneillä ja pienillä lapsilla saattaa esiintyä joitain vaikutuksia, kuten uneliaisuutta.

Tämän lääkevalmisteen etanolisisältö pitää ottaa tarkoin huomioon seuraavissa potilasryhmissä, joissa etanoliiin liittyvien haittavaikutusten riski voi olla tavanomaista suurempi:

- raskaana olevat tai imettävät naiset (ks. kohta 4.6)
- potilaat, jotka sairastavat alkoholismia.

Otettava huomioon raskaana olevilla ja imettävillä naisilla, lapsilla sekä korkean riskin ryhmissä kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia. Lääkevalmisteen alkoholimäärä saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutuksia.

Samanaikainen anto esimerkiksi propyleeniglykolia tai etanolia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa johtaa etanolin kumuloitumiseen ja aiheuttaa haittavaikutuksia, erityisesti pienille lapsille, joiden metaboliakyky on alhainen tai kehittymätön.

Lääkevalmisteen alkoholimäärä voi heikentää ajokykyä tai koneidenkäyttökykyä (ks. kohta 4.7).

Propyleeniglykoli

Torisel sisältää propyleeniglykolia (ks. kohta 2). Esimerkki propyleeniglykoliaaltistuksesta suurimman vuorokaudessa annettavan kerta-annoksen perusteella (ks. kohta 4.2) on seuraava: suuremman temsirolimuusiannoksen (175 mg) anto manttelisolulymfooman alkuvaiheen hoidossa 70 kg painavalle aikuiselle aiheuttaa propyleeniglykoliaaltistuksen 50,33 mg/kg/vrk.

Lääkärin on valvottava mm. osmolaarisen ja/tai anionivajeen mittauksin niiden potilaiden hoitoa, joilla on heikentynyt munuaisten ja/tai maksan toiminta ja jotka saavat propyleeniglykoliannoksia ≥ 50 mg/kg/vrk. Erilaisia propyleeniglykoliin liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaisten toimintahäiriöitä (akuutti tubulusnekroosi), akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja maksan toimintahäiriöitä on raportoitu.

Propyleeniglykolia sisältävien valmisteiden pitkäaikainen käyttö sekä yhtäaikainen anto alkoholidehydrogenaasin muiden substraattien (esim. etanolin) kanssa lisää propyleeniglykolin kertymisen ja toksisuuden riskiä etenkin potilailla, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoimintaa.

Propyleeniglykoliannokset ≥ 1 mg/kg/vrk voivat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia vastasyntyneille, kun taas annokset ≥ 50 mg/kg/vrk voivat aiheuttaa haittavaikutuksia alle 5-vuotiaille lapsille, joten niiden käyttöä tulee harkita tapauskohtaisesti.

Propyleeniglykoliannosten ≥ 50 mg/kg/vrk käyttöä raskaana oleville tai imettäville naisille tulee harkita vain tapauskohtaisesti (ks. kohta 4.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla.

Temsirolimuusin ja sunitinibin samanaikainen käyttö

Temsirolimuusin ja sunitinibin yhdistelmä aiheutti annosta rajoittavaa toksisuutta. Vaiheen 1 tutkimuksen ensimmäisessä kohortissa, jossa potilaat saivat 15 mg temsirolimuusia laskimoon kerran viikossa ja 25 mg sunitinibia suun kautta päivittäin (päivät 1–28, joiden jälkeen pidettiin 2 viikon tauko), kahdella kolmanneksella potilaista havaittiin annosta rajoittavaa toksisuutta (vaikeusasteen 3 tai 4 erytematoottinen, makulopapulaarinen ihottuma, sairaalahoitoa vaatinut kihti/selluliitti) (ks. kohta 4.4).

Angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjien (ACE-estäjien) ja/tai kalsiuminestäjien samanaikainen käyttö

Angioneuroottisen ödeeman (myös viivästyneiden, 2 kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen kehittyvien reaktioiden) ilmaantuvuuden on havaittu suurenevan potilailla, jotka saivat temsirolimuusia tai jotain muuta mTOR-estäjää samanaikaisesti ACE-estäjän (esim. ramipriilin) ja/tai kalsiuminestäjän (esim. amlodipiinin) kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

CYP3A-induktorit

Temsirolimuusin annostelulla samanaikaisesti rifampisiin, voimakkaan CYP3A4/5-induktorin, kanssa ei ollut merkittävää vaikutusta laskimoon annetun temsirolimuusin maksimipitoisuuteen (C_{max}) eikä kokonaisaltistukseen (AUC), mutta se pienensi sirolimuusin C_{max} -pitoisuutta 65 % ja AUC-alaa 56 % verrattuna pelkkään temsirolimuusihoitoon. Sen vuoksi tunnettujen CYP3A4/5-induktorien (esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifampisiin ja mäkikuisma) samanaikaista käyttöä tulee välttää (ks. kohta 4.4).

CYP3A-estäjät

5 mg:n temsirolimuusiannoksen annostelulla samanaikaisesti ketokonatsolin, voimakkaan CYP3A4-estäjän, kanssa ei ollut merkittävää vaikutusta temsirolimuusin C_{max} - eikä AUC-arvoihin. Sirolimuusin AUC-ala suureni kuitenkin 3,1-kertaisesti, ja temsirolimuusin ja sirolimuusin kokonais-AUC_{sum} suureni 2,3-kertaisesti pelkän temsirolimuusin käyttöön verrattuna. Vapaan sirolimuusin pitoisuuksiin kohdistuvaa vaikutusta ei ole vahvistettu, mutta sen oletetaan olevan voimakkaampi kuin kokoveren pitoisuuksiin kohdistuva vaikutus, sillä sirolimuusi sitoutuu saturoituvasti veren punasoluihin. Vaikutus saattaa olla huomattavampi 25 mg:n annoksella. Voimakkaat CYP3A4-estäjät (esim. nefinaviiri, ritonaviiri, itrakonatsoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, nefatsodoni) lisäävät sirolimuusin pitoisuuksia veressä. Temsirolimuusihoitoa samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4-estäjien kanssa tulee välttää (ks. kohta 4.4).

CYP3A4-metabolioita kohtalaisesti estävien aineiden (esim. diltiatseemi, verapamiili, klaritromysiini, erytromysiini, aprepitantti, amiodaroni) samanaikaisessa käytössä tulee aina noudattaa varovaisuutta, jos potilas käyttää 25 mg:n annoksia, ja sitä tulee välttää, jos potilaan temsirolimuusiannokset ovat yli 25 mg.

Yhteisvaikutukset CYP2D6- tai CYP3A4/5-substraattien kanssa

CYP2D6-substraatin desipramiinin pitoisuus ei muuttunut 23 terveellä koehenkilöllä, joille annettiin samanaikaisesti 25 mg temsirolimuusia. CYP2D6:n eston vaikutusta on tutkittu antamalla temsirolimuusia 175 mg:n ja 75 mg:n kerta-annoksina 36 manttelisolulymfoomapotilaalle mukaan lukien neljälle huonolle metaboloijalle. Populaatiofarmakokineettinen analyysi harvasta aineistosta ei osoittanut kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta mitattuna CYP2D6-substraatin desipramiinin AUC- tai C_{max} -arvolla. Kliinisesti merkittävää vaikutusta ei ole odotettavissa annettaessa temsirolimuusia yhdessä CYP2D6:n välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden kanssa.

175 mg:n tai 75 mg:n temsirolimuusiannoksen vaikutusta CYP3A4/5-substraatteihin ei ole tutkittu. Ihmisen maksamikrosomeilla tehdyt *in vitro* -tutkimukset ja niitä seuraava fysiologiaan perustuva farmakokineettinen mallinnus osoittavat kuitenkin, että 175 mg:n temsirolimuusiannoksen jälkeen saavutetut veren plasmapitoisuudet johtavat todennäköisesti merkittävään CYP3A4/5:n estoon (ks. kohta 5.2). Sen vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä 175 mg:n temsirolimuusiannosta yhdessä pääasiassa CYP3A4/5:n välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa, joilla on lisäksi kapea terapeutinen leveys.

Yhteisvaikutukset P-glykoproteiinin substraattien kanssa

Eräissä *in vitro* -tutkimuksissa temsirolimuusi esti P-glykoproteiinin (P-gp) substraattien kuljetusta, ja sen IC₅₀-arvo oli 2 µM. P-gp:n estovaikutusta *in vivo* ei ole tutkittu lääkkeiden yhteisvaikutuksia selvittävässä kliinisessä tutkimuksessa, mutta äskettäin saadut alustavat tiedot vaiheen 1 tutkimuksesta, jossa lenalidomidi (annos 25 mg) oli yhdistetty temsirolimuusiin (annos 20 mg), näyttävät kuitenkin tukevan näitä *in vitro* -löydöksiä ja viittaavat haittatapahtumien riskin suurenemiseen. Siksi käytettäessä temsirolimuusia samanaikaisesti P-gp:n substraattivalmisteiden (esim. digoksiini, vinkristiini, kolkisiini, dabigatraani, lenalidomidi ja paklitakseli) kanssa potilasta on seurattava tarkoin samanaikaiseen antoon liittyvien haittatapahtumien varalta.

Amfiiliset aineet

Rotilla temsirolimuusin käyttöön on liittynyt fosfolipidoosia. Fosfolipidoosia ei ole havaittu temsirolimuusia saaneilla hiirillä eikä apinoilla, eikä sitä ole dokumentoitu temsirolimuusihoitoa saaneilla potilailla. Temsirolimuusihoitoa saaneilla potilailla ei ole osoitettu olevan fosfolipidoosin riskiä, mutta on silti mahdollista, että temsirolimuusin annostelu yhdessä muiden amfiilisten aineiden (esim. amiodaronin tai statiinien) kanssa saattaa lisätä amfiilisen keuhkotoksisuuden riskiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy miehille ja naisille

Koska raskauden varhaisvaiheen altistukseen liittyvää riskiä ei tunneta, naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tuloa Torisel-hoidon aikana.

Miesten, joiden partnerit voivat tulla raskaaksi, tulee käyttää lääketieteellisesti hyväksyttävää ehkäisyä Torisel-hoidon aikana (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkaa tietoa temsirolimuusin käytöstä raskaana olevilla naisilla. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta. Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa temsirolimuusi aiheutti alkio- ja sikiötoksisuutta, mikä ilmeni kuolleisuutena ja sikiön painon alenemisena (johon liittyi luuston luutumisen viivästymistä) rotilla ja kaneilla. Kaneilla todettiin teratogeenisiä vaikutuksia (omfaloseele) (ks. kohta 5.3).

Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Torisel-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, elleivät hoidon odotettavissa olevat edut äidille oikeuta sen aiheuttamia riskejä alkionle. Raskaana olevien naisten hoidossa pitää ottaa huomioon tämän valmisteen etanolisisältö (ks. kohta 4.4).

Torisel sisältää propyleeniglykolia (ks. kohta 4.4). Propyleeniglykolin ei ole osoitettu aiheuttavan lisääntymis- tai kehitystoksisuutta eläimillä tai ihmisillä, mutta se voi kulkeutua sikiöön. Propyleeniglykolin antoa raskaana oleville naisille ≥ 50 mg/kg/vrk annoksina tulee harkita vain tapauskohtaisesti.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö temsirolimuusi ihmisen rintamaitoon. Temsirolimuusin erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläimillä. Sirolimuusi, temsirolimuusin päämetaboliitti, erittyy kuitenkin imettävien rottien rintamaitoon. Temsirolimuusi saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia imetettävälle lapselle, joten imetys tulee lopettaa hoidon ajaksi.

Imettävien naisten hoidossa pitää ottaa huomioon tämän valmisteen etanolisisältö (ks. kohta 4.4).

Torisel sisältää propyleeniglykolia (ks. kohta 4.4). Propyleeniglykolin ei ole osoitettu aiheuttavan lisääntymis- tai kehitystoksisuutta eläimillä tai ihmisillä, mutta sitä on havaittu maidossa, ja se voi suun kautta imeytyä imetettävään lapseen. Propyleeniglykolin antoa imettäville naisille ≥ 50 mg/kg/vrk annoksina tulee harkita vain tapauskohtaisesti.

Hedelmällisyys

Urosrotilla on raportoitu hedelmällisyyden heikkenemistä ja osittain palautuvaa siittiömäärän vähenemistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Saatavilla olevan tiedon perusteella temsirolimuusilla ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Suuremmilla laskimonsisäisillä temsirolimuusiannoksilla (175 mg) hoidettavien manttelisolulymfoomaa sairastavien potilaiden ajokyky ja koneiden käyttökyky voi heikentyä lääkevalmisteen alkoholimäärän vuoksi.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenvedo haittavaikutusprofiilista

Kliinisissä tutkimuksissa vakavimpia temsirolimuusihoiton yhteydessä havaittuja reaktioita ovat yliherkkyys-/infuusioreaktiot (joista osa oli henkeä uhkaavia ja johti harvinaisissa tapauksissa kuolemaan), hyperglykemia/glukoosi-intoleranssi, infektiot, interstitiaalinen keuhkosairaus (pneumoniitti), hyperlipemia, kallonsisäinen verenvuoto, munuaisten vajaatoiminta, suolen puhkeama, haavan parantumiseen liittyvät komplikaatiot, trombositopenia, neutropenia (mukaan lukien kuumeinen neutropenia), keuhkoembolia.

Myyntilupatutkimuksissa, joissa temsirolimuusihoitoa annettiin munuaissyöpä- ja manttelisolulymfoomapotilaille, vähintään 20 %:lla potilaista havaittuja haittavaikutuksia (kaikki vaikeusasteet) olivat muun muassa anemia, pahoinvointi, ihottuma (mukaan lukien ihottuma, kutiseva ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, pustulaarinen ihottuma), vähentynyt ruokahalu, turvotus, voimattomuus, väsymys, trombositopenia, ripuli, kuume, nenäverenvuoto, limakalvotulehdus, suutulehdus, oksentelu, hyperglykemia, hyperkolesterolemia, makuhäiriö, kutina, yskä, infektio, keuhkokuume, hengenahdistus.

Kaihia on havaittu joillakin potilailla, jotka saivat temsirolimuusin ja IFN- α :n yhdistelmähoitoa.

Vaiheen 3 tutkimusten tulosten perusteella iäkkäillä potilailla ilmenee todennäköisemmin tiettyjä haittavaikutuksia, kuten kasvojen turvotusta, keuhkokuumetta, keuhkopussin nestekertymää, ahdistuneisuutta, masentuneisuutta, unettomuutta, hengenahdistusta, leukopeniaa, lymfositopeniaa, lihaskipua, nivelkipua, makuainin puutetta, heitehuimausta, ylähengitystieinfektioita, limakalvotulehdusta ja nuhaa.

Pitkälle edennyttä munuaissyöpää sairastavilla potilailla tehdyissä temsirolimuusin kliinisissä tutkimuksissa havaittuja vakavia haittavaikutuksia olivat muun muassa anafylaksia, heikentynyt haavan paraneminen, kuolemaan johtanut munuaisten vajaatoiminta ja keuhkoembolia. Näitä ei havaittu manttelisolulymfoomaa sairastavien potilaiden kliinisissä tutkimuksissa.

Manttelisolulymfoomaa sairastavilla potilailla tehdyissä temsirolimuusin kliinisissä tutkimuksissa havaittuja vakavia haittavaikutuksia olivat muun muassa trombositopenia ja neutropenia (mukaan lukien kuumeinen neutropenia). Näitä ei havaittu pitkälle edennyttä munuaissyöpää sairastavien potilaiden kliinisissä tutkimuksissa.

Katso kohdasta 4.4 lisätietoja vakavista haittavaikutuksista ja sopivista toimenpiteistä, jos tiettyjä reaktioita ilmenee.

Manttelisolulymfoomaa sairastavilla potilailla temsirolimuusin 175 mg/viikko -annoksen jälkeen esiintyneiden haittavaikutusten, esim. vaikeusasteen 3 tai 4 infektioiden tai trombositopenian, esiintyvyys oli suurempi kuin temsirolimuusin 75 mg/viikko -annoksen tai tavanomaisen solunsalpaajahoidon jälkeen ilmenneiden haittavaikutusten esiintyvyys.

Haittavaikutukset taulukkomuodossa

Munuaissyöpää tai manttelisolulymfoomaa sairastavilla potilailla vaiheen 3 tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa (Taulukko 1) elinryhmittäin, esiintymistiheyden ja vaikeusasteen (NCI-CTCAE) mukaan. Esiintymistiheyksien määritelmät ovat seuraavat: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$,

< 1/1 000), hyvin harvinaiset (< 1/10 000), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaisessa järjestyksessä.

Taulukko 1: Kliinisissä tutkimuksissa esiintyneet haittavaikutukset: munuaissyöpätutkimus (3066K1-304) ja manttelisolulymfoomatutkimus (3066K1-305)

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset	Kaikki vaikeusasteet n (%)	Vaikeusasteet 3 & 4 n (%)
Infektiot	Hyvin yleinen	Bakteeri- ja virusinfektiot (mukaan lukien infektio, virusinfektio, selluliitti, vyöruusu, suuherpes, influenssa, herpes simplex, silmänseudun vyöruusu, herpesvirusinfektio, bakteeri-infektio, bronkiitti*, abskessi, haavainfektio, postoperatiiviset haavainfektiot)	91 (28,3)	18 (5,6)
		Keuhkokuume ^a (mukaan lukien interstitiaalinen keuhkokuume)	35 (10,9)	16 (5,0)
	Yleinen	Sepsis* (mukaan lukien septinen sokki)	5 (1,6)	5 (1,6)
		Kandidiaasi (mukaan lukien suun ja peräaukon kandidiaasi) ja sieni-infektio/ihon sieni-infektiot	16 (5,0)	0 (0,0)
		Virtsatieinfektio (mukaan lukien virtsarakkotulehdus)	29 (9,0)	6 (1,9)
		Ylähengitystieinfektio	26 (8,1)	0 (0,0)
		Nielutulehdus	6 (1,9)	0 (0,0)
		Sivuontelotulehdus	10 (3,1)	0 (0,0)
		Nuha	7 (2,2)	0 (0,0)
		Follikuliitti	4 (1,2)	0 (0,0)
	Melko harvainen	Kurkunpääntulehdus	1 (0,3)	0 (0,0)
	Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Neutropenia	46 (14,3)
Trombosytopenia**			97 (30,2)	56 (17,4)
Anemia			132(41,1)	48 (15)
Yleinen		Leukopenia**	29 (9,0)	10 (3,1)
		Lymfopenia	25 (7,8)	16 (5,0)
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Yliherkkyysoireet/lääkeaine-yliherkkyys	24 (7,5)	1 (0,3)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Hyperglykemia	63 (19,6)	31 (9,7)
		Hyperkolesterolemia	60 (18,7)	1 (0,3)
		Hypertriglyseridemia	56 (17,4)	8 (2,5)
		Vähentynyt ruokahalu	107 (33,3)	9 (2,8)
		Hypokalemia	44 (13,7)	13 (4,0)
	Yleinen	Diabetes mellitus	10 (3,1)	2 (0,6)
		Elimistön kuivumistila	17 (5,3)	8 (2,5)
		Hypokalsemia	21 (6,5)	5 (1,6)
		Hypofosfatemia	26 (8,1)	14 (4,4)
		Hyperlipidemia	4 (1,2)	0 (0,0)
Psykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	Unettomuus	45 (14,0)	1 (0,3)
	Yleinen	Masentuneisuus	16 (5,0)	0 (0,0)

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset	Kaikki vaikeusasteet n (%)	Vaikeusasteet 3 & 4 n (%)
		Ahdistuneisuus	28 (8,7)	0 (0,0)
Hermosto	Hyvin yleinen	Makuhäiriö	55 (17,1)	0 (0,0)
		Päänsärky	55 (17,1)	2 (0,6)
	Yleinen	Huimaus	30 (9,3)	1 (0,3)
		Parestesia	21 (6,5)	1 (0,3)
		Uneliaisuus	8 (2,5)	1 (0,3)
		Maistamiskyvyttömyys	6 (1,9)	0 (0,0)
	Melko harvinainen	Kallonsisäinen verenvuoto	1 (0,3)	1 (0,3)
Silmät	Yleinen	Sidekalvotulehdus (mukaan lukien sidekalvotulehdus, kyynelhäiriö)	16 (5,0)	1 (0,3)
	Melko harvinainen	Verenvuoto silmässä***	3 (0,9)	0 (0,0)
Sydän	Melko harvinainen	Sydänpussin nestekertymä	3 (0,9)	1 (0,3)
Verisuonisto	Yleinen	Laskimotromboemboliat (mukaan lukien syvä laskimotromboosi, laskimotromboosi)	7 (2,2)	4 (1,2)
		Tromboflebiitti	4 (1,2)	0 (0,0)
		Kohonnut verenpaine	20 (6,2)	3 (0,9)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Hengenahdistus ^a	79 (24,6)	27 (8,4)
		Nenäverenvuoto**	69 (21,5)	1 (0,3)
		Yskä	93 (29,0)	3 (0,9)
		Interstitiaalinen keuhkosairaus ^{a****}	16 (5,0)	6 (1,9)
		Keuhkopussin nestekertymä ^{a,b}	19 (5,9)	9 (2,8)
	Melko harvinainen	Keuhkoembolia ^a	2 (0,6)	1 (0,3)
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi	109 (34,0)	5 (1,6)
		Ripuli	109(34,0)	16 (5,0)
		Suutulehdus	67 (20,9)	3 (0,9)
		Oksentelu	57 (17,8)	4 (1,2)
		Ummetus	56 (17,4)	0 (0,0)
		Vatsakipu	56 (17,4)	10 (3,1)
	Yleinen	Maha-suolikanavan verenvuoto (mukaan lukien peräaukon verenvuoto, peräsuolen verenvuoto, pukamavuoto, verenvuoto huulista ja suusta, ienverenvuoto)	16 (5,0)	4 (1,2)
		Gastriitti**	7 (2,1)	2 (0,6)
		Nielemishäiriö	13 (4,0)	0 (0,0)
		Vatsan pingottuminen	14 (4,4)	1 (0,3)
		Aftainen suutulehdus	15 (4,7)	1 (0,3)
		Suukipu	9 (2,8)	1 (0,3)
		Ientulehdus	6 (1,9)	0 (0,0)
		Melko harvinainen	Suolen ^a /pohjukais-suolen puhkeama	2 (0,6)

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset	Kaikki vaikeusasteet n (%)	Vaikeusasteet 3 & 4 n (%)
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleinen	Ihottuma (mukaan lukien ihottuma, kutiseva ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, yleistynyt ihottuma, makulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma)	138 (43,0)	16 (5,0)
		Kutina (mukaan lukien yleistynyt kutina)	69 (21,5)	4 (1,2)
		Kuiva iho	32 (10,0)	1 (0,3)
	Yleinen	Ihotulehdus	6 (1,9)	0 (0,0)
		Kesivä ihottuma	5 (1,6)	0 (0,0)
		Akne	15 (4,7)	0 (0,0)
		Kynsisairaus	26 (8,1)	0 (0,0)
		Mustelma***	5 (1,6)	0 (0,0)
		Hiussuonipurkaumat***	4 (1,2)	0 (0,0)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelkipu	50 (15,6)	2 (0,6)
		Selkäkipu	53 (16,5)	8 (2,5)
	Yleinen	Lihaskipu	19 (5,9)	0 (0,0)
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta ^a	5 (1,6)	0 (0,0)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsytys	133 (41,4)	31 (9,7)
		Turvotus (mukaan lukien yleinen turvotus, kasvojen turvotus, ääreisosien turvotus, kivespussin turvotus, sukupuolielinten turvotus)	122 (38,0)	11 (3,4)
		Voimattomuus ^a	67 (20,9)	16 (5,0)
		Limakalvotulehdus	66 (20,6)	7 (2,2)
		Kuume	91 (28,3)	5 (1,6)
		Kipu	36 (11,2)	7 (2,2)
		Vilunväristykset	32 (10,0)	1 (0,3)
		Rintakipu	32 (10,0)	1 (0,3)
	Melko harvinainen	Haavan heikentynyt paraneminen	2 (0,6)	0 (0,0)
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Kohonneet veren kreatiniiniarvot	35 (10,9)	4 (1,2)
	Yleinen	Kohonneet ASAT-arvot	27 (8,4)	5 (1,6)
	Yleinen	Kohonneet ALAT-arvot	17 (5,3)	2 (0,6)

a: Yksi kuolemaan johtanut tapaus

b: Yksi kuolemaan johtanut keuhkopussin nestekertymätahtuma esiintyi matalan annoksen (175/25 mg) tutkimushaarassa kliinisessä manttelisolulymfoomatutkimuksessa

* Useimmat reaktiot, jotka kuuluivat NCI-CTC 3 tai sitä suurempaan luokkaan, todettiin manttelisolulymfoomapotilaille tehdyissä kliinisissä temsirolimuusitutkimuksissa.

** Useimmat reaktiot, jotka kuuluivat mihin tahansa NCI-CTC-luokkaan, todettiin manttelisolulymfoomapotilaille tehdyissä kliinisissä temsirolimuusitutkimuksissa.

*** Kaikki reaktiot, jotka kuuluivat NCI-CTC 1 tai 2 luokkiin, todettiin manttelisolulymfoomapotilaille tehdyissä kliinisissä temsirolimuusitutkimuksissa.

**** Interstitiaalinen keuhkosairaus käsittää joukon MedDRA-sanaston mukaisia suositeltuja termejä: interstitiaalinen keuhkosairaus (n = 6), pneumoniitti^a (n = 7), alveoliitti (n = 1), allerginen alveoliitti (n = 1), keuhkofibroosi (n = 1) ja eosinofiilinen keuhkokuume (n = 0).

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoidut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa (Taulukko 2).

Taulukko 2: Myyntiluvan myöntämisen jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Infektiot	Harvinainen	Pneumocystis jiroveci -pneumonia
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Angioödeeman kaltaiset reaktiot
Iho ja ihonalainen kudος	Tuntematon	Stevens-Johnsonin oireyhtymä
Luusto, lihakset ja sidekudos	Tuntematon	Rabdomyolyyysi

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Markkinoille tulon jälkeinen kokemus

Angioödeeman kaltaisia reaktioita on raportoitu jonkin verran potilailla, jotka saivat temsirolimuusia samanaikaisesti ACE:n estäjien kanssa.

PCP-tapauksia, joista jotkut johtivat kuolemaan, on raportoitu (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Vaiheen 1/2 tutkimuksessa 71 potilaalle (59 potilasta iältään 1–17 vuotta ja 12 potilasta iältään 18–21 vuotta) annettiin temsirolimuusia 10–150 mg/m²:n suuruisina annoksina (ks. kohta 5.1).

Prosenttiosuudeltaan yleisimmien ilmoitettujen haittavaikutusten olivat hematologiset haittavaikutukset (anemia, leukopenia, neutropenia ja trombosytopenia) sekä aineenvaihduntaan (hyperkolesterolemia, hyperlipidemia, hyperglykemia, seerumin aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) ja alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -arvojen suurentuneet plasmatasot) ja ruoansulatuksen (mukosiitti, stomatiitti, pahoinvointi ja oksentelu) liittyvät haittavaikutukset.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Temsirolimuusin yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Temsirolimuusia on turvallisesti annosteltu munuaissyöpää sairastaville potilaille jopa 220 mg/m² suuruisina annoksina laskimoon. Manttelisolulymfooman hoidossa yhdelle potilaalle annettiin kahteen otteeseen 330 mg temsirolimuusia viikossa. Tämä aiheutti vaikeusasteen 3 verenvuotoa peräsuolesta ja vaikeusasteen 2 ripulia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01X E09

Vaikutusmekanismi

Temsirolimuusi on mTOR:in (rapamysiinin nisäkäskohde) selektiivinen estäjä. Temsirolimuusi sitoutuu solunsisäiseen FKBP-12-proteiiniin, ja proteiini-/temsirolimuusi-kompleksi sitoutuu solunjakautumista säätelevään mTOR:iin ja estää sen toimintaa. *In vitro* -kokeissa suuret pitoisuudet (10–20 µmol) pystyvät sitomaan mTORia ja estämään sen toimintaa myös ilman FKBP-12-proteiinia.

Lääkkeen havaittiin estävän solujen kasvua kaksivaiheisesti annoksesta riippuen. Suuret pitoisuudet pysäyttävät täysin solun kasvun *in vitro*, kun taas pelkkä FKBP-12-/temsirolimuusikompleksin välittämä inhibiatio vähentää solujen jakautumista noin 50 %. mTOR-toiminnan estyminen aikaansaa G1:n kasvun viivästyksen nanomoolipitoisuuksilla ja kasvun pysähtymisen mikromoolipitoisuuksilla hoidetuissa tuumorisoluisissa. Tämä johtuu solusykliä säätelevien proteiinien, esim. D-sykliinien, c-myc:in ja ornitiini-dekarboksylaasin translaation selektiivisestä häiriytymisestä. Kun mTOR:n toiminta estyy, se ei pysty fosforyloitumaan eikä näin ollen säätelemään solunjakautumista säätelevien proteiinien translaatiotekijöiden toimintaa (4E-BP1 ja S6K, jotka molemmat ovat mTOR:ia pidemmällä P13-kinaasi/AKT reitin varrella).

Solusyklin proteiinien säätelemisen lisäksi mTOR voi säädellä hypoksiassa indusoituvien tekijöiden, HIF-1:n ja HIF-2 alfan, translaatiota. Nämä transkriptiotekijät säätelevät kasvainten kykyä sopeutua hypoksiin mikroympäristöihin ja tuottaa angiogeenistä VEGF-endoteelikasvutekijää. Temsirolimuusin vaikutus syöpään saattaa siten pohjautua osittain myös sen kykyyn alentaa kasvaimen ja sen mikroympäristön HIF- ja VEGF-pitoisuuksia ja heikentää siten suonien kehitystä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Munuaissyöpä

Temsirolimuusin turvallisuutta ja tehoa pitkälle edenneen munuaissyöpän hoidossa on tutkittu seuraavassa kahdessa satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa:

Kliininen munuaissyöpätutkimus 1

Kliininen munuaissyöpätutkimus 1 oli vaiheen 3 satunnaistettu, avoin monikeskustutkimus, jossa oli 3 hoitohaaraa. Siinä oli mukana aiemmin hoitamattomia potilaita, joilla oli pitkälle edennyt munuaissyöpä ja vähintään 3 kuudesta etukäteen valitusta prognostisesta riskitekijästä (alle vuosi ensimmäisestä munuaissyöpädiagnoosista satunnaistamiseen, toimintakyky Karnofskyn asteikolla joko 60 tai 70, hemoglobiinipitoisuus normaaliarvojen alarajaa pienempi, korjattu kalsiumpitoisuus yli 10 mg/dl, laktaattidehydrogenaasi > 1,5 kertaa normaaliarvojen ylärajan suuruinen, metastaaseja useammassa kuin yhdessä elimessä). Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselinaika (OS). Sekundaarisia päätetapahtumia olivat etenemisvapaa elossaoloaika (PFS), objektiivinen hoitovaste (ORR), kliinisesti hyötyneiden prosenttiosuus, aika hoidon epäonnistumiseen (TTF) ja laaturapainotettu elossaolon mittaus. Kolmen maantieteellisen alueen potilaat stratifioitiin alueen mukaan ja sen mukaan, oliko heille tehty munuaisenpoisto vai ei, ja satunnaistettiin (suhteessa 1:1:1) saamaan joko pelkästään IFN- α :aa (n = 207), pelkästään temsirolimuusia (25 mg viikoittain; n = 209) tai IFN- α :n ja temsirolimuusin yhdistelmää (n = 210).

Kliinisessä munuaissyöpätutkimuksessa 1 temsirolimuusiannoksilla 25 mg saavutettiin tilastollisesti merkitsevästi paremmat tulokset kuin IFN- α :lla ensisijaisen päätetapahtuman (kokonaiselinaikan) suhteen toisessa ennalta määritellyssä välianalyysissä (n = 446 tapahtumaa, p = 0,0078).

Temsirolimuusihoidoryhmässä kokonaiselinaikan mediaani oli 49 % suurempi kuin IFN- α -ryhmässä. Temsirolimuusihoidolla saavutettiin myös tilastollisesti merkitsevästi parempia tuloksia kuin IFN- α :lla etenemisvapaan elossaoloajan, hoidon epäonnistumiseen kuluneen ajan ja kliinisesti hyötyneiden prosenttiosuuden toissijaisissa päätetapahtumissa.

15 mg temsirolimuusiannoksen ja IFN- α :n yhdistelmä ei merkitsevästi lisännyt kokonaiselinaikaa kun sitä verrattiin pelkkään IFN- α :aan välianalyysissä (mediaani 8,4 vs 7,3 kk, riskiteheyksien suhde = 0,96, p = 0,6965) ja loppuanalyysissä (mediaani 8,4 vs 7,3 kk, riskiteheyksien suhde = 0,93, p = 0,4902). Temsirolimuusin ja IFN- α :n yhdistelmä sai aikaan joidenkin asteen 3 tai 4 haittatapahtumien tilastollisesti merkitsevää lisääntymistä (painonlasku, anemia, neutropenia, trombosytopenia ja mukosiitti) kun sitä verrattiin pelkästään IFN- α :aa tai temsirolimuusia saaneiden haittavaikutuksiin.

Tehoa koskevien tulosten yhteenveto, temsirolimuusin kliininen munuaissyöpätutkimus 1

Parametri	temsirolimuusi n = 209	IFN- α n = 207	P-arvo ^a	Riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli) ^b
Ennalta määritelty välianalyysi				
Kokonaiselinaika (mediaani), kk (95 %:n luottamusväli)	10,9 (8,6, 12,7)	7,3 (6,1, 8,8)	0,0078	0,73 (0,58, 0,92)
Loppuanalyysi				
Kokonaiselinaika (mediaani), kk (95 %:n luottamusväli)	10,9 (8,6, 12,7)	7,3 (6,1, 8,8)	0,0252	0,78 (0,63, 0,97)
Taudin etenemisvapaa aika (mediaani), riippumaton arvio kk (95 %:n luottamusväli)	5,6 (3,9, 7,2)	3,2 (2,2, 4,0)	0,0042	0,74 (0,60, 0,91)
Taudin etenemisvapaa aika (mediaani), tutkijan arvio kk (95 %:n luottamusväli)	3,8 (3,6, 5,2)	1,9 (1,9, 2,2)	0,0028	0,74 (0,60, 0,90)
Kokonaishoitovaste (%), riippumaton arvio (95 %:n luottamusväli)	9,1 (5,2, 13,0)	5,3 (2,3, 8,4)	0,1361 ^c	ei sovellettavissa

^a Perustuu log-rank-testiin. Stratifiointi maantieteellisen alueen mukaan ja sen mukaan, oliko potilaalle tehty munuaisenpoisto.

^b Perustuu Coxin regressioanalyysiin. Stratifiointi maantieteellisen alueen mukaan ja sen mukaan, oliko potilaalle tehty munuaisenpoisto. (95 %:n luottamusvälit ovat vain deskriptiivisiä.)

^c Perustuu Cochran-Mantel-Haenszel-testiin. Stratifiointi maantieteellisen alueen mukaan ja sen mukaan, oliko potilaalle tehty munuaisenpoisto.

Kliinisessä munuaissyöpätutkimuksessa 1 temsirolimuusihoidon saaneista potilaista 31 % oli 65-vuotiaita tai sitä vanhempia. Alle 65-vuotiailla potilailla kokonaiselinajan mediaani oli 12 kk (95 %:n luottamusväli: 9,9, 14,2) ja riskitiheyksien suhde 0,67 (95 %:n luottamusväli: 0,52, 0,87) verrattuna IFN- α -ryhmän potilaisiin. Vähintään 65-vuotiailla potilailla kokonaiselinajan mediaani oli 8,6 kk (95 %:n luottamusväli: 6,4, 11,5) ja riskitiheyksien suhde 1,15 (95 %:n luottamusväli: 0,78, 1,68) verrattuna IFN- α -ryhmän potilaisiin.

Kliininen munuaissyöpätutkimus 2

Kliininen munuaissyöpätutkimus 2 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, avohoidossa toteutettu monikeskustutkimus, jossa arvioitiin kolmen temsirolimuusiannostason tehoa, turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa, kun lääkettä annettiin aiemmin hoidetuille, pitkälle edennyttä munuaissyöpää sairastaville potilaille. Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli objektiivinen vasteprosentti, ja myös kokonaiselinakaa arvioitiin. 111 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan 25 mg, 75 mg tai 250 mg temsirolimuusia viikoittain laskimoon. 25 mg:n ryhmässä (n = 36) kaikilla potilailla oli etäpesäkkeitä lähettänyt syöpä. Neljä (11 %) ei ollut saanut aiemmin kemo- eikä immunoterapiaa, 17 (47 %) oli aikaisemmin saanut yhtä hoitoa ja 15 (42 %) taas vähintään kahta eri hoitoa munuaissyövän takia. 27 potilaalle (75 %) oli tehty munuaisenpoisto. 24 potilasta (67 %) kuului ECOG-suorituskykyluokituksen luokkaan 1, ja 12 potilaalla (33 %) ECOG-luokka oli 0.

Potilailla, jotka saivat viikoittain 25 mg temsirolimuusia, kokonaiselinajan mediaani oli 13,8 kk (95 %:n luottamusväli: 9,0, 18,7 kk) ja objektiivinen vasteprosentti oli 5,6 % (95 %:n luottamusväli: 0,7, 18,7 %).

Manttelisolulymfooma

Laskimoon annetun temsirolimuusin turvallisuutta ja tehoa uusiutuneen ja/tai vaikeahoitoisen manttelisolulymfooman hoidossa tutkittiin seuraavassa vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa.

Kliininen manttelisolulymfoomatutkimus

Kliininen manttelisolulymfoomatutkimus oli kontrolloitu, satunnaistettu, avoin, polikliinisesti toteutettu monikeskustutkimus, jossa kahta eri temsirolimuusiannostusta verrattiin tutkijan valitsemaan hoitoon potilailla, joilla oli uusiutunut ja/tai vaikeahoitoinen manttelisolulymfooma. Tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli manttelisolulymfooma (joka oli vahvistettu histologisesti, immunofenotyyppityksellä ja sykliini D1-analyysillä), jotka olivat saaneet 2–7 aiempaa hoitoa, joihin kuului mm. antrasykliinejä, alkyloivia aineita ja rituksimabia (ja mahdollisesti myös kantasolusiirto), ja joiden tauti oli uusiutunut ja/tai vaikeahoitoinen. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan joko 175 mg temsirolimuusia laskimoon (kerran viikossa 3 perättäisen viikon ajan) ja tämän jälkeen 75 mg viikossa (n = 54), 175 mg temsirolimuusia laskimoon (kerran viikossa 3 perättäisen viikon ajan) ja tämän jälkeen 25 mg viikossa (n = 54) tai tutkijan valitsemaa monoterapiaa (tutkimussuunnitelmassa kuvattuun tapaan; n = 54). Tutkijoiden valitsemia hoitoja olivat gemsitabiini (laskimoon, 22 [41,5 %]), fludarabiini (laskimoon, 12 [22,6 %], tai suun kautta, 2 [3,8 %]), klorambusiili (suun kautta, 3 [5,7 %]), kladribiini (laskimoon, 3 [5,7 %]), etoposidi (laskimoon, 3 [5,7 %]), syklofosfamidi (suun kautta, 2 [3,8 %]), talidomidi (suun kautta, 2 [3,8 %]), vinblastiini (laskimoon, 2 [3,8 %]), alemtutumabi (laskimoon, 1 [1,9 %]) ja lenalidomidi (suun kautta, 1 [1,9 %]). Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli tautivapaa elinaika (PFS), ja sen arvioinnista vastasi riippumaton radiologi ja riippumaton onkologi. Toissijaisia päätetapahtumia olivat kokonaiselossaolo (OS) ja objektiivinen vasteprosentti (ORR).

Kliinisen manttelisolulymfoomatutkimuksen tulosten yhteenveto esitetään seuraavassa taulukossa. 175/75 mg temsirolimuusia (175 mg kerran viikossa 3 viikon ajan, sitten 75 mg kerran viikossa) pidensi tautivapaata elinaikaa verrattuna tutkijan valitsemaan hoitoon tilastollisesti merkitsevässä määrin potilailla, joilla oli uusiutunut ja/tai vaikeahoitoinen manttelisolulymfooma (riskitiheyksien suhde = 0,44, p = 0,0009). 175/75 mg:n temsirolimuusiryhmän mediaaninen tautivapaa elinaika (4,8 kk) oli 2,9 kk pidempi kuin tutkijan valitsemaa hoitoa käyttäneessä ryhmässä (1,9 kk). Kokonaiselossaolo oli samaa luokkaa.

Temsirolimuusi paransi myös toissijaisena päätetapahtumana ollutta kokonaisvasteprosenttia (ORR) tilastollisesti merkitsevässä määrin verrattuna tutkijan valitsemaan hoitoon. Tautivapaan elinajan ja objektiivisen vasteprosentin arvioimiseksi tehtiin sokkoutettu, itsenäinen radiologinen kasvaimen arviointi, jossa käytettiin non-Hodgkin-lymfoomien arviointiin tarkoitettuja International Workshop Criteria -kriteerejä.

Tehoa koskevien tulosten yhteenveto, temsirolimuusin kliininen manttelisolulymfoomatutkimus

Parametri	temsirolimuusi 175/75 mg n = 54	Tutkijan valitsema hoito n = 54	P-arvo	Riskitiheyksien suhde (97,5 %:n luottamusväli)^a
Taudin etenemisvapaa aika (mediaani)^b kk (97,5 %:n luottamusväli)	4,8 (3,1–8,1)	1,9 (1,6–2,5)	0,0009 ^c	0,44 (0,25–0,78)
Objektiivinen vasteprocentti^b % (95 %:n luottamusväli)	22,2 (11,1–33,3)	1,9 (0,0–5,4)	0,0019 ^d	Ei saatavilla
Kokonaiselinaika kk (95 %:n luottamusväli)	12,8 (8,6–22,3)	10,3 (5,8–15,8)	0,2970 ^c	0,78 (0,49–1,24)
Elossaolo-prosentti 1 vuoden kohdalla % (97,5 %:n luottamusväli)	0,47 (0,31–0,61)	0,46 (0,30–0,60)		

^a Verrattuna tutkijan valitsemaan hoitoon Coxin suhteellisen riskin mallin perusteella.

^b Taudin arviointi perustuu riippumattomien radiologien tekemään radiologiseen arviointiin ja riippumattomien onkologien tekemään kliinisten tietojen arviointiin.

^c Verrattuna tutkijan valitsemaan hoitoon log-rank-testin perusteella.

^d Verrattuna pelkästään tutkijan valitsemaan hoitoon Fisherin eksaktin testin perusteella.

175/25 mg:n temsirolimuusihoito (175 mg kerran viikossa 3 perättäisellä viikolla, sitten 25 mg kerran viikossa) ei pidentänyt merkittävästi tautivapaata elinaikaa verrattuna tutkijan valitsemaan hoitoon (mediaaniaika 3,4 kk vs 1,9 kk, riskitiheyksien suhde 0,65, luottamusväli = 0,39–1,10, p = 0,0618).

Kliinisessä manttelisolulymfoomatutkimuksessa ei havaittu eroja eri potilasryhmien välillä, kun ikä, sukupuoli, etninen tausta, maantieteellinen alue ja lähtötilanteen tiedot otettiin huomioon.

Pediatriset potilaat

Vaiheen 1/2 turvallisuutta ja eksploraatiivista tehoa selvittäneessä tutkimuksessa 71 potilaalle (59 potilasta iältään 1–17 vuotta ja 12 potilasta iältään 18–21 vuotta) annettiin temsirolimuusia 60 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon kerran viikossa kolmen viikon sykleissä. Tutkimuksen osassa 1 temsirolimuusia annettiin 10–150 mg/m²:n suuruisina annoksina 14 potilaalle, jotka olivat iältään 1–17 vuotta ja joilla oli edennyt, uusiutunut/vaikeahoitoinen kiinteä kasvaintauti. Tutkimuksen osassa 2 temsirolimuusia annettiin viikoittain 75 mg/m² 45 potilaalle, jotka olivat iältään 1–17 vuotta ja joilla rabdomyosarkooma, neuroblastooma tai korkea-asteinen gliooma oli uusiutunut. Haittatapahtumat olivat yleisesti samankaltaisia kuin aikuisilla todetut haittatapahtumat (ks. kohta 4.8).

Temsirolimuusi todettiin tehottomaksi lapsipotilailla, jotka sairastivat neuroblastoomaa, rabdomyosarkoomaa ja korkea-asteista glioomaa (n = 52). Neuroblastoomaa sairastavista 5,3 % (95 %:n luottamusväli: 0,1 %, 26,0 %) oli saavuttanut objektiivisen hoitovasteen. Kun hoitoa oli jatkettu 12 viikon ajan, hoitovastetta ei todettu rabdomyosarkoomaa tai korkea-asteista glioomaa sairastavilla. Mikään näistä kolmesta kohortista ei täyttänyt kriteeriä, jonka perusteella olisi siirrytty Simonin kaksivaiheisen asetelman toiseen vaiheeseen.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Torisel-valmisteen käytöstä manttelisolulyymfooman hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun syöpäpotilaille annettiin 25 mg kerta-annos temsirolimuusia laskimoon, kokoveren C_{\max} oli keskimäärin 585 ng/ml (variaatiokerroin CV = 14 %) ja veren AUC keskimäärin oli 1 627 ng•h/ml (CV = 26 %). Potilailla, jotka saivat 175 mg kerran viikossa 3 viikon ajan ja tämän jälkeen 75 mg viikossa, kokoveren arvioitu C_{\max} oli infuusion lopussa 2 457 ng/ml viikolla 1 ja 2 574 ng/ml viikolla 3.

Jakautuminen

Temsirolimuusin pitoisuudet kokoveressä pienenevät polyeksponentiaalisesti, ja jakautumiseen vaikuttaa lääkkeen preferentiaalinen sitoutuminen verisolujen FKBP-12:een. Sitoutumisen dissosiaatiovakio (K_d) oli $5,1 \pm 3,0$ ng/ml (keskiarvo \pm keskihajonta), ts. näillä pitoisuuksilla 50 % verisolujen sitoutumiskohdista oli miehitetty. Temsirolimuusin jakautuminen on annosriippuvaista, ja keskimääräinen (10. ja 90. persentiilit) maksimaalinen spesifi sitoutuminen verisoluihin on 1,4 mg (0,47 ja 2,5 mg). Kun 25 mg kerta-annos temsirolimuusia annettiin laskimoon, vakaan tilan jakautumistilavuus syöpäpotilaiden kokoveressä oli keskimäärin 172 litraa.

Biotransformaatio

Kun ihmisille annettiin temsirolimuusia laskimoon, todettiin, että lääkkeen päämetaboliitti on sirolimuusi, joka vastaa teholtaan kanta-ainetta. Temsirolimuusin *in vitro* -metaboliatutkimuksissa havaittiin sirolimuusia, sekotemsirolimuusia ja sekosirolimuusia. Muita metaboliareittejä olivat hydroksylaatio, reduktio ja demetylaatio. Laskimoon annetun 25 mg:n kerta-annoksen jälkeen syöpäpotilaiden sirolimuusin AUC oli 2,7-kertainen verrattuna temsirolimuusin AUC-arvoon lähinnä sirolimuusin pidemmän puoliintumisajan takia.

Eliminaatio

Laskimoon annetun 25 mg:n temsirolimuusikerta-annoksen jälkeen temsirolimuusin keskimääräinen systeeminen puhdistuma (\pm keskihajonta) oli $11,4 \pm 2,4$ l/tunti. Temsirolimuusin ja sirolimuusin puoliintumisajat olivat keskimäärin 17,7 tuntia ja 73,3 tuntia. ^{14}C -temsirolimuusin annostelun jälkeen eliminaatio tapahtui pääasiassa ulosteeseen (78 %). Annetusta annoksesta 4,6 % erittyi kanta-aineen ja metaboliittien muodossa munuaisten kautta. Sulfaatti- tai glukuronidikonjugaatteja ei havaittu ulostenäytteissä, joten sulfaatio ja glukuronidaatio eivät näytä olevan temsirolimuusin pääasiallisia eliminaatioreittejä. Sen vuoksi näiden metaboliareittien estäjien ei odoteta vaikuttavan temsirolimuusin eliminaatioon.

Kun plasmapuhdistumaa arvioitiin mallien avulla, 3 viikon pituisen 175 mg hoidon ja tätä seuranneen 3 viikon pituisen 75 mg hoidon jälkeiset temsirolimuusin minimipitoisuudet olivat 1,2 ng/ml. Temsirolimuusin metaboliitin, sirolimuusin, vastaavat pitoisuudet olivat 10,7 ng/ml.

Temsirolimuusin ja sirolimuusin osoitettiin olevan P-gp:n substraatteja *in vitro*.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

CYP-isoformien esto

Ihmisen maksamikrosomeilla tehdyssä *in vitro* -tutkimuksessa temsirolimuusi inhiboi seuraavien CYP-isoformien katalyyttista aktiiviteettia seuraavin K_i -arvoin: CYP3A4/5 3,1 μM ; CYP2D6 1,5 μM ; CYP2C9 14 μM ja CYP2C8 27 μM .

CYP2B6- ja CYP2E1-isoformien inhibitiota kuvaavat IC_{50} -arvot temsirolimuusilla olivat vastaavasti 48 μM ja 100 μM . Manttelisolulymfoomapotilaille laskimoon annetun 175 mg:n temsirolimuusiannoksen jälkeen, kokoveren C_{max} on keskimäärin 2,6 μM , mikä antaa viitteitä mahdollisesta yhteisvaikutuksesta, kun 175 mg:n temsirolimuusiannos annetaan samanaikaisesti CYP3A4/5-substraattien kanssa (ks. kohta 4.5). Fysiologiaan perustuva farmakokineettinen mallinnus on osoittanut, että 4 viikon temsirolimuusihoiton jälkeen midatsolaamin AUC-arvo voi suurentua 3–4-kertaiseksi ja C_{max} -arvo noin 1,5-kertaiseksi otettaessa midatsolaami muutaman tunnin sisällä temsirolimuusi-infusion aloittamisesta. Kokoveren temsirolimuusipitoisuus laskimoannostuksen jälkeen ei kuitenkaan todennäköisesti estä CYP2C9-, CYP2C8-, CYP2B6- tai CYP2E1-substraattien metabolista puhdistumaa.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava temsirolimuusin käytössä maksan vajaatoimintaa sairastavien hoitoon.

Temsirolimuusi poistuu pääasiassa maksan kautta.

Temsirolimuusin ja sirolimuusin farmakokinetiikkaa on tutkittu avoimessa tutkimuksessa nousevalla annostelulla 110 potilaalla, joilla oli pitkälle edenneitä pahanalaatuisia kasvaimia ja joko normaali tai heikentynyt maksan toiminta. Seitsemällä vaikeaa maksan vajaatoimintaa (ODWG, ryhmä D) sairastavalla potilaalla, jotka saivat 10 milligramman temsirolimuusiannoksen, temsirolimuusin AUC oli keskimäärin noin 1,7-kertainen verrattuna seitsemään lievää maksan vajaatoimintaa sairastavaan potilaaseen (ODWG, ryhmä B). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan temsirolimuusiannoksen pienentämistä 10 milligrammaan, jotta temsirolimuusin ja sirolimuusin altistus veressä (keskimääräinen AUC_{sum} noin 6510 ng·h/ml, $n = 7$) on lähellä vastaavaa kuin potilailla, joilla on normaali maksan toiminta ja jotka saavat 25 milligramman annoksen (keskimääräinen AUC_{sum} noin 6580 ng·h/ml, $n = 6$) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kun temsirolimuusia annettiin 25 mg lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ja 75 mg potilaille, joilla ei ollut maksan vajaatoimintaa, temsirolimuusin ja sirolimuusin altistukset (AUC_{sum} 8 vrk) olivat samankaltaiset (keskimääräinen AUC_{sum} oli lievässä ryhmässä noin 9770 ng·h/ml, $n = 13$; keskivaikeassa ryhmässä noin 12380 ng·h/ml, $n = 6$; normaalissa ryhmässä 10580 ng·h/ml, $n = 4$).

Sukupuoli, paino, etninen tausta, ikä

Sukupuoli ei vaikuta merkittävästi temsirolimuusin ja sirolimuusin farmakokinetiikkaan. Altistuksessa ei ilmennyt oleellisia eroja, kun valkoihoista väestöä koskevia tietoja verrattiin japanilaisen ja mustaihoisen väestön tietoihin.

Populaatiofarmakokineettisessä arvioinnissa suurempi paino (vaihteluväli 38,6–158,9 kg) oli yhteydessä sirolimuusin minimipitoisuuksien vaihteluvälin kaksinkertaistumiseen kokoveressä.

Temsirolimuusin ja sirolimuusin farmakokinetiikasta on tietoja enintään 79-vuotiailta potilailta. Iällä ei näytä olevan merkittävää vaikutusta temsirolimuusin ja sirolimuusin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Lapsipotilailla temsirolimuusin puhdistuma oli pienempi ja altistus (AUC) oli suurempi kuin aikuisilla. Sitä vastoin sirolimuusialtistus pieneni lapsipotilailla suhteessa siten, että nettoaltistus määritettynä temsirolimuusin ja sirolimuusin yhteenlaskettuina AUC-arvoina (AUC_{sum}) oli verrattavissa aikuisilla määritettyyn vastaavaan arvoon.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tiettyjä haittavaikutuksia ei esiintynyt kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä tavattiin eläimillä kliinistä altistusta vastaavilla tai sitä pienemmällä altistuksilla, joten niillä saattaa olla merkitystä kliinisessä

käytössä. Näitä haittavaikutuksia olivat haiman saarekesolujen vakuolisaatio (rotalla), siementiehyeiden degeneraatio (hiirellä, rotalla ja apinalla), imukudoksen atrofia (hiirellä, rotalla ja apinalla), koolonin/umpisuolen sekasoluinen tulehdus (apinalla) ja keuhkojenfosfolipidoosi (rotalla).

Apinoilla havaittiin umpisuolen tai koolonin sekasoluiseen tulehdukseen liittyvää ripulia, johon liittyi tulehdusreaktioita ja jonka syynä saattoi olla normaalin suolistoflooran häiriötila.

Hiirellä, rotalla ja apinalla havaittiin yleisluontoisia tulehdusreaktioita, joiden merkinä olivat fibrinogeeni- ja neutrofiilarvojen suureneminen ja/tai seerumin proteiinien muutokset. Joissakin tapauksissa näiden kliinisten patologisten muutoksien syynä oli edellä mainittu iho- tai suolistotulehdus. Joillakin eläimillä ei havaittu mitään spesifisiä kliinisiä löydöksiä eikä tulehdukseen viittaavia histologisia muutoksia.

Temsirolimuusi ei ollut genotoksinen useissa *in vitro* -tutkimuksissa (*Salmonella typhimurium*- ja *Escherichia coli* -bakteerien käänteismutaatiotestit, hiiren lymfoomasolujen mutaatiotestit ja kiinanhamsterin munasarjasolujen kromosomipoikkeavuustestit) eikä *in vivo* -tutkimuksissa (hiiren mikrotumakoe).

Temsirolimuusilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia, mutta sirolimuusi (temsirolimuusin päämetaboliitti ihmisellä) oli karsinogeeninen hiirellä ja rotalla. Hiirellä ja/tai rotalla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa raportoitiin granulosityttistä leukemiaa, lymfoomaa, hepatosellulaarista adenoomaa ja karsinoomaa sekä kivesadenoomaa.

Hiirellä, rotalla ja apinalla havaittiin kivesten painon laskua ja/tai histologisia muutoksia (esim. tubulusatrofiaa ja tubulusten jättisoluja). Rotalla näihin muutoksiin liittyi lisäkivesten, eturauhasen ja rakkularauhasten painon laskua. Eläimillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa urosrotilla raportoitiin hedelmällisyyden heikkenemistä ja osittain korjautuvaa siittiömäärän pienenemistä. Eläimillä käytetyt altistustasot olivat alhaisempia kuin kliinisesti merkityksellisiä temsirolimuusiannoksia saavilla ihmisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Infuusiokonsentraatti

Vedetön etanoli

all-rac-alfa-tokoferoli (E 307)

Propyleeniglykoli (E 1520)

Sitruunahappo (E 330)

Liuotin

Polysorbaatti 80 (E 433)

Makrogoli 400

Vedetön etanoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Torisel 30 mg infuusiokonsentraattia ei saa lisätä suoraan vesipohjaisiin infuusionesteisiin. Torisel 30 mg infuusiokonsentraatin lisääminen suoraan vesipohjaisiin liuoksiin aiheuttaa lääkevalmisteen sakkautumista.

Laimenna Torisel 30 mg infuusiokonsentraatti aina ensin valmisteen mukana toimitettavalla liuottimella (1,8 ml) ennen lisäämistä infuusioliuoksiin. Infuusiokonsentraatti-liuotin-seos pitää jatkolaimentaa 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä ennen antamista.

Laimennettu Torisel sisältää polysorbaatti 80:aa, jonka tiedetään nopeuttavan di-(2-etyyliheksyyli)ftalaatin (DEHP) liukenemistä polyvinyylidikloridista (PVC). Tämä yhteensopimattomuus tulee ottaa huomioon Torisel-valmisteen valmistamisessa ja annostelussa. On tärkeää, että kohdissa 4.2 ja 6.6 annettuja suosituksia noudatetaan huolellisesti.

PVC:stä valmistettuja pusseja ja terveydenhuollon laitteita tai tarvikkeita ei saa käyttää polysorbaatti 80:aa sisältävien valmisteen annosteluun, sillä polysorbaatti 80 liuottaa PVC:stä DEHP:iä.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta.

Kun Torisel 30 mg infuusiokonsentraattiin on ensin lisätty 1,8 ml valmisteen mukana toimitettavaa liuotinta, lääkettä voidaan säilyttää enintään 24 tuntia alle 25 °C:ssa valolta suojattuna.

Kun infuusiokonsentraatin ja liuotimen seos on jatkolaimennettu 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä, lääkettä voidaan säilyttää enintään 6 tuntia alle 25 °C:ssa valolta suojattuna.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Infuusiokonsentraatti

Kirkas tyyppin 1 lasista valmistettu injektiopullo, jossa on butyylikumitulppa, muovinen repäisysuljin ja alumiinisinetti, sisältää 1,2 ml konsentraattia.

Liuotin

Kirkas tyyppin 1 lasista valmistettu injektiopullo, jossa on butyylikumitulppa, muovinen repäisysuljin ja alumiinisinetti, sisältää 2,2 ml liuotinta.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo infuusiokonsentraattia ja 1 injektiopullo liuotinta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Seosten käsittelyn ja valmistuksen aikana Torisel tulee suojata liialliselta valolta (koskee sekä sisätilojen valaistusta että auringonvaloa).

Laimennettu Torisel sisältää polysorbaatti 80:aa ja siksi annostelussa on käytettävä asianmukaisia materiaaleja (ks. kohdat 6.1 ja 6.2).

Torisel-valmisteen kanssa kosketuksiin joutuvien pussien ja pakkausten tulee olla lasista, polyolefiinista tai polyeteenistä valmistettuja.

Torisel-konsentraatti ja -liuotin tulee tarkistaa silmämääräisesti hiukkasten ja värinmuutosten varalta ennen antoa.

Älä käytä valmistetta, jos siinä on hiukkasia, tai jos liuksen väri on muuttunut. Käytä uutta injektiopulloa.

Laimentaminen

Infuusiokonsentraatti tulee laimentaa pakkauksessa mukana olevalla liuottimella ennen kuin se annetaan 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteessä.

Huom. Manttelisolulymfooman hoidossa kutakin yli 25 mg:n suuruista annosta varten tarvitaan useita injektiopulloja. Kukin Torisel-injektiopullo tulee laimentaa seuraavien ohjeiden mukaisesti. Eri injektiopulloista vedetään tarvittava määrä konsentraatti-liuotin-seosta samaan ruiskuun, ja lääke ruiskutetaan nopeasti 250 millilitraan 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä (ks. kohta 4.2).

Laimennettu liuos (konsentraatti-liuotin) tulee tarkistaa silmämääräisesti hiukkasten ja värinmuutosten varalta.

Älä käytä valmistetta, jos siinä on hiukkasia, tai jos liuksen väri on muuttunut.

Liuoksen valmistuksessa on noudatettava seuraavaa kaksivaiheista aseptista toimintatapaa sytotoksisten tai sytostaattisten lääkevalmisteiden käsittelyä koskevien paikallisten standardien mukaisesti:

VAIHE 1: INFUUSIOKONSENTRAATIN LAIMENNUS PAKKAUKSESSA MUKANA OLEVALLA LIUOTTIMELLA

- Vedä 1,8 ml valmisteen mukana toimitetusta liuottimesta ruiskuun.
- Injisoi 1,8 ml liuotinta Torisel 30 mg infuusiokonsentraattia sisältävään injektiopulloon.
- Sekoita liuotin ja konsentraatti hyvin kääntelemällä injektiopulloa ylösalaisin. Odota, kunnes ilmakuplat häviävät. Liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman sameaa, väritöntä tai vaaleankeltaista tai keltaista, eikä siinä saa olla käytännössä lainkaan näkyviä hiukkasia.

Yksi injektiopullo Torisel-infuusiokonsentraattia sisältää 30 mg temsirolimuusia. Kun 1,2 ml infuusiokonsentraattia sekoitetaan 1,8 ml:aan valmisteen mukana toimitettavaa liuotinta, seoksen kokonaistilavuudeksi saadaan 3,0 ml ja sen temsirolimuusipitoisuus on 10 mg/ml. Infuusiokonsentraatin ja liuottimen seos säilyy stabiilina alle 25 °C:ssa enintään 24 tunnin ajan.

VAIHE 2: INFUUSIOKONSENTRAATIN JA LIUOTTIMEN SEOS JATKOLAIMENNETAAN 9 MG/ML (0,9 %) NaCl-INJEKTIONESTEeseen ANNOTELUA VARTEN

- Vedä injektiopullosta tarvittava määrä vaiheessa 1 valmistettua infuusiokonsentraatin ja liuottimen seosta (sisältää temsirolimuusia 10 mg/ml), ts. 2,5 ml 25 mg:n temsirolimuusiannosta varten.
- Injisoi tarvittava määrä nopeasti 250 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä riittävän sekoittumisen varmistamiseksi.

Seos tulee sekoittaa kääntelemällä pussia tai pulloa ylösalaisin varoen liiallista ravistamista, sillä se voi aiheuttaa vaahtoutumista.

Pussissa tai pullossa oleva lopullinen liuos tulee tarkistaa silmämääräisesti hiukkasten ja värinmuutosten varalta ennen antoa. Torisel-valmisteen ja 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteen seos tulee suojata liialliselta valolta (koskee sekä sisätilojen valaistusta että auringonvaloa).

Manttelisolulymfooman hoidossa kutakin yli 25 mg:n suuruista annosta varten tarvitaan useita injektiopulloja.

Annostelu

- Lopullinen laimennettu liuos tulee annostella kokonaan kuuden tunnin kuluessa siitä, kun temsirolimuusi-liuotin-seos lisättiin ensimmäisen kerran 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteeseen.
- Torisel infusoidaan 30–60 minuutin kuluessa kerran viikossa. Infuusiopumpun käyttäminen on suositeltavaa, jotta lääkevalmisteen täsmällinen annostelu voidaan varmistaa.
- Annostelussa on käytettävä asianmukaisia materiaaleja lääkevalmisteen liiallisen hukan välttämiseksi ja DEHP:n uuttumisen vähentämiseksi. Annostelussa käytettävät letkut eivät saa sisältää DEHP:iä eivätkä PVC:tä, ja niissä on oltava asianmukaiset suodattimet. Annostelussa suositellaan käytettävän in-line-polyeetterisulfonisuodatinta, jonka huokoskoko on korkeintaan 5 mikrometriä, jotta potilaan elimistöön ei missään tapauksessa joutuisi yli 5 mikrometrin suuruisia hiukkasia. Jos saatavilla olevaan antolaitteistoon ei kuulu in-line-suodatinta, letkun päähän on kiinnitettävä päätesuodatin, jotta seosta ei pääsisi suodattamattomana potilaan laskimoon. Käytettävien päätesuodattimien huokoskoko voi vaihdella 0,2 mikrometrinä enintään 5 mikrometriin. In-line-suodattimen ja päätesuodattimen samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohdat 6.1 ja 6.2).
- Laimennettu Torisel sisältää polysorbaatti 80:aa ja siksi annostelussa on käytettävä asianmukaisia materiaaleja (ks. kohdat 6.1 ja 6.2). On tärkeää, että kohdassa 4.2 esitettyjä suosituksia noudatetaan tarkasti.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/424/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. marraskuuta 2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13. heinäkuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenveto, kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa)

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Torisel 30 mg infuusiokonsentraatti ja liuotin, liuosta varten
temsirolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 1,2 ml injektiopullo infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää 30 mg temsirolimuusia.

Kun infuusiokonsentraatti on ensin laimennettu 1,8 millilitralla valmisteen mukana toimitettavaa liuotinta, sekoituksen temsirolimuusipitoisuus on 10 mg/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Infuusiokonsentraatti sisältää myös: vedetön etanoli, all-rac-alfa-tokoferoli (E 307), propyleeniglykoli (E 1520) ja sitruunahappo (E 330).

Liuottimen sisältö: polysorbaatti 80 (E 433), makrogoli 400 ja vedetön etanoli.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 1,2 ml infuusiokonsentraattia.

Yksi injektiopullo sisältää 2,2 ml liuotinta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laimennettava ennen käyttöä.
Annetaan infuusiona.

Lue pakkausseloste ja tutustu laimennusohjeisiin ennen käyttöä.
Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti: Käsittele varovasti.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Katso pakkausselosteesta tiedot laimennetun tuotteen säilytysajasta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/424/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KONSENTRAATTI-INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI(ANTOREITIT)

Torisel 30 mg steriili infuusiokonsentraatti
tensirolimuusi
Laskimoon.

2. ANTOTAPA

Laimenna ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖNÄ

1,2 ml

6. MUUTA

Sytostaatti.

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOTTIMEN INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI(ANTOREITIT)

Torisel-valmisteen liuotin
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Ks. pakkausseloste.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖNÄ

2,2 ml

6. MUUTA

Sisältö: polysorbaatti 80 (E 433), makrogoli 400, vedetön etanoli.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Torisel 30 mg infuusiokonsentraatti ja liuotin, liuosta varten temsirolimuusi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Torisel on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Torisel-valmistetta
3. Miten Torisel-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Torisel-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Torisel on ja mihin sitä käytetään

Torisel-valmisteen vaikuttava aine on temsirolimuusi.

Temsirolimuusi on mTOR-entsyymien (rapamysiinin nisäkäskohde) selektiivinen estäjä, joka estää syöpäsolun kasvua ja jakautumista.

Torisel-valmistetta käytetään seuraavien syöpätyyppien hoitoon aikuisille:

- Pitkälle edennyt munuaissyöpä.
- Aiemmin hoidettu manttelisolulymfooma, joka on imusolmukkeisiin vaikuttava syöpätyyppi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Torisel-valmistetta

Älä käytä Torisel-valmistetta

- jos olet allerginen temsirolimuusille, polysorbaatti 80:lle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet allerginen sirolimuusille (jota käytetään siirtomunuaisen hyljinnän estoon), sillä temsirolimuusista vapautuu elimistössä sirolimuusia.
- jos sinulla on manttelisolulymfooma ja maksavaivoja.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat Torisel-valmistetta:

- **Jos olet allerginen antihistamiineille tai et voi käyttää antihistamiineja** muista lääketieteellisistä syistä. Antihistamiineja käytetään estämään allergisia reaktioita Torisel-valmisteele, mukaan lukien eräät henkeä uhkaavat ja harvinaiset kuolemaan johtavat allergiset reaktiot. Keskustele vaihtoehtoista lääkärisi kanssa.

- **Jos sinulla on tai on ollut aivo- tai selkäydinkasvaimia, verenvuotohäiriöitä tai taipumusta mustelmiin, tai jos käytät veren hyytymistä ehkäiseviä lääkkeitä (kuten varfariinia tai asenokumarolia).** Torisel saattaa suurentaa aivoverenvuodon riskiä. Kerro lääkärille, jos käytät verenohennuslääkkeitä tai sinulla ilmenee verenvuotoa tai mustelmia Torisel-valmisteen käytön aikana.
- **Jos sinulla on hengenahdistusta, yskää ja/tai kuumetta.** Torisel saattaa heikentää immuunijärjestelmää. Sinulla voi olla veri-, iho-, ylähengitystie- (keuhkokuume mukaan lukien) ja/tai virtsatieinfektion riski Torisel-valmisteen käytön aikana. Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee uusia tai pahenevia oireita, tai jos käytät tai olet hiljattain käyttänyt lääkkeitä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää.
- **Jos sinulla on tai on ollut keuhkotulehdus.** Torisel saattaa aiheuttaa epäspesifistä interstitiaalista keuhkotulehdusta. Joillakin potilailla ei ollut oireita tai oireet olivat vähäisiä. Tästä syystä lääkäri saattaa suositella keuhkojen tietokonetomografiaa tai keuhkokuvausta ennen Torisel-hoidon aloittamista ja hoidon aikana. Kerro lääkärille välittömästi uusista tai pahenevista hengitystieoireista, kuten hengenahdistuksesta tai hengitysvaikeuksista.
- **Jos käytät alkoholia tai olet alkoholisti.** Torisel sisältää alkoholia ja se saattaa olla vahingollista alkoholin käyttäjille tai alkoholisteille. Kerro lääkärille, jos sinulla on alkoholiongelma tai käytät alkoholia (ks. kohta ”Torisel sisältää etanolia (alkoholia)”).
- **Jos sinulla on tai on ollut munuaisvaivoja.** Lääkäri seuraa munuaistesi toimintaa.
- **Jos sinulla on tai on ollut maksavaivoja.** Kerro lääkärille, jos sinulle ilmenee jokin seuraavista maksasairauden oireista tai merkeistä Torisel-hoidon aikana: kutina, silmien tai ihon keltaisuus, tumma virtsa ja kipu tai epämiellyttävät tuntemukset oikealla ylävatsassa. Lääkäri määrää verikokeita selvittääkseen maksasi toimintaa ja saattaa sen jälkeen päättää pienentää Torisel-annostasi.
- **Jos kolesteroliarvosi ovat tai ovat olleet korkeat.** Torisel voi suurentaa triglyseridi- ja/tai kolesteroliarvoja, ja tällöin lipidiarvoja alentava hoito (veren kolesteroliarvoja alentava lääke) saattaa olla tarpeen.
- **Jos sinulle suunnitellaan leikkausta tai sinulle on äskettäin tehty leikkaus.** Torisel saattaa lisätä haavan parantumiseen liittyvien ongelmien riskiä. Torisel-hoito yleensä keskeytetään, jos sinulle tehdään leikkaus. Lääkäri päättää, milloin Torisel-hoito voidaan aloittaa uudelleen.
- **Jos suunnittelet rokotuksen ottamista Torisel-hoidon aikana.** Rokotuksen teho saattaa olla tavallista heikompi tai tiettyjen rokotteiden ottamista tulee välttää Torisel-hoidon aikana.
- **Jos olet yli 65-vuotias.** Tiettyjen haittavaikutusten todennäköisyys voi suurentua. Näitä ovat esim. kasvojen turvotus, ripuli, keuhkokuume, ahdistuneisuus, masentuneisuus, hengenahdistus, veren valkosoluarvojen pieneneminen, lihaskipu, makuaistin muutos, ylähengitystieinfektio, neste keuhkopussissa, suun ja/tai ruoansulatuskanavan haavaumat ja tulehdus sekä nuha, huimaus ja infektiot.
- **Torisel saattaa nostaa verensokeria ja pahentaa diabetesta.** Tässä tapauksessa saatat tarvita insuliinia ja/tai suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä. Kerro lääkärille, jos sinulla on voimakasta janoa tai virtsaat tavallista useammin tai tavallista runsaampia määriä.
- **Torisel saattaa pienentää veren hyytymistä edistävien ja infektiota torjuvien verisolujen määrää.** Tämä voi suurentaa verenvuodon/mustelmien ja infektioiden riskiä (ks. kohta ”Mahdolliset haittavaikutukset”).

- **Jos sinulla on tai on ollut silmävaivoja, kuten kaihia.** Lääkäri saattaa määrätä sinut näkö tutkimukseen ennen Torisel-hoidon aloittamista tai sen aikana.
- **Jos saat Torisel-valmistetta,** sinulla saattaa olla suurentunut riski saada syöpä, kuten ihosyöpä tai imusolmukkeiden syöpä (lymfooma).
- **Jos saat Torisel-valmistetta,** sinulla saattaa olla suurentunut riski saada sydänkohtaus. Kerro lääkärille, jos sinulla on oireita, kuten kipua tai painon tunnetta rinnassa, käsivarressa, olkapäissä tai leuassa, hengenahdistusta, huonovointisuutta (pahoinvointia), ahdistuneisuutta, hikoilua tai huimausta.

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa, jos jokin asia huolestuttaa sinua.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkevalmistetta ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska näillä potilailla ei esiinny pitkälle edennyttä munuaissyöpää eikä manttelisolulymfoomaa. Lääkevalmisteen ei ole osoitettu toimivan muissa syöpätyypeissä.

Muut lääkevalmisteet ja Torisel

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut muita lääkkeitä.

Jotkin lääkkeet voivat vaikuttaa Torisel-valmisteen hajoamiseen tai aineenvaihduntaan ja siksi Torisel-valmisteen annosta saatetaan joutua muuttamaan. Ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan erityisesti, jos käytät jotakin seuraavista:

- proteaasinestäjät, joita käytetään HIV-infektion hoidossa
- infektioiden hoidossa käytettävät antibiootit (kuten rifampisiini) tai sienilääkkeet (kuten itrakonatsoli, ketokonatsoli ja vorikonatsoli)
- nefatsodoni tai selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet), joita käytetään masennuksen hoitoon
- epilepsialääkkeet, kuten karbamatsepiini, fenytoiini ja fenobarbitaali
- rifabutiini, jota käytetään infektion hoidossa HIV-potilailla ja tiettyjä muita sairauksia sairastavilla
- rohdosvalmisteet tai luontaistuotteet, jotka sisältävät lievän masennuksen hoitoon käytettävää mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*)
- ns. angiotensiinikonvertaasin estäjät eli ACE-estäjät (mm. enalapriili, ramipriili, lisinopriili) tai kalsiuminestäjä (esim. amlodipiini), joita käytetään korkean verenpaineen ja muiden sydän- ja verisuonisairauksien hoitoon
- amfifiliset lääkkeet, joita käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon (mm. amiodaroni), ja korkean kolesterolin hoitoon käytettävät statiinit
- munuaissyövän hoitoon käytettävä sunitinibi
- lääkkeet, jotka ovat P-gp:n substraatteja (kuten digoksiini, vinkristiini, kolkisiini, dabigatraani, lenalidomidi, paklitakseli).

Torisel ruuan ja juoman kanssa

Greippihedelmä ja greippimehu saattavat suurentaa Torisel-valmisteen pitoisuutta veressä, joten niitä pitää välttää.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen saamista.

Torisel-valmistetta ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla eikä sitä saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole välttämätöntä.

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee välttää raskaaksi tulemista ja käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää Torisel-hoidon aikana. Miesten, joiden kumppani voi tulla raskaaksi, tulee käyttää lääketieteellisesti hyväksyttävää ehkäisyä Torisel-hoidon aikana.

Naiset eivät saa imettää Torisel-hoidon aikana, sillä lääke saattaa vaikuttaa vauvan kasvuun ja kehitykseen.

Torisel sisältää alkoholia (etanolia). Jos olet raskaana tai imetät, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Torisel sisältää propyleeniglykolia. Jos olet raskaana, älä ota tätä lääkevalmistetta ilman lääkärin suositusta (ks. kohta ”Torisel sisältää propyleeniglykolia”). Propyleeniglykoli saattaa erityyä rintamaitoon. Jos imetät, älä ota tätä lääkevalmistetta ilman lääkärin suositusta (ks. kohta ”Torisel sisältää propyleeniglykolia”).

Ajaminen ja koneiden käyttö

Torisel ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Pahoinvointi ja oksentelu sekä nukahtamis- ja nukkumisvaikeudet ovat kuitenkin hyvin yleisiä haittavaikutuksia. Ole erityisen varovainen ajamisen ja koneiden käytön suhteen, jos tunnet olosi huonovointiseksi (sinulla on pahoinvointia ja oksentelua), tai sinulla on vaikeuksia nukahtaa tai nukkua.

Suuremmilla Torisel-annoksilla hoidettavien manttelisolulymfoomaa sairastavien potilaiden ajokyky tai koneidenkäyttökyky voi heikentyä tämän lääkkeen sisältämän alkoholimäärän vuoksi (ks. jäljempänä kohta ”Torisel sisältää etanolia (alkoholia)”).

Torisel sisältää etanolia (alkoholia)

Tämä lääkevalmiste sisältää etanolia (alkoholia), jonka määrä vastaa 18 ml olutta tai 7 ml viiniä 25 mg:n annosta kohti. Potilaat, jotka saavat suuremman aloitusannoksen (175 mg) manttelisolulymfooman hoidossa, voivat saada etanolia annoksen, joka vastaa enimmillään 122 ml olutta tai 49 ml viiniä. Se on haitallista alkoholismia sairastaville ja on otettava huomioon raskaana olevilla tai imettävillä naisilla, lapsilla ja suuren riskin ryhmissä kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

Tämän lääkevalmisteen sisältämällä alkoholimäärällä ei todennäköisesti ole vaikutusta aikuisiin tai nuoriin, eivätkä vaikutukset lapsiin todennäköisesti ole havaittavia. Vauvoilla ja pienillä lapsilla saattaa esiintyä joitain vaikutuksia, kuten uneliaisuutta. Jos olet riippuvainen alkoholista, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos parhaillaan käytät muita lääkkeitä.

Lääkkeen sisältämä alkoholimäärä saattaa heikentää ajokykyä tai muuttaa muiden lääkkeiden vaikutuksia (ks. kohdat ”Varoitukset ja varotoimet” ja ”Ajaminen ja koneiden käyttö”).

Torisel sisältää propyleeniglykolia

Torisel sisältää 503,3 mg propyleeniglykolia 25 mg:n annosta kohti, joka vastaa 201,33 mg/ml laimennetussa valmisteessa. Jos lapsesi on alle 5-vuotias, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen tämän lääkkeen antoa, erityisesti jos hänelle annetaan muita lääkkeitä, jotka sisältävät propyleeniglykolia tai alkoholia. Jos olet raskaana tai imetät tai jos sinulla on maksa- tai munuaissairaus, älä ota tätä lääkevalmistetta ilman lääkärin suositusta. Lääkärisi saattaa seurata hoitoasi erityisen tarkasti, kun käytät tätä lääkevalmistetta.

3. Miten Torisel-valmistetta annetaan

Torisel-valmisteen valmistaa ja antaa sinulle laskimoinfuusiona (laskimoon) aina lääkäri tai joku muu terveydenhuollon ammattilainen.

Sinulle annetaan antihistamiini-injektio suoraan laskimoon noin 30 minuuttia ennen Torisel-annoksen antamista, jotta ehkäistään allergisia reaktioita Torisel-valmisteelle.

Torisel-infuusiokonsentraatti laimennetaan ensin 1,8 millilitralla valmisteen mukana toimitettavaa liuotinta, jolloin seoksen temsirolimusipitoisuudeksi saadaan 10 mg/ml, minkä jälkeen se jatkolaimennetaan 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteeseen ennen antoa potilaalle (ks. pakkausselosteen lopussa olevat laimennusohjeet).

Munuaissyövän hoidossa suositusannos on 25 mg, joka annetaan infuusiona (tiputuksena) 30–60 minuutin kuluessa kerran viikossa.

Manttelisolulymfooman hoidossa suositusannos on 175 mg 30–60 minuuttia kestäväenä infuusiona (tiputuksena) kerran viikossa 3 viikon ajan, minkä jälkeen annetaan 75 mg 30–60 minuuttia kestäväenä infuusiona (tiputuksena) kerran viikossa.

Torisel-hoitoa jatketaan, kunnes hoidosta ei enää ole sinulle hyötyä tai kunnes sinulle kehittyvät haittavaikutuksia, jotka eivät ole hyväksyttävissä.

Terveydenhuollon ammattilainen valmistaa lääkkeen ja antaa sen sinulle, joten on epätodennäköistä, että saisit liian suuren annoksen tai että annos unohtuu.

Jos asia huolestuttaa sinua, kerro siitä lääkärille välittömästi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutukset voivat olla voimakkaampia käytettäessä manttelisolulymfooman alkuvaiheen hoitoon suurempia 175 mg:n annoksia viikossa.

Seuraavassa on lueteltu merkittävimmät haittavaikutukset, joita sinulla voi ilmetä Torisel-hoidon aikana. Jos sinulla ilmenee jokin näistä haittavaikutuksista, hakeudu välittömästi lääkäriin.

Allergiset reaktiot

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos sinulla on angioödeeman oireita, kuten kasvojen, kielen tai nielun turvotusta ja hengitysvaikeuksia.

Jos sinulla ilmenee jokin näistä Torisel-valmisteen annon aikana, lääkäri tai sairaanhoitaja keskeyttää infuusion.

Aivoverenvuoto

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos tunnet olosi sekavaksi, poikkeuksellisen väsyneeksi, sinulla on puhe- tai nielemisvaikeuksia ja silmien pupillit ovat erisuuruiset. Nämä oireet voivat johtua aivoverenvuodosta.

Suolen puhkeama, repeämä tai reiät

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla ilmenee äkillistä vatsakipua, korkeaa kuumetta, pahoinvointia ja oksentelua tai verta ulosteissa. Nämä oireet saattavat johtua suolen puhkeamisesta.

Munuaisten vajaatoiminta

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla ilmenee yleistynyttä turvotusta, hengenahdistusta, väsymystä. Nämä oireet saattavat johtua äkillisestä munuaisten toiminnan heikkenemisestä.

Keuhkoembolia

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla ilmenee hengenahdistusta, rintakipua, verta ysköksissä, nopea sydämensyke, pahoinvointia, pyörtyilyä, hikoilua, hengityksen vinkumista ja ihosi on nihkeä tai sinertävä. Nämä oireet saattavat johtua verihyytymästä keuhkoissa.

Kerro lääkärille välittömästi myös,

- jos sinulla on yskää, rintakipua, hengitysvaikeuksia. Lääkäri saattaa määrätä sinut keuhkokuvaan.
- jos veren valkosolujen määrä on vähentynyt. Tämä saattaa suurentaa kuumeen tai infektioiden riskiä.
- jos verihiihtaleiden (veren hyytymistä edistävien verisolujen) määrä on vähentynyt. Tämä saattaa suurentaa verenvuodon riskiä.
- jos veren kolesteroli- ja triglyseridiarvot ovat kohonneet.
- jos sinulla on voimakas janontunne tai lisääntynyt virtsaamistarve ja virtsan määrä on suurentunut. Lääkäri saattaa määrätä sinulle insuliinia ja/tai suun kautta otettavaa diabeteslääkettä.
- jos olet äskettäin ollut leikkauksessa. Lääkäri saattaa siirtää Torisel-valmisteen antoa, kunnes haava on täysin parantunut, koska tämä lääke saattaa vaikuttaa haavojen paranemiseen.

Muita Torisel-hoitoa saavilla potilailla todettavia haittavaikutuksia voivat olla:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä yli 1 potilaalla kymmenestä)

Yleinen heikotus, vilunväristykset, nesteen kertymisestä johtuva turvotus, kipu (mm. vatsa-, selkä-, rinta- ja nivelkipu), huonovointisuus (pahoinvointi ja oksentelu), ripuli, ummetus, päänsärky, kuume, suun ja/tai ruoansulatuskanavan haavaumat ja tulehdukset, yskä, keuhkokuume, nenäverenvuoto, ihottuma, kutina, kuiva iho, vähentynyt ruokahalu, hengästyneisyys, veren alhaiset kaliumarvot (mikä voi aiheuttaa lihasheikkoutta), alhainen punasolumäärä, tiettyjen veren valkosolujen alhainen määrä, johon liittyy suurentunut infektioriski, korkeat verensokeriarvot, korkeat kolesteroliarvot, korkeat triglyseridiarvot, paiseet, infektiot (mm. silmän infektio, flunssa, virusinfektiot, keuhkoputkitulehdus), munuaistoiminnan häiriöt (mm. munuaisten vajaatoiminta), verikokeissa todettavat munuaisten toiminnan muutokset, makuuainin muutos, nukahtamisvaikeudet, verihiihtaleiden vähäinen määrä, joka saattaa aiheuttaa verenvuotoa ja mustelmia.

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä)

Nuha, ikenien punoitus ja turvotus, suun kipu (mm. suun limakalvojen haavaumat), vatsan turvotus, kurkkukipu, korkea verenpaine, punertavat silmät mukaan lukien vetistävät silmät, makuuainin menetys, ihokarvojen juurituppien punoitus ja turvotus, allergiset reaktiot, ihon voimakas hilseily, tehostunut veren hyytyminen (mm. laskimoveritulppa), vähäinen kalsiumin määrä veressä, vähäinen fosfaattien määrä veressä, ylähengitystieinfektiot, keuhkotulehdus, nestettä rintaontelossa, veri-

infektio, nestehukka, kiihtyneisyys, masentuneisuus, ihon tunnottomuus tai pistely, huimaus, uneliaisuus, verenvuoto (huulista, suusta, mahasta tai suolistosta), mahan limakalvon tulehdus, nielemisvaikeudet, ihon verenvuoto (mustelmamuodostus), vähäinen pistemäinen verenvuoto, kynsisairaus, akne, hiivasieni-infektio, sieni-infektio, virtsatieinfektiot, virtsarakkotulehdus, verikokeissa todettavat maksan toiminnan muutokset, kohonneet veren muut rasva-arvot kuin triglyseridit, diabetes, lihaskipu.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä alle 1 potilaalla sadasta)

Nesteen kertyminen sydänpussiin (nesteen kertyminen sydämen ympärille, joka voi vaikuttaa sydämen pumppaustoimintaan; neste on ehkä poistettava pienen letkun avulla).

Aivoverenvuoto potilailla, joilla on aivokasvaimia tai jotka käyttävät ns. verenohennuslääkkeitä, verenvuoto silmässä.

Keuhkoembolia, suolen puhkeama, haavan paranemisen ongelmat leikkauksen jälkeen, kurkunpään tulehdus ja turvotus.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä alle 1 potilaalla tuhannesta)

Pneumocystis jirovecin (*Pneumocystis jiroveci pneumonia*) aiheuttama keuhkoinfektio.

Haittavaikutuksia, joiden esiintyvyys on tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Kasvojen, huulten, kielen ja nielun turvotus, joka saattaa aiheuttaa hengitysvaikeuksia.

Vakavat iho- ja/tai limakalvoreaktiot, joihin voi liittyä kivuliaita rakkuloita ja kuumetta (*Stevens-Johnsonin oireyhtymä*).

Selittämätön lihaskipu, -arkuus tai -heikkous, joka voisi viitata lihasvaurioon (*rabdomyolyyysi*).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Torisel-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Kun infuusiokonsentraattiin on ensin lisätty 1,8 ml valmisteen mukana toimitettavaa liuotinta, lääkettä voidaan säilyttää enintään 24 tuntia alle 25 °C:ssa valolta suojattuna.

Kun infuusiokonsentraatin ja liuottimen seos on jatkolaimennettu 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä, lääkettä voidaan säilyttää enintään 6 tuntia alle 25 °C:ssa valolta suojattuna.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Torisel sisältää

- Vaikuttava aine on temsirolimuusi.

Yksi injektiopullo infuusiokonsentraattia sisältää 30 mg temsirolimuusia.

Kun konsentraatti on ensin laimennettu 1,8 millilitralla valmisteen mukana toimitettavaa liuotinta, temsirolimuusin pitoisuus on 10 mg/ml.

- Konsentraatin muut aineet ovat vedetön etanoli, all-rac-alfa-tokoferoli (E 307), propyleeniglykoli (E 1520) ja sitruunahappo (E 330). Liuottimen sisältämät aineet ovat polysorbaatti 80 (E 433), makrogoli 400 ja vedetön etanoli (ks. kohta 2 ”Torisel sisältää etanolia (alkoholia)” ja ”Torisel sisältää propyleeniglykolia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Torisel on infuusiokonsentraatti ja liuotin, liuosta varten.

Infuusiokonsentraatti on kirkas, värittömästä vaaleankeltaiseen vaihteleva liuos. Liuotin on kirkkaasta hieman sameaan, vaaleankeltaisesta keltaiseen vaihteleva liuos. Liuoksissa ei ole käytännössä lainkaan näkyviä hiukkasia.

Yksi Torisel-pakkaus sisältää yhden lasisen injektiopullon, jossa on 1,2 ml infuusiokonsentraattia, ja yhden lasisen injektiopullon, jossa on 2,2 ml liuotinta.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

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

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 3700

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Laboratórios Pfizer,Lda.
Tel: +351 21 423 5500

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK/VVVV}>

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoa käsitteleville verkkosivuille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Seosten käsittelyn ja valmistuksen aikana Torisel tulee suojata liialliselta valolta (koskee sekä sisätilojen valaistusta että auringonvaloa).

Torisel-valmisteen kanssa kosketuksiin joutuvien pussien ja pakkausten tulee olla lasista, polyolefiinista tai polyeteenistä valmistettuja.

PVC:stä valmistettuja pusseja ja terveydenhuollon laitteita tai tarvikkeita ei saa käyttää polysorbaatti 80:aa sisältävien valmisteiden annosteluun, sillä polysorbaatti 80 liuottaa PVC:stä di-(2-etyyliheksyyli)ftalaattia (DEHP:tä).

Torisel-konsentraatti ja -liuotin tulee tarkistaa silmämääräisesti hiukkasten ja värinmuutosten varalta ennen antoa.

Älä käytä valmistetta, jos siinä on hiukkasia, tai jos liuoksen väri on muuttunut. Käytä uutta injektiopulloa.

Laimentaminen

Infuusiokonsentraatti tulee laimentaa pakkauksessa mukana olevalla liuottimella ennen kuin se annetaan 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteessä.

Huom. Manttelisolulyymfooman hoidossa kutakin yli 25 mg:n suuruista annosta varten tarvitaan useita injektiopulloja. Kukin Torisel-injektiopullo tulee laimentaa seuraavien ohjeiden mukaisesti. Eri injektiopulloista vedetään tarvittava määrä konsentraatti-liuotin-seosta samaan ruiskuun, ja lääke ruiskutetaan nopeasti 250 millilitraan 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä.

Laimennettu liuos (konsentraatti-liuotin) tulee tarkistaa silmämääräisesti hiukkasten ja värinmuutosten varalta.

Älä käytä valmistetta, jos siinä on hiukkasia, tai jos liuoksen väri on muuttunut.

Liuoksen valmistuksessa on noudatettava seuraavaa kaksivaiheista aseptista toimintatapaa sytotoksisten tai sytostaattisten lääkevalmisteiden käsittelyä koskevien paikallisten standardien mukaisesti:

VAIHE 1: INFUUSIOKONSENTRAATIN LAIMENNUS PAKKAUKSESSA MUKANA OLEVALLA LIUOTTIMELLA

- Vedä 1,8 ml valmisteen mukana toimitetusta liuottimesta ruiskuun.
- Injisoi 1,8 ml liuotinta Torisel 30 mg infuusiokonsentraattia sisältävään injektiopulloon.
- Sekoita liuotin ja konsentraatti hyvin kääntelemällä injektiopulloa ylösalaisin. Odota, kunnes ilmakuplat häviävät. Liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman sameaa, väritöntä tai vaaleankeltaista tai keltaista, eikä siinä saa olla käytännössä lainkaan näkyviä hiukkasia.

Yksi injektiopullo Torisel-infuusiokonsentraattia sisältää 30 mg temsirolimuusia. Kun 1,2 ml infuusiokonsentraattia sekoitetaan 1,8 ml:aan valmisteen mukana toimitettavaa liuotinta, seoksen kokonaistilavuudeksi saadaan 3,0 ml ja sen temsirolimuusipitoisuus on 10 mg/ml.

Infuusiokonsentraatin ja liuottimen seos säilyy stabiilina alle 25 °C:ssa enintään 24 tunnin ajan.

VAIHE 2: INFUUSIOKONSENTRAATIN JA LIUOTTIMEN SEOS JATKOLAIMENNETAAN 9 MG/ML (0,9 %) NaCl-INJEKTIONESTEeseen ANNOSTELUA VARTEN

- Vedä injektiopullosta tarvittava määrä vaiheessa 1 valmistettua infuusiokonsentraatin ja liuottimen seosta (sisältää temsirolimuusia 10 mg/ml), ts. 2,5 ml 25 mg:n temsirolimuusiannosta varten.
- Injisoi tarvittava määrä nopeasti 250 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä riittävän sekoittumisen varmistamiseksi.

Seos tulee sekoittaa kääntelemällä pussia tai pulloa ylösalaisin varoen liiallista ravistamista, sillä se voi aiheuttaa vaahtoutumista.

Pussissa tai pullossa oleva lopullinen liuos tulee tarkistaa silmämääräisesti hiukkasten ja värinmuutosten varalta ennen antoa. Torisel-valmisteen ja 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteen seos tulee suojata liialliselta valolta (koskee sekä sisätilojen valaistusta että auringonvaloa).

Manttelisolulyymfooman hoidossa kutakin yli 25 mg:n suuruista annosta varten tarvitaan useita injektiopulloja.

Annostelu

- Lopullinen laimennettu liuos tulee annostella kokonaan kuuden tunnin kuluessa siitä, kun temsirolimuusi-liuotin-seos lisättiin ensimmäisen kerran 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteeseen.
- Torisel infusoidaan 30–60 minuutin kuluessa kerran viikossa. Infuusiopumpun käyttäminen on suositeltavaa, jotta lääkevalmisteen täsmällinen annostelu voidaan varmistaa.
- Annostelussa on käytettävä asianmukaisia materiaaleja lääkevalmisteen liiallisen hukan välttämiseksi ja DEHP:n uuttumisen vähentämiseksi. Annostelussa käytettävät letkut eivät saa sisältää DEHP:iä eivätkä PVC:tä, ja niissä on oltava asianmukaiset suodattimet. Annostelussa suositellaan käytettävän in-line-polyeetterisulfonisuoatinta, jonka huokoskoko on korkeintaan 5 mikrometriä, jotta potilaan elimistöön ei missään tapauksessa joutuisi yli 5 mikrometrin suuruisia hiukkasia. Jos saatavilla olevaan antolaitteistoon ei kuulu in-line-suodatinta, letkun päähän on kiinnitettävä päätesuodatin, jotta seosta ei pääsisi suodattamattomana potilaan laskimoon. Käytettävien päätesuodattimien huokoskoko voi vaihdella 0,2 mikrometrinä enintään 5 mikrometriin. In-line-suodattimen ja päätesuodattimen samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.
- Laimennettu Torisel sisältää polysorbaatti 80:aa ja siksi annostelussa on käytettävä asianmukaisia materiaaleja. On tärkeää, että valmisteyhteenvedon kohdassa 4.2 ja 6.6 esitettyjä suosituksia noudatetaan tarkasti.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.