

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Torisel 30 mg concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon concentraat voor oplossing voor infusie bevat 30 mg temsirolimus.

Na de eerste verdunning van het concentraat met 1,8 ml van het oplosmiddel is de concentratie van temsirolimus 10 mg/ml (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen met bekend effect

Ethanol

- 1 injectieflacon concentraat bevat 474 mg watervrij ethanol, overeenkomend met 394,6 mg/ml (39,46% w/v).
- 1,8 ml van het oplosmiddel bevat 358 mg watervrij ethanol, overeenkomend met 199,1 mg/ml (19,91% w/v).

Propyleenglycol

- 1 injectieflacon concentraat bevat 604 mg propyleenglycol, overeenkomend met 503,3 mg/ml (50,33% w/v).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Het concentraat is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

Het oplosmiddel is een heldere tot licht troebele, lichtgele tot gele oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Niercelcarcinoom

Torisel is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom (RCC) die ten minste drie van de zes prognostische risicofactoren hebben (zie rubriek 5.1).

Mantelcellymfoom

Torisel is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend en/of refractair mantelcellymfoom (MCL) (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel dient te worden toegediend onder supervisie van een arts die ervaring heeft met het gebruik van antineoplastische geneesmiddelen.

Dosering

Patiënten dienen ongeveer 30 minuten voor de start van elke dosis temsirolimus 25 mg tot 50 mg intraveneus difenhydramine (of vergelijkbaar antihistaminicum) te krijgen (zie rubriek 4.4).

Behandeling met Torisel dient voortgezet te worden totdat de patiënt niet langer klinisch voordeel heeft van de behandeling of totdat onacceptabele toxiciteit optreedt.

Niercelcarcinoom

De aanbevolen dosis temsirolimus voor gemetastaseerd RCC is 25 mg eenmaal per week toegediend door middel van intraveneuze infusie gedurende een periode van 30 tot 60 minuten.

Behandeling van verdachte bijwerkingen kan tijdelijke interruptie en/of dosisreductie van de temsirolimustherapie noodzakelijk maken. Als een verdachte bijwerking niet behandelbaar is met uitstel van dosering, kan de dosering van temsirolimus in stappen van 5 mg/week verlaagd worden.

Mantelcellymfoom

Het aanbevolen temsirolimus-doseringsschema voor MCL is 175 mg, eenmaal per week toegediend per infuus gedurende een periode van 30 tot 60 minuten, gedurende 3 weken, gevolgd door wekelijkse doses van 75 mg toegediend per infuus gedurende een periode van 30 tot 60 minuten. De startdosis van 175 mg werd in verband gebracht met een significante incidentie van bijwerkingen en maakte dosisreducties/-uitstel noodzakelijk bij het merendeel van de patiënten. De bijdrage van de initiële 175 mg dosis aan de effectiviteitsuitkomsten is op dit moment niet bekend.

Behandeling van verdachte bijwerkingen kan tijdelijke onderbreking en/of dosisreductie van de temsirolimustherapie noodzakelijk maken volgens de richtlijnen in de volgende tabellen. Indien een verdachte bijwerking niet te behandelen is met dosisuitstel en/of optimale medische therapie dient de temsirolimus-dosis te worden verlaagd volgens onderstaande dosisreductietabel.

Dosisreductieniveaus

Dosisreductieniveau	Startdosis 175 mg	Voortgezette dosis^a 75 mg
-1	75 mg	50 mg
-2	50 mg	25 mg

^a In de MCL klinische studie werden maximaal twee dosisniveaureducties per patiënt toegestaan.

Temsirolimus-dosisaanpassingen gebaseerd op wekelijkse ANC en aantal bloedplaatjes

ANC	Bloedplaatjes	Temsirolimus-dosis
$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$	100% van de geplande dosis
$< 1,0 \times 10^9/l$	$< 50 \times 10^9/l$	Uitstellen ^a

^a Bij herstel van ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ (1000 cellen/mm^3) en bloedplaatjes $\geq 50 \times 10^9/l$ ($50.000 \text{ cellen/mm}^3$), dienen de doses te worden aangepast tot het eerst volgende lagere dosisniveau volgens bovenstaande tabel. Indien de patiënt niet in staat is bij het nieuwe dosisreductieniveau een ANC $> 1,0 \times 10^9/l$ en bloedplaatjes $> 50 \times 10^9/l$ te handhaven, dan dient de volgende lagere dosis pas gegeven te worden als de waarden hersteld zijn.

Afkorting: ANC = “absolute neutrophil count” = absoluut aantal neutrofielen.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen specifieke dosisaanpassing nodig bij ouderen.

Nierinsufficiëntie

Er wordt geen dosisaanpassing aangeraden bij patiënten met nierinsufficiëntie. Temsirolimus dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Temsirolimus dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Er wordt geen dosisaanpassing aangeraden bij patiënten met gemetastaseerd RCC en milde tot matige leverinsufficiëntie. Voor patiënten met RCC, ernstige leverinsufficiëntie en baseline bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/l$ is de aanbevolen dosis 10 mg intraveneus, eenmaal per week gedurende een 30 tot 60 minuten durende infusie (zie rubriek 5.2).

Er wordt geen dosisaanpassing aangeraden bij patiënten met MCL en milde leverinsufficiëntie. Temsirolimus dient niet te worden gebruikt bij patiënten met MCL en matige of ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van temsirolimus bij pediatrische patiënten voor de indicaties RCC en MCL.

Temsirolimus dient niet gebruikt te worden bij pediatrische patiënten voor de behandeling van neuroblastoom, rhabdomyosaroom of hooggradig glioom, vanwege werkzaamheidsbezwaren gebaseerd op de beschikbare gegevens (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Torisel is alleen voor intraveneus gebruik. De verdunde oplossing dient door middel van een intraveneuze infusie te worden toegediend.

De injectieflacon concentraat dient eerst verdund te worden met 1,8 ml van het bijgeleverde oplosmiddel om een temsirolimusconcentratie van 10 mg/ml te verkrijgen. De benodigde hoeveelheid temsirolimus-oplosmiddelmengsel (10 mg/ml) dient opgetrokken te worden en vervolgens snel geïnjecteerd in een 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie.

Voor instructies over verdunning en bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor temsirolimus, de metaboliëten (waaronder sirolimus), polysorbaat 80 of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gebruik van temsirolimus bij patiënten met MCL met matige of ernstige leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De incidentie en ernst van bijwerkingen zijn dosisafhankelijk. Patiënten die een startdosis van 175 mg per week krijgen voor de behandeling van MCL dienen nauwgezet gevolgd te worden om te beslissen over dosisreducties/-uitstel.

Pediatrische patiënten

Temsirolimus wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 5.1).

Ouderen

Op basis van resultaten uit een fase 3 RCC-studie kunnen bepaalde bijwerkingen als oedeem, diarree en longontsteking eerder worden verwacht bij ouderen (≥ 65 jaar).

Op basis van resultaten uit een fase 3 MCL-studie kunnen bepaalde bijwerkingen als pleurale effusie, angst, depressie, insomnia, dyspneu, leukopenie, lymfopenie, myalgie, artralgie, smaakverlies, duizeligheid, bovenste luchtweginfectie, mucositis en rinitis eerder worden verwacht bij ouderen (≥ 65 jaar).

Nierinsufficiëntie/nierfalen

Eliminatie van temsirolimus door de nieren is te verwaarlozen; studies bij patiënten met variërende gradaties van verminderde nierwerking zijn niet uitgevoerd (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Temsirolimus is niet bestudeerd bij patiënten die hemodialyse ondergaan.

Nierfalen (waaronder fatale afloop) is waargenomen bij patiënten die temsirolimus kregen voor gemetastaseerde RCC en/of met reeds bestaande nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.8).

Leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met leverinsufficiëntie.

Temsirolimus wordt voornamelijk door de lever geklaard. In een open-label, dosis-escalatie fase 1-studie met 110 patiënten met gevorderde maligniteiten en een normale of verstoorde leverfunctie waren de concentraties temsirolimus en zijn metaboliet sirolimus toegenomen bij patiënten met verhoogde aspartaataminotransferase- (ASAT) of bilirubinespiegels. Bepaling van ASAT en bilirubinespiegels wordt aanbevolen vóór de start met temsirolimus en periodiek daarna.

Een toegenomen aantal fatale voorvallen werd waargenomen bij patiënten met matige en ernstige leverinsufficiëntie. Bij de fatale voorvallen zijn degenen die te wijten zijn aan ziekteprogressie inbegrepen; een causaal verband kan echter niet worden uitgesloten.

Gebaseerd op de fase 1-studie wordt voor RCC patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie (totaal bilirubine tot 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde [ULN] met enige abnormaliteit van ASAT, of zoals gedefinieerd door Child-Pugh Klasse A of B) en baseline aantal bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/l$ geen dosisaanpassing van temsirolimus aangeraden. Voor patiënten met RCC en ernstige leverinsufficiëntie (totaal bilirubine > 3 maal ULN met enige abnormaliteit van ASAT, of zoals gedefinieerd door Child-Pugh Klasse C), is de aanbevolen dosis voor patiënten met baseline aantal bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/l$, 10 mg intraveneus, eenmaal per week gedurende een 30 tot 60 minuten durende infusie (zie rubriek 4.2).

Intracerebrale bloeding

Patiënten met tumoren in het centrale zenuwstelsel (CZS) (hoofdzakelijk CZS tumoren of metastasen) en/of die anticoagulantia therapie krijgen kunnen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van cerebrale bloedingen (waaronder fatale afloop) wanneer zij een temsirolimusbehandeling krijgen.

Trombocytopenie, neutropenie en anemie

Graad 3 en 4 trombocytopenie en/of neutropenie zijn waargenomen in de MCL klinische studie (zie rubriek 4.8). Patiënten die temsirolimus gebruiken en die trombocytopenie ontwikkelen kunnen een verhoogd risico hebben op bloedingen, waaronder epistaxis (zie rubriek 4.8). Patiënten die temsirolimus gebruiken met baseline neutropenie kunnen een risico hebben op het ontwikkelen van febriele neutropenie. Gevallen van anemie zijn gemeld bij RCC en MCL (zie rubriek 4.8). Een volledige bloedtelling wordt aanbevolen vóór de start van de behandeling met temsirolimus en regelmatig daarna.

Infecties

Het afweersysteem van patiënten kan onderdrukt zijn en daarom dienen patiënten zorgvuldig geobserveerd te worden op het optreden van infecties, waaronder opportunistische infecties. Onder patiënten die 175 mg/week kregen voor de behandeling van MCL was het aantal infecties (waaronder graad 3 en 4 infecties) aanzienlijk verhoogd vergeleken met lagere doses en vergeleken met conventionele chemotherapie. Gevallen van pneumocystis jiroveci pneumonia (PCP), sommige met fatale afloop, zijn gemeld bij patiënten die temsirolimus kregen. Een groot aantal van deze patiënten kreeg ook corticosteroiden of andere immunosuppressiva. Voor patiënten die gelijktijdig corticosteroiden of andere immunosuppressiva dienen te gebruiken, dient profylaxe van PCP te worden overwogen op basis van de huidige behandelingsrichtlijn.

Cataracten

Cataracten zijn waargenomen bij enkele patiënten die de combinatie van temsirolimus en interferon- α (IFN- α) kregen.

Overgevoeligheds-/infusiereacties

Overgevoeligheds-/infusiereacties (waaronder enkele levensbedreigende en zeldzame fatale reacties), inclusief en niet beperkt tot blozen, pijn op de borst, dyspneu, hypotensie, apneu, verlies van het bewustzijn, overgevoeligheid en anafylaxie, zijn in verband gebracht met de toediening van temsirolimus (zie rubriek 4.8). Deze reacties kunnen in een vroeg stadium tijdens de eerste infusie voorkomen, maar kunnen ook tijdens daarop volgende infusies voorkomen. Patiënten dienen in een vroeg stadium tijdens de eerste infusie gecontroleerd te worden en passende ondersteunende zorg dient beschikbaar te zijn. De temsirolimus-infusie dient bij alle patiënten met ernstige infusiereacties onderbroken te worden en een passende medische behandeling dient toegepast te worden. Er dient een 'benefit-risk assessment' te worden uitgevoerd vóór continuering van de behandeling bij patiënten met ernstige of levensbedreigende reacties.

Als een patiënt, ondanks de premedicatie, een overgevoelighedsreactie ontwikkelt gedurende de temsirolimus-infusie dient de infusie gestaakt te worden en dient de patiënt gedurende ten minste 30 tot 60 minuten (afhankelijk van de ernst van de reactie) geobserveerd te worden.

Naar inzicht van de arts kan de behandeling hervat worden na de toediening van een H₁-receptor antagonist (difenhydramine of een vergelijkbaar antihistaminicum) en een H₂-receptor antagonist (intraveneus famotidine 20 mg of intraveneus ranitidine 50 mg) ongeveer 30 minuten vóór het opnieuw starten van de temsirolimus-infusie. Het toedienen van corticosteroiden kan overwogen worden, hoewel de werkzaamheid van een corticosteroïdebehandeling in deze situatie niet is vastgesteld. De infusie kan dan worden voortgezet met een lagere snelheid (tot 60 minuten) en dient afgerond te zijn binnen zes uur nadat temsirolimus werd toegevoegd aan een 9 mg/ml (0.9%) natriumchloride-oplossing voor injectie.

Omdat wordt aangeraden om een H₁-antihistaminicum toe te dienen vóór het starten van de intraveneuze temsirolimus infusie dient temsirolimus met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor antihistaminica of bij patiënten bij wie om andere medische redenen geen antihistaminica gebruikt mogen worden.

Overgevoelighedsreacties, waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties, angio-oedeem, exfoliatieve dermatitis en overgevoelighedsvasculitis, zijn geassocieerd met de orale toediening van sirolimus.

Hyperglykemie/glucose intolerantie/diabetes mellitus

Patiënten dient geadviseerd te worden dat behandeling met temsirolimus geassocieerd kan worden met een verhoging van de glucosespiegels in het bloed bij diabetici en bij niet-diabetici. In de RCC klinische studie, een fase 3 klinische studie voor RCC, meldde 26% van de patiënten hyperglykemie als een bijwerking. In de MCL klinische studie, een fase 3 klinische studie voor MCL, meldde 11%

van de patiënten hyperglykemie als een bijwerking. Dit kan resulteren in de behoefte aan een verhoging van de dosering van, of het initiëren van therapie met insuline en/of met hypoglycemische middelen. Patiënten dient geadviseerd te worden om excessieve dorst of enige vergroting van het urinevolume of verhoging van de frequentie van het plassen te melden.

Interstitiële longaandoening

Er zijn gevallen geweest van niet-specifieke interstitiële pneumonitis, waaronder fatale meldingen die voorkwamen bij patiënten die wekelijks intraveneus temsirolimus kregen. Sommige patiënten waren asymptomatisch of hadden minimale symptomen van pneumonitis die werden ontdekt op een computertomografiescan of radiografie van de borst. Anderen hadden symptomen als dyspneu, hoesten en koorts. Bij sommige patiënten was het nodig de behandeling met temsirolimus te staken of een behandeling met corticosteroïden en/of antibiotica toe te passen, terwijl andere patiënten de behandeling voortzetten zonder additionele interventie. Het wordt aanbevolen dat patiënten op baseline een radiografisch onderzoek ondergaan door middel van een longcomputertomografiescan of radiografie van de borst vóór het initiëren van een temsirolimus-behandeling. Periodieke vervolgonderzoeken kunnen worden overwogen. Het wordt aanbevolen dat patiënten nauwkeurig gecontroleerd worden op het ontstaan van klinische ademhalingsymptomen en patiënten dient geadviseerd te worden om direct nieuwe of verergerde ademhalingsymptomen te melden. Als er klinisch significante ademhalingsymptomen ontstaan, kan de temsirolimus-behandeling worden stopgezet tot na het herstel van de aan pneumonitis gerelateerde symptomen en verbetering van radiografische beelden. Opportunistische infecties zoals *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) dienen te worden overwogen bij de differentiële diagnose. Empirische behandeling met corticosteroïden en/of antibiotica kan overwogen worden. Voor patiënten die corticosteroïden dienen te gebruiken, dient profylaxe van PCP te worden overwogen op basis van de huidige behandelingsrichtlijn.

Hyperlipidemie

Het gebruik van temsirolimus werd geassocieerd met verhogingen van triglyceriden and cholesterol in het serum. In de RCC klinische studie 1 werd hyperlipidemie bij 27% van de patiënten als een bijwerking gemeld. In de MCL klinische studie werd hyperlipidemie bij 9,3% van de patiënten als een bijwerking gemeld. Dit kan het initiëren of verhogen van de dosis van lipide-verlagende middelen vereisen. Serumcholesterol en triglyceriden dienen te worden getest voor en tijdens de behandeling met temsirolimus. De bekende associatie van temsirolimus met hyperlipidemie kan leiden tot een grotere kans op myocardinfarct.

Complicaties bij de wondheling

Het gebruik van temsirolimus is geassocieerd met abnormale wondheling; daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van temsirolimus in de peri-operatieve periode.

Maligniteiten

Onderdrukking van het immuunsysteem kan leiden tot de ontwikkeling van lymfoom en andere maligniteiten, met name van de huid. Zoals gebruikelijk bij patiënten met een verhoogd risico op huidkanker dient blootstelling aan zonlicht en ultraviolet licht (UV) te worden beperkt door het dragen van beschermende kleding en het gebruik van een zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor.

Gelijktijdig gebruik van temsirolimus met sunitinib

De combinatie van temsirolimus en sunitinib resulteerde in dosis-limiterende toxiciteit. Dosis-limiterende toxiciteiten (graad 3/4 erythemateuze maculopapulaire huiduitslag, jicht/cellulitis die ziekenhuisopname vereist) werden waargenomen bij 2 van de 3 patiënten die werden behandeld in de eerste groep van een fase 1-studie met doses van 15 mg temsirolimus intraveneus per week en 25 mg

sunitinib oraal per dag (dagen 1-28 gevolgd door 2 weken rust) (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van angiotensine-converterend enzym (ACE) remmers en/of calciumantagonisten

Voorzichtigheid dient te worden betracht wanneer temsirolimus gelijktijdig met ACE-remmers (bijv. ramipril) en/of calciumantagonisten (bijv. amlodipine) wordt gegeven. Een verhoogd risico op angioneurotisch oedeem (inclusief vertraagde reacties die twee maanden na de start van de behandeling voorkomen) is mogelijk bij patiënten die temsirolimus gelijktijdig met een ACE-remmer en/of calciumantagonist krijgen (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Middelen die het CYP3A4 metabolisme induceren

Middelen zoals carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifampicine en sint-janskruid zijn sterke induceerders van CYP3A4/5 en kunnen de blootstelling van de samenstelling van de werkzame stoffen in het geneesmiddel, temsirolimus en zijn metaboliet sirolimus, verminderen. Daarom dient bij patiënten met RCC continue toediening langer dan 5-7 dagen met middelen die een CYP3A4/5-inducerend potentieel hebben te worden vermeden. Voor patiënten met MCL wordt aanbevolen dat gelijktijdige toediening van CYP3A4/5-inducerende middelen dient te worden vermeden vanwege de hogere temsirolimus-dosis (zie rubriek 4.5).

Middelen die het CYP3A4 metabolisme remmen

Middelen zoals proteaseremmers (nelfinavir, ritonavir), antifungale middelen (bijv. itraconazol, ketoconazol, voriconazol) en nefazodon zijn sterke CYP3A4 remmers die de concentraties van de werkzame stoffen in het geneesmiddel in het bloed, temsirolimus en zijn metaboliet sirolimus, kunnen verhogen. Daarom dient gelijktijdige behandeling met middelen die een sterk CYP3A4 remmend potentieel hebben te worden vermeden. Gelijktijdige behandeling met matige CYP3A4-remmers, (bijv. aprepitant, erythromycine, fluconazol, verapamil, grapefruitsap) dient alleen met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten die 25 mg krijgen en dient te worden vermeden bij patiënten die temsirolimus-doses hoger dan 25 mg krijgen (zie rubriek 4.5). Alternatieve behandelingen die geen CYP3A4 remmend potentieel hebben dienen te worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Middelen die P-glycoproteïne beïnvloeden

Gelijktijdig gebruik van mTOR-remmers en remmers van P-glycoproteïne (P-gp) kan de bloedspiegels van mTOR-remmers verhogen. Voorzichtigheid is geboden als temsirolimus gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die P-glycoproteïne remmen. De klinische toestand van de patiënt moet nauwlettend worden gecontroleerd. Dosisaanpassingen van temsirolimus kunnen nodig zijn (zie rubriek 4.5).

Vaccinaties

Afweerderdrukende middelen kunnen een effect hebben op de respons op vaccinatie. Tijdens de behandeling met temsirolimus kan vaccinatie minder effectief zijn. Het gebruik van levende vaccins dient te worden vermeden gedurende de behandeling met temsirolimus. Voorbeelden van levende vaccins zijn: mazelen, bof, rode hond, orale polio, *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), gele koorts, waterpokken en TY21a tyfus vaccins.

Informatie over hulpstoffen

Ethanol

Na de eerste verdunning van het concentraat met 1,8 ml van het bijgeleverde oplosmiddel bevat het concentraat-oplosmiddelmengsel 35 v/v % ethanol (alcohol), d.w.z. maximaal 0,693 g per 25 mg dosis temsirolimus, equivalent aan 18 ml bier of 7 ml wijn per dosis. Patiënten bij wie de hogere dosis van

175 mg temsirolimus wordt toegediend voor de initiële behandeling van MCL kunnen maximaal 4,85 g ethanol krijgen (equivalent aan 122 ml bier of 49 ml wijn per dosis).

Een voorbeeld van blootstelling aan ethanol, gebaseerd op de maximale enkelvoudige dagelijkse dosis (zie rubriek 4.2) is als volgt:

- Toediening van de hoge dosis van 175 mg temsirolimus voor de initiële behandeling van MCL aan een volwassene van 70 kg zou resulteren in een blootstelling van 69,32 mg/kg ethanol. Dit kan een stijging van de bloedalcoholconcentratie (BAC) veroorzaken van ongeveer 11,5 mg/100 ml.

Ter vergelijking: als een volwassene een glas wijn of 500 ml bier drinkt dan is de BAC waarschijnlijk 50 mg/100 ml.

Het is onwaarschijnlijk dat de hoeveelheid ethanol in dit middel invloed heeft op volwassenen en jongeren. Kinderen merken waarschijnlijk niets van de alcohol in dit middel, maar het zou enkele effecten kunnen hebben, zoals somnolentie, bij neonaten en jonge kinderen.

Er dient zorgvuldig rekening te worden gehouden met de hoeveelheid ethanol in dit middel bij de volgende patiëntengroepen die mogelijk een hoger risico op aan ethanol gerelateerde bijwerkingen hebben:

- Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven (zie rubriek 4.6)
- Patiënten die lijden aan alcoholisme

Hiermee dient rekening te worden gehouden bij zwangere vrouwen en bij vrouwen die borstvoeding geven, bij kinderen en bij groepen met een hoog risico zoals patiënten met leveraandoeningen of epilepsie. De hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel kan de effecten van andere geneesmiddelen veranderen.

Gelijktijdig gebruik van medicijnen die bijvoorbeeld propyleenglycol of ethanol bevatten, kan leiden tot accumulatie van ethanol en bijwerkingen veroorzaken, in het bijzonder bij jonge kinderen met lage of immature metabole capaciteit.

De hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen aantasten (zie rubriek 4.7).

Propyleenglycol

Torisel bevat propyleenglycol (zie rubriek 2). Een voorbeeld van blootstelling aan propyleenglycol gebaseerd op de maximale enkelvoudige dagelijkse dosis (zie rubriek 4.2) is als volgt: toediening van de hoge dosis van 175 mg temsirolimus voor de initiële behandeling van MCL aan een volwassene van 70 kg zou leiden tot een blootstelling aan propyleenglycol van 50,33 mg/kg/dag.

Het is noodzakelijk patiënten met een verminderde nier- en/of leverfunctie, die ≥ 50 mg/kg/dag propyleenglycol krijgen, medisch te controleren, waaronder meting van de osmolaire en/of aniongap. Er zijn uiteenlopende bijwerkingen gemeld die zijn toe te schrijven aan propyleenglycol, zoals verstoorde nierfunctie (acute tubulusnecrose), acuut nierfalen en verstoorde leverfunctie.

Langdurige toediening van producten die propyleenglycol bevatten, evenals gelijktijdige toediening met andere substraten van alcoholdehydrogenase (bijv. ethanol), verhogen het risico op accumulatie van propyleenglycol en toxiciteit, vooral bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie.

Doses propyleenglycol van ≥ 1 mg/kg/dag kunnen ernstige bijwerkingen teweegbrengen bij pasgeborenen; doses van ≥ 50 mg/kg/dag kunnen bijwerkingen teweegbrengen bij kinderen jonger dan 5 jaar en dienen alleen te worden toegediend na individuele beoordeling.

Toediening van ≥ 50 mg/kg/dag propyleenglycol aan zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, dient alleen van geval tot geval te worden overwogen (zie rubriek 4.6).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Gelijktijdig gebruik van temsirolimus met sunitinib

De combinatie van temsirolimus en sunitinib resulteerde in dosis-limiterende toxiciteit. Dosis-limiterende toxiciteiten (graad 3/4 erythemateuze maculopapulaire huiduitslag, jicht/cellulitis die ziekenhuisopname vereist) werden waargenomen bij 2 van de 3 patiënten die werden behandeld in de eerste groep van een fase 1-studie met doses van 15 mg temsirolimus intraveneus per week en 25 mg sunitinib oraal per dag (dagen 1-28 gevolgd door 2 weken rust) (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik met angiotensineconverterend enzym (ACE) remmers en/of calciumantagonisten

Een verhoogde incidentie van angioneurotisch oedeem (waaronder vertraagde reacties die twee maanden na aanvang van de behandeling voorkomen) is waargenomen bij patiënten die temsirolimus of andere mTOR-remmers in combinatie met een ACE-remmer (bijv. ramipril) en/of een calciumantagonist (bijv. amlodipine) kregen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Middelen die het CYP3A4-metabolisme induceren

Gelijktijdige toediening van temsirolimus met rifampicine, een krachtige CYP3A4/5 induceerder, had na intraveneuze toediening geen significant effect op de maximale concentratie (C_{max}) en oppervlakte onder de concentratie versus tijd curve (AUC) van temsirolimus; echter, de C_{max} van sirolimus nam af met 65% en de AUC met 56%, in vergelijking tot behandeling met temsirolimus alleen. Daarom dient gelijktijdige behandeling met middelen die CYP3A4/5 kunnen induceren (bijv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifampicine en sint-janskruid) vermeden te worden (zie rubriek 4.4).

Middelen die het CYP3A4-metabolisme remmen

Gelijktijdige toediening van 5 mg temsirolimus met ketoconazol, een sterke CYP3A4-remmer, had geen significant effect op de C_{max} of de AUC van temsirolimus; echter, de sirolimus AUC nam 3,1-voudig toe en de som van de AUC (temsirolimus + sirolimus) nam 2,3-voudig toe in vergelijking tot alleen temsirolimus. Het effect op de ongebonden sirolimusconcentraties is niet bepaald, maar het wordt verwacht dat dit groter is dan het effect op de concentraties in vol-bloed als gevolg van de verzadigbare binding aan rode bloedcellen. Bij een dosis van 25 mg kan het effect meer uitgesproken zijn. Daarom verhogen middelen die een sterke remmer zijn van CYP3A4-activiteit (bijv. nelfinavir, ritonavir, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, nefazodon) sirolimus bloedconcentraties. Gelijktijdige behandeling met temsirolimus en deze middelen dient vermeden te worden (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige behandeling met matige CYP3A4-remmers dient slechts met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten die 25 mg krijgen en dient te worden vermeden bij patiënten die temsirolimusdoses hoger dan 25 mg krijgen.

Cannabidiol (P-gp-remmer)

Er zijn meldingen gedaan van verhoogde bloedspiegels van andere mTOR-remmers tijdens gelijktijdig gebruik met cannabidiol. Gelijktijdige toediening van cannabidiol en een andere oraal toegediende mTOR-remmer in een onderzoek bij gezonde vrijwilligers leidde tot een toename van de blootstelling aan de mTOR-remmer met een factor van ongeveer 2,5 voor zowel C_{max} als AUC, als gevolg van de remming van intestinale P-gp-efflux door cannabidiol. *In vitro* is aangetoond dat temsirolimus een substraat is voor P-gp. Cannabidiol en temsirolimus dienen met voorzichtigheid

gelijktijdig te worden toegediend, waarbij nauwlettend op bijwerkingen moet worden gecontroleerd en de dosis temsirolimus indien nodig moet worden aangepast (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Interactie met geneesmiddelen die door CYP2D6 of CYP3A4/5 worden gemetaboliseerd

Gelijktijdige toediening van 25 mg temsirolimus had bij 23 gezonde personen geen invloed op de concentratie van desipramine, een CYP2D6-substraat. Bij 36 patiënten met MCL, waaronder 4 trage metaboliseerders, is het effect van CYP2D6-remming na toediening van enkelvoudige doses van 175 mg en 75 mg temsirolimus onderzocht. Populatie PK analyse op basis van een beperkte steekproef liet geen klinisch significante interactie op AUC en C_{max} van het CYP2D6-substraat desipramine zien. Een klinisch significant effect wordt niet verwacht indien temsirolimus gelijktijdig wordt toegediend met middelen die gemetaboliseerd worden door CYP2D6.

Het effect van een 175 of 75 mg temsirolimus-dosis op CYP3A4/5-substraten is niet onderzocht. Echter, *in-vitro* studies in humane levermicrosomen, gevolgd door farmacokinetische modellering op basis van fysiologie, tonen aan dat de bereikte plasmaconcentraties na een dosis temsirolimus van 175 mg, hoogstwaarschijnlijk leiden tot een relevante remming van CYP3A4/5 (zie rubriek 5.2). Daarom wordt voorzichtigheid geadviseerd gedurende gelijktijdige toediening van temsirolimus bij een dosis van 175 mg met geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd via CYP3A4/5 en die een smalle therapeutische index hebben.

Interacties met geneesmiddelen die P-glycoproteïne-substraten zijn

In een *in-vitro* studie remde temsirolimus het transport van P-glycoproteïne (P-gp)-substraten met een IC_{50} -waarde van 2 μ M. *In vivo* is het effect van P-gp-remming niet onderzocht in een klinisch onderzoek naar de interactie van geneesmiddelen, maar de recente voorlopige gegevens uit een fase 1-onderzoek met een combinatie van lenalidomide (dosis van 25 mg) en temsirolimus (dosis van 20 mg) lijken de *in-vitro*-bevindingen te staven en een grotere kans op bijwerkingen te suggereren. Wanneer temsirolimus gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die P-gp-substraten zijn (bijv. digoxine, vincristine, colchicine, dabigatran, lenalidomide en paclitaxel), dient daarom zorgvuldige controle op bijwerkingen gerelateerd aan de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen gewaarborgd te worden.

Amfifiele middelen

Temsirolimus is bij de rat in verband gebracht met fosfolipidose. Fosfolipidose werd niet waargenomen bij muizen of apen die met temsirolimus werden behandeld, noch is het beschreven bij patiënten die met temsirolimus werden behandeld. Hoewel niet is aangetoond dat fosfolipidose een risico vormt voor mensen die temsirolimus toegediend krijgen, bestaat de kans dat gecombineerde behandeling van temsirolimus met andere amfifiele middelen zoals amiodaron of statines kan resulteren in een verhoogde kans op amfifiele pulmonale toxiciteit.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Omdat het risico van eventuele blootstelling tijdens de vroege zwangerschap onbekend is, dient vrouwen in de vruchtbare leeftijd geadviseerd te worden niet zwanger te worden tijdens de behandeling met Torisel.

Mannen met partners in de vruchtbare leeftijd dienen medisch geaccepteerde anticonceptie te gebruiken wanneer zij Torisel krijgen (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van temsirolimus bij zwangere vrouwen. Studies met dieren hebben reproductietoxiciteit aangetoond. In reproductiestudies bij dieren veroorzaakte temsirolimus embryo/foetotoxiciteit wat tot uiting kwam in mortaliteit en verminderd foetaal gewicht (met overeenkomstige vertraging in de ossificatie van het skelet) bij ratten en konijnen. Teratogene effecten (omphalocele) werden waargenomen bij konijnen (zie rubriek 5.3).

Het potentiële risico voor mensen is onbekend. Torisel mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij het risico voor het embryo wordt gerechtvaardigd door het verwachte voordeel voor de moeder. Bij zwangere vrouwen moet rekening worden gehouden met de hoeveelheid ethanol in dit product (zie rubriek 4.4).

Torisel bevat propyleenglycol (zie rubriek 4.4). Er is niet aangetoond dat propyleenglycol reproductietoxiciteit of ontwikkelingstoxiciteit bij dieren of mensen veroorzaakt, maar propyleenglycol kan wel de foetus bereiken. Toediening van ≥ 50 mg/kg/dag propyleenglycol aan zwangere vrouwen dient alleen van geval tot geval te worden overwogen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of temsirolimus bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. De uitscheiding van temsirolimus in melk is niet bestudeerd bij dieren. Echter, sirolimus, de belangrijkste metaboliet van temsirolimus, wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Vanwege de potentiële bijwerkingen van temsirolimus bij kinderen die borstvoeding krijgen, dient de borstvoeding gedurende de behandeling gestaakt te worden. Bij vrouwen die borstvoeding geven moet rekening worden gehouden met de hoeveelheid ethanol in dit product (zie rubriek 4.4).

Torisel bevat propyleenglycol (zie rubriek 4.4). Er is niet aangetoond dat propyleenglycol reproductietoxiciteit of ontwikkelingstoxiciteit bij dieren of mensen veroorzaakt, maar propyleenglycol gaat over in de moedermelk en kan via de mond worden opgenomen door een zuigeling die borstvoeding krijgt. Toediening van ≥ 50 mg/kg/dag propyleenglycol aan vrouwen die borstvoeding geven, dient alleen van geval tot geval te worden overwogen.

Vruchtbaarheid

Bij mannelijke ratten werden verminderde vruchtbaarheid en gedeeltelijk reversibele vermindering van het aantal spermatozoën gerapporteerd (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Op basis van de beschikbare gegevens heeft temsirolimus geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Bij patiënten die de hogere 175 mg intraveneuze dosis temsirolimus krijgen voor de behandeling van MCL kan de hoeveelheid ethanol in dit geneesmiddel de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen aantasten (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest ernstige bijwerkingen die met temsirolimus in klinische studies werden waargenomen zijn: overgevoeligheids-/infusiereacties (waaronder enkele levensbedreigende en zeldzame fatale reacties), hyperglykemie/glucose-intolerantie, infecties, interstitiële longziekte (pneumonitis), hyperlipidemie, intracraniale bloeding, nierfalen, darmperforatie, complicaties bij de wondgenezing, trombocytopenie, neutropenie (waaronder febriële neutropenie), longembolie.

Bijwerkingen (alle soorten) die bij ten minste 20% van de patiënten werden waargenomen in de RCC- en MCL-registratiestudies bestaan uit: anemie, misselijkheid, uitslag (waaronder uitslag, jeukende huiduitslag, maculopapuleuze uitslag en pustulaire uitslag), verminderde eetlust, oedeem, asthenie, vermoeidheid, trombocytopenie, diarree, koorts, epistaxis, mucositis, stomatitis, braken, hyperglykemie, hypercholesterolemie, dysgeusie, pruritus, hoest, infectie, pneumonie, dyspneu.

Bij enkele patiënten die een combinatie van temsirolimus en IFN- α kregen, zijn cataracten waargenomen.

Gebaseerd op de resultaten van de fase 3-studies kunnen oudere patiënten eerder bepaalde bijwerkingen krijgen, waaronder gezichtsoedeem, pneumonie, pleurale effusie, angst, depressie, insomnia, dyspneu, leukopenie, lymfopenie, myalgie, artralgie, ageusie, duizeligheid, ontsteking van de bovenste luchtwegen, mucositis en rinitis.

Ernstige bijwerkingen die zijn waargenomen in klinische studies van temsirolimus bij gemetastaseerd RCC, maar niet in klinische studies van temsirolimus bij MCL zijn: anafylaxie, verstoorde wondgenezing, nierfalen met fatale uitkomst en longembolie.

Ernstige bijwerkingen die zijn waargenomen in klinische studies van temsirolimus bij MCL, maar niet in klinische studies van temsirolimus bij gemetastaseerd RCC zijn: trombocytopenie en neutropenie (waaronder febriële neutropenie).

Zie rubriek 4.4 voor aanvullende informatie met betrekking tot ernstige bijwerkingen, waaronder gepaste maatregelen die genomen dienen te worden als specifieke reacties optreden.

Het optreden van bijwerkingen na een dosis van 175 mg temsirolimus per week bij MCL, bijv. graad 3 of 4 infecties of trombocytopenie, wordt in verband gebracht met een hogere incidentie dan die is waargenomen met hetzij 75 mg temsirolimus per week of conventionele chemotherapie.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die zijn gemeld bij RCC en MCL patiënten in de fase 3-studies zijn hieronder weergegeven (Tabel 1), per systeem/orgaanklasse, frequentie en mate van ernst (NCI-CTCAE). De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen uit klinische studies bij RCC (studie 3066K1-304) en bij MCL (studie 3066K1-305)

Systeem/orgaan-klasse	Frequentie	Bijwerkingen	Alle Gradaties n (%)	Graad 3 en 4 n (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Bacteriële en virale infecties (waaronder infectie, virale infectie, cellulitis, herpes zoster, orale herpes, griep, herpes simplex, oftalmische herpes zoster, herpes virusinfectie, bacteriële infectie, bronchitis*, abces, wondinfectie, postoperatieve wondinfecties)	91 (28,3)	18 (5,6)
		Pneumonie ^a (waaronder interstitiële pneumonie)	35 (10,9)	16 (5,0)
	Vaak	Sepsis* (waaronder septische shock)	5 (1,6)	5 (1,6)
		Candidiasis (waaronder orale en anale candidiasis) en schimmelinfectie/schimmelinfectie van de huid	16 (5,0)	0 (0,0)
		Urineweginfectie (waaronder cystitis,)	29 (9,0)	6 (1,9)
		Infectie van de bovenste luchtwegen	26 (8,1)	0 (0,0)
		Faryngitis	6 (1,9)	0 (0,0)
		Sinusitis	10 (3,1)	0 (0,0)
		Rhinitis	7 (2,2)	0 (0,0)
	Soms	Folliculitis	4 (1,2)	0 (0,0)
Laryngitis		1 (0,3)	0 (0,0)	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Neutropenie	46 (14,3)	30 (9,3)
		Trombocytopenie**	97 (30,2)	56 (17,4)
		Anemie	132 (41,1)	48 (15)
	Vaak	Leukopenie**	29 (9,0)	10 (3,1)
Lymfopenie		25 (7,8)	16 (5,0)	
Immuunsysteem-aandoeningen	Vaak	Overgevoelighedsreacties/geneesmiddelovergevoelighed	24 (7,5)	1 (0,3)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Hyperglykemie	63 (19,6)	31 (9,7)
		Hypercholesterolemie	60 (18,7)	1 (0,3)
		Hypertriglyceridemie	56 (17,4)	8 (2,5)
		Verminderde eetlust	107 (33,3)	9 (2,8)
		Hypokaliëmie	44 (13,7)	13 (4,0)
	Vaak	Diabetes mellitus	10 (3,1)	2 (0,6)
		Dehydratie	17 (5,3)	8 (2,5)
		Hypocalciëmie	21 (6,5)	5 (1,6)
		Hypofosfatemie	26 (8,1)	14 (4,4)
		Hyperlipidemie	4 (1,2)	0 (0,0)
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Insomnia	45 (14,0)	1 (0,3)
	Vaak	Depressie	16 (5,0)	0 (0,0)
		Angst	28 (8,7)	0 (0,0)
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Dysgeusie	55 (17,1)	0 (0,0)
		Hoofdpijn	55 (17,1)	2 (0,6)
	Vaak	Duizeligheid	30 (9,3)	1 (0,3)
		Paresthesie	21 (6,5)	1 (0,3)
		Somnolentie	8 (2,5)	1 (0,3)

Systeem/orgaan-klasse	Frequentie	Bijwerkingen	Alle Gradaties n (%)	Graad 3 en 4 n (%)	
		Ageusie	6 (1,9)	0 (0,0)	
	Soms	Intracraniale bloeding	1 (0,3)	1 (0,3)	
Oogaandoeningen	Vaak	Conjunctivitis (waaronder conjunctivitis, traanstoornissen)	16 (5,0)	1 (0,3)	
	Soms	Oogbloeding***	3 (0,9)	0 (0,0)	
Hartaandoeningen	Soms	Pericardiale effusie	3 (0,9)	1 (0,3)	
Bloedvataandoeningen	Vaak	Veneuze trombo-embolie (waaronder diep veneuze trombose, veneuze trombose)	7 (2,2)	4 (1,2)	
		Tromboflebitis	4 (1,2)	0 (0,0)	
		Hypertensie	20 (6,2)	3 (0,9)	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Dyspneu ^a	79 (24,6)	27 (8,4)	
		Epistaxis**	69 (22,5)	1 (0,3)	
		Hoest	93 (29,0)	3 (0,9)	
	Vaak	Interstitiële longziekte ^{a,****}	16 (5,0)	6 (1,9)	
		Pleurale effusie ^{a,b}	19 (5,9)	9 (2,8)	
	Soms	Longembolie ^a	2 (0,6)	1 (0,3)	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid	109 (34,0)	5 (1,6)	
		Diarree	109 (34)	16 (5,0)	
		Stomatitis	67 (20,9)	3 (0,9)	
		Braken	57 (17,8)	4 (1,2)	
		Constipatie	56 (17,4)	0 (0,0)	
		Buikpijn	56 (17,4)	10 (3,1)	
	Vaak	Maag-darmbloeding (waaronder anale, rectale, hemoroïden, lip- en mondbloeding, gingivabloeding)	16 (5,0)	4 (1,2)	
		Gastritis**	7 (2,1)	2 (0,6)	
		Dysfagia	13 (4,0)	0 (0,0)	
		Opgezette buik	14 (4,4)	1 (0,3)	
		Afteuze stomatitis	15 (4,7)	1 (0,3)	
		Pijn in de mond	9 (2,8)	1 (0,3)	
		Gingivitis	6 (1,9)	0 (0,0)	
		Soms	Darm ^a /duodenumperforatie	2 (0,6)	1 (0,3)
	Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Huiduitslag (waaronder huiduitslag, jeukende huiduitslag, maculopapulaire huiduitslag, gegeneraliseerde huiduitslag, maculaire huiduitslag, papulaire huiduitslag)	138 (43,0)	16 (5,0)
Pruritus (waaronder generaliseerde pruritus)			69 (21,5)	4 (1,2)	
Droge huid			32 (10,0)	1 (0,3)	
Vaak		Dermatitis	6 (1,9)	0 (0,0)	
		Exfoliatieve huiduitslag	5 (1,6)	0 (0,0)	
		Acne	15 (4,7)	0 (0,0)	
		Aandoening aan de nagels	26 (8,1)	0 (0,0)	
		Ecchymose***	5 (1,6)	0 (0,0)	
		Petechiae***	4 (1,2)	0 (0,0)	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Zeer vaak	Artralgie	50 (15,6)	2 (0,6)
			Pijn in de rug	53 (16,5)	8 (2,5)
	Vaak	Myalgie	19 (5,9)	0 (0,0)	

Systeem/orgaan-klasse	Frequentie	Bijwerkingen	Alle Gradaties n (%)	Graad 3 en 4 n (%)
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Nierfalen ^a	5 (1,6)	0 (0,0)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid	133 (41,4)	31 (9,7)
		Oedeem (waaronder gegeneraliseerd oedeem, gezichtsoedeem, perifere oedeem, oedeem van het scrotum, genitaal oedeem)	122 (38,0)	11 (3,4)
		Asthenie ^a	67 (20,9)	16 (5,0)
		Mucositis	66 (20,6)	7 (2,2)
		Pyrexie	91 (28,3)	5 (1,6)
		Pijn	36 (11,2)	7 (2,2)
		Koude rillingen	32 (10,0)	1 (0,3)
		Pijn op de borst	32 (10,0)	1 (0,3)
		Soms	Verstoorde wondgenezing	2 (0,6)
	Onderzoeken	Zeer vaak	Bloedcreatinine verhoogd	35 (10,9)
Vaak		Aspartaataminotransferase verhoogd	27 (8,4)	5 (1,6)
		Alanineaminotransferase verhoogd	17 (5,3)	2 (0,6)

a: Eén fataal geval

b: Eén fataal voorval van pleurale effusie trad op in de lage-dosering (175/25 mg) arm van het MCL-onderzoek.

*De meeste NCI-CTC-reacties van graad 3 en hoger zijn waargenomen in klinische studies van temsirolimus bij MCL.

** De meeste NCI-CTC-reacties van alle graden zijn waargenomen in klinische studies van temsirolimus bij MCL.

*** Alle NCI-CTC-reacties van graad 1 en 2 zijn waargenomen in klinische studies van temsirolimus bij MCL.

**** Interstitiële longziekte wordt gedefinieerd door een cluster van gerelateerde PT's ('preferred terms'): interstitiële longziekte (n = 6), pneumonitis^a (n = 7), alveolitis (n = 1), allergische alveolitis (n = 1), longfibrose (n = 1) en eosinofiele pneumonie (n = 0).

Bijwerkingen die zijn gerapporteerd tijdens postmarketingervaring zijn hieronder vermeld (Tabel 2).

Tabel 2: Bijwerkingen gerapporteerd tijdens postmarketingervaring

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zelden	Pneumocystis jiroveci pneumonia
Immuunsysteem-aandoeningen	Niet bekend	Angioneurotisch oedeem-achtige reacties
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Stevens-Johnson syndroom
Skeletspierweefsel- en bindweefselaandoeningen	Niet bekend	Rabdomyolyse

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Postmarketingervaring

Angioneurotisch oedeem-achtige reacties zijn gemeld bij enkele patiënten die gelijktijdig temsirolimus en ACE-remmers kregen.

Gevalen van PCP, sommige met fatale afloop, zijn gemeld (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

In een fase 1/2 onderzoek kregen 71 patiënten (59 patiënten van 1 tot 17 jaar en 12 patiënten van 18 tot 21 jaar) temsirolimus in doseringen van 10 mg/m² tot 150 mg/m² (zie rubriek 5.1).

De bijwerkingen die door het hoogste percentage patiënten gemeld werden, waren hematologisch (anemie, leukopenie, neutropenie en trombocytopenie), metabolisch (hypercholesterolemie, hyperlipemie, hyperglykemie, toename in serumaspartaataminotransferase (ASAT) en serumalanineaminotransferase (ALAT) plasmawaarden) en digestief (mucositis, stomatitis, misselijkheid en braken).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er is geen speciale behandeling voor een temsirolimus overdosis. Hoewel temsirolimus veilig is toegediend aan patiënten met nierkanker met herhaalde intraveneuze doses tot 220 mg/m², resulteerde twee toedieningen van 330 mg temsirolimus per week voor MCL bij één patiënt in graad 3 rectale bloeding en graad 2 diarree.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01E G01

Werkingsmechanisme

Temsirolimus is een selectieve remmer van mTOR ("mammalian Target Of Rapamycin"). Temsirolimus bindt aan een intracellulair eiwit (FKBP-12) en het eiwit-temsirolimuscomplex bindt en remt de activiteit van mTOR dat de celdeling controleert. *In vitro* kan temsirolimus bij hoge concentraties (10-20 µM) mTOR binden en remmen in de afwezigheid van FKBP-12. Bifasische dosisrespons van celgroeiremming is waargenomen. Hoge concentraties resulteerden *in vitro* in complete celgroeiremming, terwijl remming tot stand gebracht door FKBP-12/temsirolimus-complex alleen resulteerde in ongeveer 50% afname in celproliferatie. Remming van mTOR-activiteit leidt tot een G1 groeivertraging bij nanomolaire concentraties en groeistop bij micromolaire concentraties in behandelde tumorcellen als gevolg van selectieve verstoring van translatie van celcyclus-regulerende eiwitten, zoals D-type cyclines, c-myc en ornitinedecarboxylase. Als mTOR activiteit geremd wordt, wordt zijn vermogen tot fosforylering en daarmee de activiteit van eiwittranslatiefactoren (4E-BP1 en S6K, beide "downstream" van mTOR in de P13 kinase/AKT-route) die de celdeling controleren, geblokkeerd.

Behalve dat het celcyclus-eiwitten reguleert, kan mTOR de omzetting van de hypoxie-inducerende factoren HIF-1- en HIF-2-alfa reguleren. Deze transcriptiefactoren reguleren het vermogen van tumoren om zich aan te passen aan zuurstofarme micro-omgevingen en om de angiogene factor vasculair endotheliale groeifactor (VEGF) te produceren. Het anti-tumoreffect van temsirolimus kan

daarom deels ook het gevolg zijn van het vermogen van temsirolimus om HIF- en VEGF-spiegels in de tumor of de tumor-micro-omgeving te verlagen en daardoor de ontwikkeling van de bloedvaten te belemmeren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Niercelcarcinoom

De veiligheid en werkzaamheid van temsirolimus voor de behandeling van gemetastaseerd RCC zijn onderzocht in de volgende twee gerandomiseerde klinische studies:

RCC klinische studie 1

RCC klinische studie 1 was een fase 3, multicenter, 3-armige, gerandomiseerde, open-label studie bij eerder onbehandelde patiënten met gemetastaseerd RCC en met 3 of meer van 6 voorgeselecteerde prognostische risicofactoren (minder dan 1 jaar tussen het tijdstip van de RCC-diagnose tot aan randomisatie, Karnofsky performancestatus van 60 of 70, hemoglobine minder dan de laagste normale limiet, gecorrigeerd calcium hoger dan 10 mg/dl, lactaatdehydrogenase >1,5 keer de bovenste normale limiet, meer dan 1 orgaan met metastasen). Het primaire studie-eindpunt was de totale overleving (overall survival, OS). De secundaire eindpunten omvatten progressievrije overleving (progression-free survival, PFS), objectieve mate van respons (objective response rate, ORR), mate van klinisch voordeel, tijd tot het falen van de behandeling (time to treatment failure, TTF), en de "quality adjusted survival"-meting. Patiënten werden gestratificeerd op basis van voorgaande nefrectomische status binnen 3 geografische regio's en werden at random ingedeeld (1:1:1) om Interferon alfa (IFN- α) monotherapie (n=207), temsirolimus-monotherapie (wekelijks 25 mg; n=209) of de combinatie van IFN- α en temsirolimus (n=210) te krijgen.

In RCC klinische studie 1 werd temsirolimus 25 mg in verband gebracht met een statistisch significant voordeel ten opzichte van IFN- α wat betreft het primaire eindpunt van OS bij de 2^e vooraf gespecificeerde interimanalyse (n=446 gebeurtenissen, p=0,0078). De temsirolimus-arm liet een toename van 49% zien in mediane OS in vergelijking tot de IFN- α -arm. Temsirolimus werd ook in verband gebracht met statistisch significant voordeel ten opzichte van IFN- α wat betreft de secundaire eindpunten PFS, TTF en de mate van klinisch voordeel.

De combinatie van 15 mg temsirolimus en IFN- α resulteerde niet in een significante toename van totale overleving in vergelijking met IFN- α alleen bij zowel de interim-analyse (mediaan 8,4 versus 7,3 maanden, hazard ratio = 0.96, p = 0,6965) als de finale analyse (mediaan 8,4 versus 7,3 maanden, risicoratio = 0.93, p = 0,4902). Behandeling met de combinatie van temsirolimus en IFN- α resulteerde in een statistisch significante toename van de incidentie van bepaalde graad 3-4 bijwerkingen (gewichtsverlies, anemie, neutropenie, trombocytopenie en ontsteking van de slijmvliezen) in vergelijking met bijwerkingen waargenomen in de onderzoeksarmen met IFN- α monotherapie of temsirolimus-monotherapie.

Samenvatting van werkzaamheidsresultaten in de temsirolimus RCC klinische studie 1

Parameter	temsirolimus n=209	IFN-α n=207	P-waarde^a	Hazard ratio (95% BI)^b
Vooraf gespecificeerde interim-analyse				
Mediane totale overleving, Maanden (95% BI)	10,9 (8,6, 12,7)	7,3 (6,1, 8,8)	0,0078	0,73 (0,58, 0,92)
Finale analyse				
Mediane totale overleving Maanden (95% BI)	10,9 (8,6, 12,7)	7,3 (6,1, 8,8)	0,0252	0,78 (0,63, 0,97)

Mediane Progressievrije overleving door onafhankelijke beoordeling Maanden (95% BI)	5,6 (3,9, 7,2)	3,2 (2,2, 4,0)	0,0042	0,74 (0,60, 0,91)
Mediane Progressievrije overleving door beoordeling van de onderzoeker Maanden (95% BI)	3,8 (3,6, 5,2)	1,9 (1,9, 2,2)	0,0028	0,74 (0,60, 0,90)
Totale mate van respons door onafhankelijke beoordeling % (95% BI)	9,1 (5,2, 13,0)	5,3 (2,3, 8,4)	0,1361 ^c	nvt

BI = betrouwbaarheidsinterval; nvt = niet van toepassing.

- a. Gebaseerd op log-rank test gestratificeerd op voorafgaande nefrectomie en regio.
- b. Gebaseerd op Cox-proportioneel risicomodel gestratificeerd op voorafgaande nefrectomie en regio (95% BI zijn slechts beschrijvend).
- c. Gebaseerd op Cochran-Mantel-Hansel test gestratificeerd op basis van voorafgaande nefrectomie en regio.

In RCC klinische studie 1 was 31% van de met temsirolimus behandelde patiënten 65 jaar of ouder. Bij patiënten jonger dan 65 jaar was de mediane totale overleving 12 maanden (95% BI 9,9,14,2) met een risicoratio van 0,67 (0,95% BI 0,52-0,87) in vergelijking met de patiënten die behandeld werden met IFN- α . Bij patiënten van 65 jaar of ouder was de mediane overall overleving 8,6 maanden (95% BI 6,4,11,5) met een risicoratio van 1,15 (95% BI 0,78,1,68) in vergelijking tot degenen die behandeld werden met IFN- α .

RCC klinische studie 2

RCC klinische studie 2 was een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, poliklinische studie om de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van drie doseringsniveaus van temsirolimus, toegediend aan patiënten met gemetastaseerd RCC die eerder behandeld zijn, te evalueren. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was de ORR en ook de OS werd geëvalueerd. Honderdelf (111) patiënten werden gerandomiseerd in een 1:1:1 ratio om wekelijks 25 mg, 75 mg of 250 mg intraveneus temsirolimus te krijgen. In de 25 mg studie-arm (n=36) hadden alle patiënten gemetastaseerde ziekte; 4 (11%) hadden niet eerder chemo- of immunotherapie gehad; 17 (47%) hadden één eerdere behandeling gehad en 15 (42%) hadden 2 of meer eerdere behandelingen voor RCC gehad. Zevenentwintig (27, 75%) had nefrectomie ondergaan. Vierentwintig (24, 67%) hadden een 'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)'-performancestatus (PS) = 1 en 12 (33%) hadden een ECOG PS = 0.

Voor patiënten die wekelijks met 25 mg temsirolimus werden behandeld, was de mediane OS 13,8 maanden (95% BI: 9,0, 18,7 maanden); de ORR was 5,6% (95% BI: 0,7, 18,7%).

Mantelcellymfoom

De veiligheid en werkzaamheid van intraveneus temsirolimus voor de behandeling van recidiverend en/of refractair MCL zijn onderzocht in de onderstaande fase 3 klinische studie.

MCL klinische studie

De MCL klinische studie is een gecontroleerde, gerandomiseerde, open-label, multicenter poliklinische studie waarin 2 verschillende doseringsschema's van temsirolimus worden vergeleken met een door de onderzoeker te kiezen behandeling bij patiënten met recidiverend en/of refractair MCL. Patiënten met MCL (vastgesteld door histologie, immunofenotype en cycline D1 analyse) die 2 tot 7 eerdere therapieën hadden gehad, waaronder anthracyclinen en alkylerende middelen en rituximab (en mogelijk ook stamceltransplantatie) en bij wie de ziekte recidiverend en/of refractair was, mochten meedoen aan de studie. Patiënten werden at random ingedeeld in een 1:1:1 verhouding voor intraveneuze temsirolimus 175 mg (3 achtereenvolgende wekelijkse doses) gevolgd door 75 mg per week (n = 54), intraveneuze temsirolimus 175 mg (3 achtereenvolgende wekelijkse doses) gevolgd door 25 mg per week (n = 54) of de door de onderzoeker te kiezen behandeling met één enkel geneesmiddel (zoals gespecificeerd in het protocol; n = 54). De keuzebehandelingen van de onderzoeker waren: gemcitabine (intraveneus: 22 [41,5%]), fludarabine (intraveneus: 12 [22,6%] of oraal: 2 [3,8%]), chlorambucil (oraal: 3 [5,7%]), cladribine (intraveneus: 3 [5,7%]), etoposide (intraveneus: 3 [5,7%]), cyclophosphamide (oraal: 2 [3,8%]), thalidomide (oraal: 2 [3,8%]), vinblastine (intraveneus: 2 [3,8%]), alemtuzumab (intraveneus: 1 [1,9%]) en lenalidomide (oraal: 1 [1,9%]). Het primaire eindpunt van de studie was PFS, vastgesteld door middel van een onafhankelijke radiologische en cardiologische beoordeling. Secundaire effectiviteitseindpunten omvatten OS en ORR.

De resultaten van de MCL klinische studie zijn samengevat in onderstaande tabel. Temsirolimus 175/75 (temsirolimus 175 mg per week gedurende 3 weken gevolgd door 75 mg per week) leidde tot een statistisch significante verbetering van PFS vergeleken met de keuzebehandeling bij patiënten met recidiverend en/of refractair MCL (risicoratio = 0,44; p-waarde = 0,0009). De mediane PFS van de temsirolimus 175/75 mg groep (4,8 maanden) werd met 2,9 maanden verlengd vergeleken met de groep die de keuzebehandeling kreeg (1,9 maanden). OS was vergelijkbaar.

Temsirolimus werd ook geassocieerd met statistisch significante voordelen boven de keuzebehandeling wat betreft het secundaire eindpunt van ORR. De evaluaties van PFS en ORR zijn gebaseerd op geblindeerde onafhankelijke radiologische beoordeling van tumorrespons aan de hand van de "International Workshop Criteria".

Samenvatting van de werkzaamheidsresultaten in de temsirolimus MCL klinische studie

Parameter	temsirolimus 175/75 mg n=54	Keuze van de onderzoeker n=54	P-waarde	Hazard ratio (97,5% BI) ^a
Mediane progressievrije overleving^b Maanden (97,5% BI)	4,8 (3,1, 8,1)	1,9 (1,6, 2,5)	0,0009 ^c	0,44 (0,25, 0,78)
Objectieve responswaarden^b % (95% BI)	22,2 (11,1, 33,3)	1,9 (0,0, 5,4)	0,0019 ^d	nvt
Algehele overleving Maanden (95% BI)	12,8 (8,6, 22,3)	10,3 (5,8, 15,8)	0,2970 ^c	0,78 (0,49, 1,24)
Eénjaars overleving % (97,5% BI)	0,47 (0,31, 0,61)	0,46 (0,30, 0,60)		

^a Vergelijken met de keuze van de onderzoeker gebaseerd op Cox proportioneel risicomodel.

^b Ziektebepaling is gebaseerd op radiologische beoordeling door onafhankelijke radiologen en beoordeling van klinische gegevens door onafhankelijke oncologen.

^c Vergelijken met de keuze van de onderzoeker gebaseerd op log-rank test.

^d Vergelijken met de keuze van de onderzoeker alleen, gebaseerd op Fisher's exact test.

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; nvt = niet van toepassing.

De temsirolimus behandelarm 175 mg (3 opvolgende wekelijkse doses) gevolgd door 25 mg per week liet geen significante verhoging in PFS zien vergeleken met de keuze van de onderzoeker (mediaan 3,4 vs. 1,9 maanden, risicoratio = 0,65, BI = 0,39, 1,10, $p = 0,0618$).

In de MCL klinische studie was er geen verschil in werkzaamheid bij patiënten met betrekking tot leeftijd, geslacht, ras, geografische regio of baseline ziektekenmerken.

Pediatrische patiënten

In een fase 1/2 onderzoek naar de veiligheid en exploratief onderzoek naar de werkzaamheid kregen 71 patiënten (59 patiënten van 1 tot 17 jaar en 12 patiënten van 18 tot 21 jaar) temsirolimus als een 60-minuten intraveneus infuus eens per week in driewekelijkse cycli toegediend. In deel 1 kregen 14 patiënten, van 1 tot 17 jaar, met geavanceerde terugkerende/refractaire solide tumoren temsirolimus in doseringen van 10 mg/m² tot 150 mg/m². In deel 2 kregen 45 patiënten, van 1 tot 17 jaar, met terugkerend/recidiverend rhabdomyosaroom, neuroblastoom of hooftgraadsglioom temsirolimus in een wekelijkse dosering van 75 mg/m². Bijwerkingen waren over het algemeen vergelijkbaar met die bij volwassenen (zie rubriek 4.8).

Temsirolimus bleek ineffectief bij pediatrische patiënten met neuroblastoom, rhabdomyosaroom en hooftgraadsglioom (n=52). Bij patiënten met neuroblastoom was de objectieve respons 5,3% (95% CI: 0,1%, 26,0%). Na 12 weken behandeling werd geen respons waargenomen bij patiënten met rhabdomyosaroom of hooftgraadsglioom. Geen van de drie cohorten bereikte het criterium voor de overgang naar het tweede stadium van de Simon 2-stage opzet.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Torisel in alle subgroepen van pediatrische patiënten met MCL (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na een enkelvoudige intraveneuze toediening van 25 mg temsirolimus bij patiënten met kanker was de gemiddelde C_{max} in volbloed 585 ng/ml (variatiecoëfficiënt [CV] = 14%), en de gemiddelde AUC in bloed was 1627 ng•h/ml (CV = 26%). Bij patiënten die 175 mg per week kregen toegediend gedurende 3 weken gevolgd door 75 mg per week was de geschatte C_{max} in volbloed aan het eind van de infusie 2457 ng/ml tijdens week 1 en 2574 ng/ml tijdens week 3.

Distributie

Temsirolimus vertoont een poly-exponentiële daling in volbloedconcentraties en de distributie is toe te schrijven aan een voorkeursbinding aan FKBP-12 in bloedcellen. De gemiddelde ±standaarddeviatie (SD) dissociatieconstante (K_d) van de binding was 5,1 ± 3,0 ng/ml, dat duidt op de concentratie waarbij 50% van de bindingsplaatsen in de bloedcellen bezet waren. De distributie van temsirolimus is dosisafhankelijk met een gemiddelde (10^e, 90^{ste} percentiel) maximaal specifieke binding in bloedcellen van 1,4 mg (0,47 tot 2,5 mg). Na een enkelvoudige intraveneuze dosis van 25 mg temsirolimus was het gemiddelde steady-state verdelingsvolume in volbloed bij patiënten met kanker 172 liter.

Biotransformatie

Siroliimus, een even sterk werkzame metaboliet als temsirolimus, werd waargenomen als de voornaamste metaboliet bij de mens na intraveneuze behandeling. Bij *in-vitro*-onderzoek naar het metabolisme van temsirolimus werden siroliimus, seco-temsirolimus en seco-siroliimus waargenomen;

additionele metaboliseroutes waren hydroxylering, reductie en demethylering. Na een enkelvoudige intraveneuze dosis van 25 mg bij patiënten met kanker was de AUC van sirolimus 2,7 keer de AUC van temsirolimus als gevolg van de langere halfwaardetijd van sirolimus.

Eliminatie

Na een enkelvoudige intraveneuze dosis van 25 mg temsirolimus was de gemiddelde \pm SD systemische klaring uit volbloed $11,4 \pm 2,4$ l/u. De gemiddelde halfwaardetijd van temsirolimus en sirolimus was respectievelijk 17,7 uur en 73,3 uur. Na toediening van [14 C] temsirolimus vond excretie voornamelijk via de feces (78%) plaats, met een renale eliminatie van het werkzaam bestanddeel en metabolieten van 4,6% van de toegediende dosis. Sulfaat- of glucuronideconjugaten werden niet ontdekt in de menselijke fecale monsters, wat suggereert dat sulfatie en glucuronidatie geen belangrijke metabole routes zijn bij de excretie van temsirolimus. Daarom wordt niet verwacht dat deze metabole routes de eliminatie van temsirolimus beïnvloeden.

Een model voor klaring uit plasma na toediening van een dosis van 175 mg gedurende 3 weken en vervolgens 75 mg gedurende 3 weken voorspelt temsirolimus en sirolimus metaboliet dalconcentraties van respectievelijk ongeveer 1,2 ng/ml en 10,7 ng/ml.

In vitro is aangetoond dat temsirolimus en sirolimus substraten zijn voor P-gp.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Remming van CYP-isovormen

In *in-vitro*-studies met humane levermicrosomen remde temsirolimus de katalytische activiteit van CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C9 en CYP2C8 met K_i waarden van respectievelijk 3,1, 1,5, 14 en 27 μ M.

IC_{50} waarden voor remming van CYP2B6 en CYP2E1 door temsirolimus waren respectievelijk 48 en 100 μ M. Gebaseerd op een volbloed gemiddelde C_{max} concentratie van 2,6 μ M voor temsirolimus bij patiënten met MCL die een 175 mg dosis kregen is er een mogelijkheid voor interacties met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die substraten zijn van CYP3A4/5 bij patiënten zijn behandeld met de 175 mg dosis temsirolimus (zie rubriek 4.5). Farmacokinetische modellering op basis van fysiologie toonde aan dat na vier weken behandeling met temsirolimus de AUC van midazolam 3 tot 4 maal en de C_{max} ongeveer 1,5 maal verhoogd kan zijn, indien midazolam binnen een paar uur na de start van de temsirolimus-infusie genomen wordt. Het is echter niet waarschijnlijk dat vol-bloed concentraties van temsirolimus na intraveneuze toediening van temsirolimus de metabole klaring van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die substraten zijn van CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 of CYP2E1 zullen remmen.

Speciale populaties

Leverfunctiestoornis

Temsirolimus dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij de behandeling van patiënten met leverinsufficiëntie.

Temsirolimus wordt voornamelijk uitgescheiden door de lever.

De farmacokinetiek van temsirolimus en van sirolimus is onderzocht in een open-label, dosis-escalatiestudie met 110 patiënten met gevorderde maligniteiten en een normale of een verstoorde leverfunctie. Bij 7 patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Organ Dysfunction Working Group (ODWG), groep D) die de 10 mg dosis temsirolimus kregen, was de gemiddelde AUC van temsirolimus \sim 1,7-voud hoger vergeleken met 7 patiënten met milde leverinsufficiëntie (ODWG, groep B). Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie wordt een verlaging van de temsirolimus-dosis tot 10 mg aangeraden om blootstelling van temsirolimus plus sirolimus in het bloed te krijgen

(gemiddelde AUC_{sum} ongeveer 6510 ng·h/ml; n=7) die de niveaus benadert van patiënten met een normale leverfunctie na een 25 mg dosis (gemiddelde AUC_{sum} ongeveer 6580 ng·h/ml; n=6) (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

De AUC_{sum} van temsirolimus en sirolimus op dag 8 bij patiënten met milde en matige leverinsufficiëntie die 25 mg temsirolimus kregen was vergelijkbaar met de AUC_{sum} waargenomen bij patiënten zonder leverinsufficiëntie die 75 mg kregen (gemiddelde AUC_{sum} mild: ongeveer 9770 ng·h/ml, n=13; matig: ongeveer 12380 ng·h/ml, n=6; normaal: ongeveer 10580 ng·h/ml, n=4).

Geslacht, gewicht, ras, leeftijd

De farmacokinetiek van temsirolimus en van sirolimus wordt niet significant beïnvloed door geslacht. Er werden geen duidelijk relevante verschillen gezien in een vergelijking van gegevens uit de blanke populatie met ofwel de Japanse of de Afro-Amerikaanse populatie.

In een gegevensanalyse van de populatie-farmacokinetiek werd een verhoogd lichaamsgewicht (tussen 38,6 en 158,9 kg) geassocieerd met een tweevoudige range van dalconcentraties van sirolimus in volbloed.

Farmacokinetische gegevens van temsirolimus en sirolimus zijn beschikbaar van patiënten tot een leeftijd van 79 jaar. Leeftijd lijkt geen significant effect te hebben op de farmacokinetiek van temsirolimus en sirolimus.

Pediatrische patiënten

Bij pediatrie patiënten was de klaring van temsirolimus lager en de blootstelling (AUC) hoger dan bij volwassenen. Daarentegen was de blootstelling aan sirolimus evenredig verlaagd bij pediatrie patiënten zodat de totale blootstelling gemeten als de som van de AUC van temsirolimus en sirolimus (AUC_{som}) vergelijkbaar was met die bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bijwerkingen die niet in klinisch onderzoek werden waargenomen, maar wel bij dieren bij blootstelling aan spiegels vergelijkbaar met of zelfs lager dan klinische blootstelling en met mogelijke relevantie voor klinisch gebruik, waren de volgende: pancreas-vacuolering van de eilandjescellen (rat), testikel-tubulus degeneratie (muis, rat en aap), lymfoïd atrofie (muis, rat en aap), ontsteking van gemengde cellen van het colon/caecum (aap) en longfosfolipidose (rat).

Bij apen werd diarree met ontsteking van gemengde cellen van het colon en het caecum gezien en dit werd in verband gebracht met een ontstekingsreactie en kan veroorzaakt zijn door een verstoring van de normale darmflora.

Bij muizen, ratten en apen werden algemene ontstekingsreacties, gekenmerkt door fibrinogeen- en neutrofieltoename en/of veranderingen in serum-eiwit, waargenomen, hoewel in sommige gevallen deze klinisch pathologische veranderingen konden worden toegeschreven aan huid- of darmontsteking zoals hierboven beschreven. Bij sommige diersoorten werden geen specifiek klinische waarnemingen gedaan of histologische veranderingen die een ontsteking suggereerden.

Temsirolimus was niet genotoxisch in een reeks van *in vitro* (bacteriële terugmutatie bij *Salmonella typhimurium* en *Escherichia coli*, voorwaartse mutaties bij muizen lymfomacellen en chromosoomafwijkingen bij ovariumcellen van de Chinese hamster) en *in vivo* (muizen microkern) onderzoeken.

Met temsirolimus zijn geen carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd; echter, sirolimus, de voornaamste metaboliet van temsirolimus bij de mens, was carcinogeen bij muizen en ratten. In de uitgevoerde carcinogeniciteitsstudies bij muizen en/of ratten werden de volgende effecten gemeld: granulocyten leukemie, lymfomen, hepatocellulair adenoom en carcinoom en testikeladenomen.

Afname van testikelgewicht en/of histologische laesies (bijv. tubulus atrofie en tubulus reuzencellen) werden bij muizen, ratten en apen waargenomen. Bij ratten gingen deze veranderingen gepaard met een verlaging van het gewicht van bijkomende voortplantingsorganen (epididymidis, prostaat, zaadvesicels). In reproductietoxiciteitsstudies bij dieren werden bij mannelijke ratten verminderde vruchtbaarheid en verminderde hoeveelheid spermatozoën gemeld. De blootstellingen bij dieren waren lager dan die welke gezien werden bij mensen die klinisch relevante doses temsirolimus ontvingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Concentraat

Ethanol-anhydraat
All-rac- α -tocoferol (E 307)
Propyleenglycol (E 1520)
Citroenzuur (E 330)

Oplosmiddel

Polysorbaat 80 (E 433)
Macrogol 400
Watervrij ethanol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

Torisel 30 mg concentraat dient niet direct te worden toegevoegd aan waterige infuusoplossingen. Directe toevoeging van Torisel 30 mg concentraat aan waterige oplossingen leidt tot precipitatie van het geneesmiddel.

Torisel 30 mg concentraat dient altijd voorafgaand aan de toevoeging aan infuusoplossingen te worden verdund met 1,8 ml van het bijgeleverde oplosmiddel. Het concentraat-oplosmiddelmengsel mag alleen aan een 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie worden toegevoegd.

Torisel bevat na verdunning polysorbaat 80, waarvan bekend is dat het de extractiesnelheid van di-(2-ethylhexyl)ftalaat (DEHP) uit polyvinylchloride (PVC) verhoogt. Met deze incompatibiliteit dient rekening te worden gehouden tijdens de bereiding en toediening van Torisel. Het is belangrijk dat de aanbevelingen in de rubrieken 4.2 en 6.6 nauwgezet gevolgd worden.

Infuuszakken en medische hulpmiddelen van PVC mogen niet gebruikt worden voor de toediening van bereidingen die polysorbaat 80 bevatten, aangezien polysorbaat 80 DEHP uit PVC loogt.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar

Na eerste verdunning van Torisel 30 mg concentraat met 1,8 ml van het bijgeleverde oplosmiddel
24 uur bij bewaring beneden 25°C en beschermd tegen licht.

Na verdere verdunning van het concentraat-oplosmiddelmengsel met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)-oplossing voor injectie

6 uur bij bewaring beneden 25°C en beschermd tegen licht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C)

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de injectieflacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Concentraat

Heldere glazen injectieflacon (type 1) met een butylrubberen stop en een plastic flip-top dop met een aluminium zegel met 1,2 ml concentraat.

Oplosmiddel

Heldere glazen injectieflacon (type 1) met een butylrubberen stop en een plastic flip-top dop met een aluminium zegel met 2,2 ml oplosmiddel.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon met concentraat en 1 injectieflacon met oplosmiddel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Tijdens het verwerken en bereiden van mengsels dient Torisel tegen overmatig kunstlicht en zonlicht te worden beschermd.

Torisel bevat na verdunning polysorbaat 80 en daarom dienen geschikte materialen voor toediening gebruikt te worden (zie rubrieken 6.1 en 6.2).

Infuuszakken of containers die in contact komen met Torisel dienen van glas, polyolefine of polyethyleen gemaakt te zijn.

Toriselconcentraat en oplosmiddel dienen voorafgaand aan toediening visueel geïnspecteerd te worden op deeltjes en verkleuring.

Niet gebruiken indien deeltjes aanwezig zijn of verkleuring is vastgesteld. Gebruik een nieuwe injectieflacon.

Verdunning

Het concentraat voor oplossing voor infusie dient te worden verdund met het bijgeleverde oplosmiddel voordat het wordt toegevoegd aan een 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie.

Opmerking: Voor MCL zullen meerdere injectieflacons nodig zijn voor elke dosering boven 25 mg. Elke injectieflacon van Torisel dient verdund te worden volgens de onderstaande instructies. De benodigde hoeveelheid van het mengsel van concentraat en oplosmiddel uit iedere injectieflacon dienen te worden samengevoegd in één spuit voor snelle injectie in 250 ml van een 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie (zie rubriek 4.2).

Het concentraat-oplosmiddelmengsel dient visueel geïnspecteerd te worden op deeltjes en verkleuring.

Niet gebruiken indien deeltjes aanwezig zijn of verkleuring is vastgesteld.

Bij de bereiding van de oplossing dient het volgende tweestapsproces aseptisch te worden uitgevoerd volgens de lokale richtlijnen voor het omgaan met cytotoxische/cytostatische geneesmiddelen:

STAP 1: VERDUNNING VAN HET CONCENTRAAT VOOR OPLOSSING VOOR INFUSIE MET HET BIJGELEVERDE OPLOSMIDDEL

- Trek 1,8 ml van het bijgeleverde oplosmiddel op.
- Injecteer de 1,8 ml oplosmiddel in de injectieflacon met Torisel 30 mg concentraat.
- Meng het oplosmiddel met het concentraat goed door de injectieflacon om te keren. Er dient voldoende tijd gegeven te worden om de luchtbelletjes te laten verdwijnen. De oplossing dient helder tot licht troebel, kleurloos tot lichtgeel tot geel te zijn en volledig vrij van zichtbare deeltjes.

Eén injectieflacon Torisel concentraat bevat 30 mg temsirolimus: wanneer 1,2 ml concentraat met 1,8 ml van het bijgeleverde oplosmiddel wordt gemengd, wordt een totaal volume van 3,0 ml verkregen en zal de concentratie van temsirolimus 10 mg/ml zijn. Het concentraat-oplosmiddelmengsel is stabiel beneden 25°C gedurende maximaal 24 uur.

STAP 2: TOEVOEGING VAN HET MENGSEL VAN CONCENTRAAT VOOR OPLOSSING VOOR INFUSIE EN OPLOSMIDDEL AAN 9 MG/ML (0,9%) NATRIUMCHLORIDE-OPLOSSING VOOR INJECTIE

- Trek de benodigde hoeveelheid van het concentraat-oplosmiddelmengsel (dat 10 mg/ml temsirolimus bevat) uit de injectieflacon op: d.w.z. 2,5 ml voor een temsirolimusdosis van 25 mg.
- Voeg het opgetrokken volume snel toe aan 250 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie om adequate menging te garanderen.

Het mengsel dient door middel van inversie van de zak of fles gemengd te worden, waarbij overmatig schudden wordt vermeden omdat dit schuim kan veroorzaken.

De uiteindelijke, verdunde oplossing in infuuszak of -fles dient voorafgaand aan toediening visueel geïnspecteerd te worden op deeltjes en verkleuring. Het Torisel-mengsel in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)-oplossing voor injectie dient tegen overmatig kunstlicht en zonlicht te worden beschermd.

Voor MCL zullen meerdere injectieflacons nodig zijn voor elke dosering boven 25 mg.

Toediening

- Toediening van de uiteindelijke, verdunde oplossing dient binnen 6 uur voltooid te zijn nadat Torisel het eerst aan de natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)-oplossing voor injectie was toegevoegd.
- Torisel wordt eenmaal per week gedurende 30 tot 60 minuten per infusie toegediend. Toediening met behulp van een infusiepomp heeft de voorkeur om zeker te zijn van een nauwkeurige afgifte van het geneesmiddel.
- Geschikte materialen voor toediening dienen gebruikt te worden om overmatig verlies van geneesmiddel te voorkomen en om de extractiesnelheid van DEHP te verminderen. De materialen voor toediening dienen te bestaan uit niet-DEHP, niet-PVC infuuslijnen met een geschikt filter. Voor toediening wordt een in-line filter van polyethersulfon met een poriegrootte van niet meer dan 5 micron aanbevolen om de mogelijkheid dat deeltjes groter dan

5 micron worden geïnfuseerd te vermijden. Indien de beschikbare toedieningsset geen ingebouwd in-line filter heeft, dient een filter aan het einde van de set te worden toegevoegd (d.w.z. een eindfilter) voordat het mengsel de ader van de patiënt bereikt. Verschillende eindfilters kunnen worden gebruikt, variërend in filterporiegrootte van 0,2 micron tot 5 micron. Gebruik van zowel een in-line als een eindfilter wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 6.1 en 6.2).

- Torisel bevat na verdunning polysorbaat 80 en daarom dienen geschikte materialen voor toediening gebruikt te worden (zie rubrieken 6.1 en 6.2). Het is belangrijk dat de aanbevelingen in rubriek 4.2 nauwgezet gevolgd worden.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/424/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 november 2007

Datum van laatste verlenging: 13 juli 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Torisel 30 mg concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor infusie
temsirolimus

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon met 1,2 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 30 mg temsirolimus.

Na de eerste verdunning van het concentraat met 1,8 ml van het bijgeleverde oplosmiddel is de temsirolimusconcentratie 10 mg/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Het concentraat bevat ook: watervrij ethanol, *all-rac- α -tocoferol* (E 307), propyleenglycol (E 1520) en citroenzuur (E 330).

Het oplosmiddel bevat: polysorbaat 80 (E433), macrogol 400 en watervrij ethanol.

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

Eén injectieflacon met 1,2 ml concentraat.

Eén injectieflacon met 2,2 ml oplosmiddel.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik te verdunnen.

Toevoeging aan infusie.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Lees de bijsluiter voor verdunningsinstructies.

Voor intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Hanteren met voorzichtigheid zoals gepast voor cytotoxische/cytostatische geneesmiddelen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Lees de bijsluiters voor de houdbaarheid van het verdunde product.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de injectieflacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/424/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

IINJECTIEFLACON CONCENTRAAT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Torisel 30 mg steriel concentraat
temsirolimus
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik verdunnen

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1,2 ml

6. OVERIGE

Cytotoxisch

Bewaren in de koelkast

Niet invriezen.

Injectieflacon bewaren in de buitenverpakking.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

IINJECTIEFLACON OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Oplosmiddel voor Torisel
IV gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Zie bijsluiter

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2,2 ml

6. OVERIGE

Bevat: polysorbaat 80 (E 433), macrogol 400 en watervrij ethanol.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Torisel 30 mg concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor infusie temsirolimus

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel wordt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Torisel en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Torisel en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Torisel bevat de werkzame stof temsirolimus.

Temsirolimus is een selectieve remmer van het enzym mTOR (“mammalian target of rapamycin”) dat de tumorcelgroei en -deling blokkeert.

Torisel wordt gebruikt om de volgende types kanker te behandelen bij volwassenen:

- Uitgezaaide kanker van de nier (nierkanker).
- Eerder behandelde mantelcellymfoom, een type kanker die de lymfeklieren aantast.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor sirolimus (gebruikt om te voorkomen dat het lichaam getransplanteerde nieren afstoot), aangezien sirolimus vrijkomt in het lichaam bij gebruik van temsirolimus.
- U heeft mantelcellymfoom en leverproblemen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

- **als u allergisch bent voor antihistaminica of als u antihistaminica niet kunt gebruiken** vanwege andere medische redenen. Antihistaminica worden gegeven om een allergische reactie op Torisel te helpen voorkomen, waaronder enkele levensbedreigende en zeldzame fatale allergische reacties. Bespreek alternatieven met uw arts.
- **als u een tumor in uw hersenen of in het ruggenmerg, problemen met bloeding of een bloeduitstorting heeft of heeft gehad of als u antistollingsmiddelen inneemt (zoals warfarine en acenocoumarol).** Torisel kan tot een verhoogd risico op een hersenbloeding

- leiden. Vertel uw arts als u bloedverdunnende geneesmiddelen inneemt of als u een bloeding of bloeduitstorting krijgt terwijl u Torisel gebruikt.
- **als u kortademig bent, hoest en/of koorts heeft.** Torisel kan uw afweersysteem verzwakken. U kunt een hoger risico hebben op infecties van het bloed, de huid, de bovenste luchtwegen (waaronder longontsteking) en/of de urinewegen terwijl u Torisel gebruikt. Vertel uw arts als u nieuwe symptomen krijgt of als uw symptomen verergeren of als u geneesmiddelen gebruikt of onlangs heeft gebruikt die uw immuunsysteem verzwakken.
 - **als u een ontsteking van de longen heeft of heeft gehad.** Torisel kan niet-specifieke interstitiële longontsteking veroorzaken. Sommige patiënten hadden geen symptomen of hadden minimale symptomen. Daarom kan uw arts een longonderzoek aanraden middels een computertomografiescan of radiografie van uw borst vóór en tijdens de behandeling met Torisel. Vertel uw arts onmiddellijk als u nieuwe of erger wordende ademhalingsymptomen krijgt, zoals kortademigheid of moeite met ademen.
 - **als u alcohol drinkt of een alcoholprobleem heeft.** Torisel bevat alcohol en kan schadelijk zijn voor mensen die alcohol drinken of mensen met een alcoholprobleem. Vertel uw arts als u een alcoholprobleem heeft of als u alcohol drinkt (zie rubriek 'Torisel bevat ethanol (alcohol)').
 - **als u nierproblemen heeft of heeft gehad.** Uw arts zal uw nierfunctie controleren.
 - **als u leverproblemen heeft of heeft gehad.** Vertel uw arts als u een van de volgende klachten en symptomen van leverproblemen krijgt terwijl u Torisel gebruikt: jeuk, gele ogen of huid, donkere urine en pijn of ongemak rechtsboven in uw buik. Uw arts zal bloedtesten doen om uw leverfunctie te controleren en kan dan beslissen de dosis Torisel te verlagen.
 - **als u verhoogd cholesterol heeft of heeft gehad.** Torisel kan triglyceriden en/of cholesterol verhogen en dit kan behandeling met lipideverlagende middelen vereisen (geneesmiddelen die gebruikt worden om cholesterol in het bloed te verlagen).
 - **als u geopereerd moet worden of als u recentelijk een operatie heeft ondergaan.** Torisel kan het risico op problemen met wondgenezing verhogen. Over het algemeen zal de behandeling met Torisel stoppen als u geopereerd moet worden. Uw arts zal beslissen wanneer Torisel weer gestart kan worden.
 - **als u van plan bent gevaccineerd te worden tijdens de behandeling met Torisel.** Een vaccinatie kan minder effectief zijn of het gebruik van vaccinaties tijdens de behandeling met Torisel moet vermeden worden.
 - **als u ouder bent dan 65 jaar.** U heeft waarschijnlijk meer kans op het krijgen van bepaalde bijwerkingen, waaronder zwelling van het gezicht, diarree, longontsteking, angst, depressie, kortademigheid, verminderd aantal witte cellen in het bloed, spierpijn, verandering in de smaak, bovenste luchtweginfectie, vocht rond de longen, zweren en ontsteking in de mond en/of het spijsverteringskanaal, loopneus, duizeligheid en infecties.
 - **Torisel kan de hoeveelheid glucose in uw bloed verhogen en diabetes mellitus verergeren.** Dit kan resulteren in de behoefte aan insuline en/of orale middelen tegen diabetes. Vertel uw arts als u overmatig dorst heeft of als u vaker en meer moet plassen.
 - **Torisel kan een verlaging veroorzaken van de hoeveelheid bloedcellen die helpen bij de bloedstolling en het tegengaan van infecties.** Dit kan het risico op bloeding/bloeduitstorting en infectie vergroten (zie rubriek 'Mogelijke bijwerkingen').
 - **als u oogproblemen heeft of heeft gehad, zoals staar.** Uw arts kan een oogonderzoek voorschrijven vóór en tijdens de behandeling met Torisel.
 - **als u Torisel krijgt,** heeft u mogelijk een grotere kans op bepaalde typen kanker, zoals huidkanker en lymfeklierkanker (lymfoom).
 - **als u Torisel krijgt,** heeft u mogelijk een grotere kans op een hartaanval. Vertel uw arts als u symptomen ervaart zoals pijn of een drukkend gevoel op de borst, in de arm, schouders of kaak, kortademigheid, misselijkheid, angst, zweten of duizeligheid.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u zich zorgen maakt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel is niet voor kinderen en jongeren tot 18 jaar omdat uitgezaaide kanker van de nier en mantelcellymfoom voor deze patiënten niet relevant zijn en het geneesmiddel bij andere kankers niet werkte.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Torisel nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Sommige geneesmiddelen kunnen een wisselwerking aangaan met de afbraak of omzetting van Torisel en daarom kan een aanpassing van de dosis Torisel nodig zijn. In het bijzonder moet u uw arts of apotheker informeren als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- proteaseremmers, gebruikt bij de behandeling van Humaan Immunodeficiëntie Virus (HIV)
- antibiotica (waaronder rifampine) of antischimmel geneesmiddelen (waaronder itraconazol, ketoconazol en voriconazol), gebruikt om infecties te behandelen
- nefazodon of selectieve serotonine heropnameremmers, gebruikt voor de behandeling van depressie
- anti-epileptische geneesmiddelen, waaronder carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital
- rifabutine, gebruikt om infecties bij mensen met HIV en andere aandoeningen te behandelen
- kruidengeneesmiddelen of natuurlijke middelen die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, gebruikt voor de behandeling van milde neerslachtigheid
- angiotensine converterend enzym (ACE)-remmers (zoals enalapril, ramipril, lisinopril) of een calciumantagonist (zoals amlodipine), gebruikt voor de behandeling van verhoogde bloeddruk of andere cardiovasculaire aandoeningen
- amfifiele geneesmiddelen, gebruikt voor de behandeling van hartaritmieën (zoals amiodaron) of statines gebruikt, voor de behandeling van een hoog cholesterolgehalte
- sunitinib, gebruikt voor de behandeling van nierkanker
- geneesmiddelen die P-gp-substraten zijn (zoals digoxine, vincristine, colchicine, dabigatran, lenalidomide, paclitaxel)
- cannabidiol (onder andere voor de behandeling van epileptische aanvallen)

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Grapefruit en grapefruitsap kunnen de concentraties van Torisel in het bloed verhogen en moeten vermeden worden.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel krijgt.

Torisel is niet onderzocht bij zwangere vrouwen en mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij dit echt noodzakelijk is.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten zwangerschap voorkomen door tijdens de behandeling met Torisel gebruik te maken van een effectieve manier van geboorteregeling. Mannen met vruchtbare partners moeten medisch verantwoorde anticonceptie gebruiken tijdens behandeling met Torisel.

Vrouwen moeten geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Torisel, aangezien dit geneesmiddel de groei en ontwikkeling van de baby kan belemmeren.

Torisel bevat alcohol (ethanol). Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Torisel bevat propyleenglycol. Als u zwanger bent of borstvoeding geeft, gebruik dit middel dan niet, tenzij aanbevolen door uw arts (zie rubriek “Torisel bevat propyleenglycol”). Propyleenglycol kan overgaan in de moedermelk. Als u borstvoeding geeft, gebruik dit middel dan niet, tenzij aanbevolen door uw arts (zie rubriek “Torisel bevat propyleenglycol”).

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat Torisel invloed heeft op de rijvaardigheid en het gebruik van machines. Echter, zich ziek voelen (misselijkheid en braken) en moeite met in slaap vallen of doorslapen zijn zeer vaak voorkomende bijwerkingen. Als u zich ziek voelt (misselijkheid en braken) of als u moeite heeft om in slaap te vallen of door te slapen let dan extra op als u een voertuig bestuurt of machines gebruikt.

Bij patiënten die een hogere dosis Torisel krijgen voor de behandeling van mantelcellymfoom kan de hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen aantasten (zie onderstaande rubriek ‘Torisel bevat ethanol (alcohol)’).

Torisel bevat ethanol (alcohol)

Dit geneesmiddel bevat ethanol (alcohol), equivalent aan 18 ml bier of 7 ml wijn per 25 mg dosis. Patiënten die de hogere 175 mg dosis Torisel krijgen voor de initiële behandeling van mantelcellymfoom kunnen een dosis ethanol krijgen die equivalent is aan maximaal 122 ml bier of 49 ml wijn per dosis. Het is schadelijk als u lijdt aan alcoholisme en dit moet in acht worden genomen bij zwangeren of vrouwen die borstvoeding geven, kinderen en groepen met een hoog risico zoals patiënten met leveraandoeningen of epilepsie.

Het is onwaarschijnlijk dat de hoeveelheid alcohol in dit middel invloed heeft op volwassenen en jongeren. Kinderen merken waarschijnlijk niets van de alcohol in dit middel, maar baby’s en jonge kinderen zouden bijvoorbeeld slaperig kunnen worden. Bent u verslaafd aan alcohol? Vertel het aan uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

De hoeveelheid alcohol in dit middel kan invloed hebben op hoe andere middelen werken. Vertel het aan uw arts of apotheker als u ook andere middelen gebruikt.

De hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel kan uw rijvaardigheid verminderen of de effecten van andere geneesmiddelen veranderen (zie rubrieken ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’ en ‘Rijvaardigheid en het gebruik van machines’).

Torisel bevat propyleenglycol

Torisel bevat 503,3 mg propyleenglycol per 25 mg dosis, overeenkomend met 201,33 mg/ml verdund product. Als uw kind jonger is dan 5 jaar, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel toedient, in het bijzonder als uw kind ook andere middelen krijgt die propyleenglycol of alcohol bevatten. Als u zwanger bent of borstvoeding geeft, of als u een leveraandoening of nieraandoening heeft, neem dit middel dan niet in, tenzij aanbevolen door uw arts. Uw arts kan extra controles uitvoeren wanneer u dit middel inneemt.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Torisel zal altijd bereid en via een intraveneuze infusie (in uw ader) toegediend worden door een arts of een andere medisch deskundige.

Ongeveer 30 minuten voorafgaand aan uw dosis Torisel moet aan u een antihistaminicum per injectie direct in uw ader worden gegeven (om een allergische reactie op Torisel te proberen te voorkomen).

Het Torisel concentraat moet eerst worden verdund met 1,8 ml van het bijgeleverde oplosmiddel om een concentraat van 10 mg/ml te verkrijgen, voordat het wordt toegevoegd aan een 9 mg/ml (0.9%) natriumchloride-oplossing voor injectie (zie verdunningsinstructies aan het einde van deze bijsluiter).

Bij nierkanker is de aanbevolen dosering eenmaal per week 25 mg als druppelinfuus gedurende 30 tot 60 minuten.

Bij mantelcellymfoom is de aanbevolen dosering 175 mg eenmaal per week als druppelinfuus gedurende 30 tot 60 minuten gedurende 3 weken, gevolgd door een dosering van 75 mg eenmaal per week als druppelinfuus gedurende 30 tot 60 minuten.

Behandeling met Torisel moet worden voortgezet totdat u niet langer meer gebaat bent bij de behandeling of totdat onaanvaardbare bijwerkingen optreden.

Aangezien dit geneesmiddel door een medisch deskundige wordt bereid en toegediend is het onwaarschijnlijk dat u teveel toegediend krijgt of dat u een dosis mist.

Als u hierover twijfels heeft, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Bijwerkingen kunnen erger zijn bij de hogere dosering van 175 mg per week tijdens het begin van de behandeling voor mantelcellymfoom.

De belangrijkste bijwerkingen die u kunt krijgen tijdens de behandeling met Torisel zijn hieronder vermeld. Als u een van deze bijwerkingen krijgt, zoek dan onmiddellijk medisch advies.

Allergische reacties

U moet het **uw arts of verpleegkundige onmiddellijk vertellen** als u symptomen van angio-oedeem heeft, zoals een gezwollen gezicht, tong of keel, en moeite met ademen.

Als u een van deze symptomen krijgt tijdens de toediening van Torisel zal uw arts of verpleegkundige het infuus stoppen.

Hersenbloeding

U moet **onmiddellijk medisch advies zoeken** als u zich verward voelt, ongebruikelijk moe, als u moeite heeft met praten of slikken en als uw pupillen een verschillende grootte hebben. Deze symptomen kunnen veroorzaakt worden door een hersenbloeding.

Punctie, scheur of gat in de darm

U moet **onmiddellijk medisch advies zoeken** als u acute buikpijn, hoge koorts heeft, misselijk bent en moet braken of bloed in de ontlasting heeft. Deze symptomen kunnen veroorzaakt worden door een darmperforatie.

Nierfalen

U moet **onmiddellijk medisch advies zoeken** als u last heeft van algehele zwelling, kortademigheid, moeheid. Deze symptomen kunnen veroorzaakt worden door een plotselinge afname van de nierfunctie.

Longembolie

U moet **onmiddellijk medisch advies zoeken** als u kortademig bent, pijn op de borst heeft, bloed ophoest, een snelle hartslag heeft, misselijk bent, flauwvalt, zweet, een piepende ademhaling en een klamme of blauwige huid heeft. Deze symptomen kunnen veroorzaakt worden door een bloedstolsel in uw longen.

U moet het ook onmiddellijk uw arts vertellen

- als u hoest of pijn op de borst of moeite met ademen heeft. Uw arts kan een röntgenopname van de borst voorschrijven.
- als het aantal witte bloedcellen in het bloed is afgenomen. Dit kan het risico op koorts en infecties verhogen.
- als het aantal bloedplaatjes (een type cel in het bloed dat helpt bij de bloedstolling) is afgenomen. Dit kan het risico op bloeding in uw lichaam verhogen.
- als de cholesterol- en triglyceridenwaarden in uw bloed zijn verhoogd.
- als u heel erge dorst krijgt of een toename in frequentie en hoeveelheid van urineren. Uw arts kan u insuline en/of orale antidiabetische geneesmiddelen voorschrijven.
- als u recent geopereerd bent. Uw arts kan de toediening van Torisel uitstellen tot de wond geheel is genezen omdat dit geneesmiddel het genezingsproces van bestaande wonden kan belemmeren.

Andere bijwerkingen van Torisel kunnen zijn

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij meer dan 1 op de 10 patiënten optreden)

Algeheel gevoel van zwakte, koude rillingen, zwelling als gevolg van het vasthouden van vocht, pijn (waaronder buikpijn, rugpijn, borstpijn en gewrichtspijn), misselijkheid en braken, diarree, verstopping, hoofdpijn, koorts, zweertjes en ontsteking in de mond en/of het maag-darmkanaal, hoest, longontsteking, neusbloeding, huiduitslag, jeuk, droge huid, verminderde eetlust, kortademigheid, lage kaliumwaarden in het bloed (dat spierzwakte kan veroorzaken), laag aantal rode bloedcellen, verminderd aantal witte bloedcellen van een type dat geassocieerd is met een verhoogde kans op infecties, hoog bloedsuikergehalte, hoge cholesterolwaarden, hoge triglyceridewaarden, abces, infecties (waaronder ooginfectie, griep, virale infecties, bronchitis), abnormale nierfunctie (waaronder nierfalen), bloedtesten die aantonen dat de werking van de nier verandert, smaakverandering, problemen met in slaap vallen, laag aantal bloedplaatjes dat bloeding en bloeditstorting kan veroorzaken.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij tot 1 op de 10 patiënten optreden)

Loopneus, roodheid en zwelling van het tandvlees, pijn in de mond (waaronder zweertjes in de mond), opgeblazen gevoel in de maag, keelpijn, verhoogde bloeddruk, rode ogen, waaronder waterige ogen, smaakverlies, roodheid en zwelling van de haarzakjes in de huid, allergische reacties, ernstige afschilfering van de huid, verhoogde bloedstolling (waaronder trombose in de aderen), lage calciumwaarden in het bloed, lage fosfaatwaarden in het bloed, infecties van de bovenste luchtwegen, ontsteking van de longen, vocht in de borstholte, infectie in het bloed, uitdroging, onrust, depressie, gevoelloosheid en tintelingen van de huid, duizeligheid, slaperigheid, bloeding (van de lippen, mond, maag of darm), ontsteking van de maagwand, problemen met slikken, huidbloeding (bloeditstorting), kleine puntvormige bloedingen, aandoening aan de nagels, acne, gistinfectie, schimmelinfectie, urineweginfectie, cystitis, bloedtesten die aantonen dat de werking van de lever verandert, hoge waarden in het bloed van andere vetten dan triglyceriden, diabetes, spierpijn.

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen bij tot 1 op de 100 patiënten optreden)

Pericardiale effusie (vocht rond het hart waarbij drainage noodzakelijk kan zijn en wat een effect kan hebben op het rondpompen van het bloed).

Bloeding in de hersenen bij patiënten met hersentumoren of patiënten die bloedverdunders gebruiken, oogbloeding.

Longembolie, perforatie van de darm, problemen met wondgenezing na een operatie, ontsteking en zwelling van de stembanden.

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen bij tot 1 op de 1.000 patiënten optreden)

Longinfectie veroorzaakt door *Pneumocystis jiroveci* (*Pneumocystis jiroveci pneumonia*).

Bijwerkingen waarvoor de frequentie niet bekend is (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Zwelling van het gezicht, de lippen, tong en keel; mogelijk veroorzaakt dit moeite met ademen. Ernstige reacties van de huid en/of weke delen met mogelijk pijnlijke blaren en koorts (*Stevens-Johnsonsyndroom*).

Onverklaarbare spierpijn, gevoeligheid of zwakte wat zou kunnen duiden op spierafbraak (*rabdomyolyse*).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de injectieflacon en op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C)
Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de injectieflacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Na de eerste verdunning van het concentraat met 1,8 ml van het bijgeleverde oplosmiddel kan het mengsel tot 24 uur beneden 25°C bewaard worden en het moet tot verdere verdunning tegen licht beschermd worden.

Na verdere verdunning van het concentraat-oplosmiddelmengsel met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)-oplossing voor injectie kan het mengsel tot 6 uur beneden 25°C bewaard worden en het moet tegen licht beschermd worden.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is temsirolimus.

Elke injectieflacon concentraat bevat 30 mg temsirolimus.

Na de eerste verdunning van het concentraat met 1,8 ml van het bijgeleverde oplosmiddel bedraagt de concentratie temsirolimus 10 mg/ml.

- De andere stoffen in het concentraat zijn watervrij ethanol, *all-rac- α -tocopherol* (E 307), propyleenglycol (E 1520) en citroenzuur (E 330). Het oplosmiddel bevat polysorbaat 80 (E 433), macrogol 400 en watervrij ethanol (zie rubriek 2: 'Torisel bevat ethanol (alcohol)' en 'Torisel bevat propyleenglycol').

Hoe ziet Torisel eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Torisel is een concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor infusie.

Het concentraat is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing. Het oplosmiddel is een heldere tot licht troebele, lichtgele tot gele oplossing. De oplossingen zijn absoluut vrij van zichtbare deeltjes.

Elke verpakking van Torisel bevat een glazen injectieflacon met 1,2 ml concentraat en een glazen injectieflacon met 2,2 ml oplosmiddel.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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. r.o.
Tel: +420 283 004 111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 3700

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland

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

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

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

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}>.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Tijdens het verwerken en voorbereiden van mengsels dient Torisel tegen overmatig kunstlicht en zonlicht te worden beschermd.

Infuuszakken en houders die met Torisel in contact komen moeten van glas, polyolefine of polyethyleen gemaakt zijn.

Infuuszakken en medische hulpmiddelen van polyvinylchloride (PVC) dienen niet gebruikt te worden voor de toediening van bereidingen die polysorbaat 80 bevatten, aangezien polysorbaat 80 DEHP uit PVC loogt.

Torisel concentraat en oplosmiddel dienen voorafgaand aan toediening visueel geïnspecteerd te worden op deeltjes en verkleuring.

Niet gebruiken indien deeltjes aanwezig zijn of verkleuring is vastgesteld. Gebruik een nieuwe injectieflacon.

Verdunning

Het concentraat voor oplossing voor infusie dient te worden verdund met het bijgeleverde oplosmiddel voordat het wordt toegevoegd aan een 9 mg/ml (0.9%) natriumchloride-oplossing voor injectie.

Opmerking: Voor mantelcellymfoom zullen meerdere injectieflacons nodig zijn voor elke dosering boven 25 mg. Elke injectieflacon van Torisel dient verdund te worden volgens de onderstaande instructies. De benodigde hoeveelheid van het mengsel van concentraat en oplosmiddel uit iedere injectieflacon dient te worden samengevoegd in één spuit voor snelle injectie in 250 ml van 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie.

Het concentraat-oplosmiddelmengsel dient visueel geïnspecteerd te worden op deeltjes en verkleuring.

Niet gebruiken indien deeltjes aanwezig zijn of verkleuring is vastgesteld.

Bij de bereiding van de oplossing dient het volgende tweestapsproces aseptisch te worden uitgevoerd volgens de lokale richtlijnen voor het omgaan met cytotoxische/cytostatische geneesmiddelen:

STAP 1: VERDUNNING VAN HET CONCENTRAAT VOOR OPLOSSING VOOR INFUSIE MET HET BIJGELEVERDE OPLOSMIDDEL

- Trek 1,8 ml van het bijgeleverde oplosmiddel op.
- Injecteer de 1,8 ml van het oplosmiddel in de injectieflacon met Torisel 30 mg concentraat.
- Meng het oplosmiddel met het concentraat goed door de injectieflacon om te keren. Er dient voldoende tijd gegeven te worden om de luchtballen te laten verdwijnen. De oplossing dient helder tot licht troebel, kleurloos tot lichtgeel tot geel te zijn en volledig vrij van zichtbare deeltjes.

Eén injectieflacon met Torisel concentraat bevat 30 mg temsirolimus: wanneer 1,2 ml concentraat met 1,8 ml van het bijgeleverde oplosmiddel wordt gemengd, wordt een totaal volume van 3,0 ml verkregen en zal de concentratie van temsirolimus 10 mg/ml zijn. Het concentraat-oplosmiddelmengsel is stabiel beneden 25°C gedurende maximaal 24 uur.

STAP 2: TOEVOEGING VAN HET MENGSEL VAN CONCENTRAAT VOOR OPLOSSING VOOR INFUSIE EN OPLOSMIDDEL AAN 9 MG/ML (0,9%) NATRIUMCHLORIDE-OPLOSSING VOOR INJECTIE

- Trek de benodigde hoeveelheid van het concentraat-oplosmiddelmengsel (dat 10 mg/ml temsirolimus bevat) uit de injectieflacon op: d.w.z. 2,5 ml voor een temsirolimusdosis van 25 mg.
- Voeg het opgetrokken volume snel toe aan 250 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie om adequate menging te garanderen.

Het mengsel dient door middel van inversie van de zak of fles gemengd te worden, waarbij overmatig schudden wordt vermeden omdat dit schuim kan veroorzaken.

De uiteindelijke, verdunde oplossing in infuuszak of -fles dient voorafgaand aan toediening visueel geïnspecteerd te worden op deeltjes en verkleuring. Het Torisel-mengsel in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)-oplossing voor injectie dient tegen overmatig kunstlicht en zonlicht te worden beschermd.

Voor mantelcellymfoom zullen meerdere injectieflacons nodig zijn voor elke dosering boven 25 mg.

Toediening

- Toediening van de uiteindelijke, verdunde oplossing dient binnen 6 uur voltooid te zijn nadat Torisel het eerst aan de natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)-oplossing voor injectie was toegevoegd.
- Torisel wordt eenmaal per week gedurende 30 tot 60 minuten per infusie toegediend. Toediening met behulp van een infusiepomp heeft de voorkeur om zeker te zijn van een nauwkeurige afgifte van het geneesmiddel.
- Geschikte materialen voor toediening dienen gebruikt te worden om overmatig verlies van geneesmiddel te voorkomen en om de extractiesnelheid van DEHP te verminderen. De materialen voor toediening dienen te bestaan uit niet-DEHP, niet-PVC infuuslijnen met een geschikt filter. Voor toediening wordt een in-line filter van polyethersulfon met een poriegrootte van niet meer dan 5 micron aanbevolen om de mogelijkheid dat deeltjes groter dan 5 micron worden geïnfuseerd te vermijden. Indien de beschikbare toedieningsset geen ingebouwd in-line filter heeft, dient een filter aan het einde van de set te worden toegevoegd (d.w.z. een eind-filter) voordat het mengsel de ader van de patiënt bereikt. Verschillende eindfilters kunnen worden gebruikt, variërend in filterporiegrootte van 0,2 micron tot 5 micron. Gebruik van zowel een in-line als een eindfilter wordt niet aanbevolen.
- Torisel bevat na verdunning polysorbaat 80 en daarom dienen geschikte materialen voor toediening gebruikt te worden. Het is belangrijk dat de aanbevelingen in rubrieken 4.2 en 6.6 van de SmPC nauwgezet gevolgd worden.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.