

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Torisel 30 mg konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass med konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 30 mg temsirolimus.

Etter første fortynning av konsentratet med 1,8 ml oppløsningsvæske, er konsentrasjonen av temsirolimus 10 mg/ml (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Etanol

- 1 hetteglass med konsentrat inneholder 474 mg vannfri etanol. Dette tilsvarer 394,6 mg/ml (39,46 % w/v).
- 1,8 ml med oppløsningsvæske inneholder 358 mg vannfri etanol. Dette tilsvarer 199,1 mg/ml (19,91 % w/v).

Propylenglykol

- 1 hetteglass med konsentrat inneholder 604 mg propylenglykol. Dette tilsvarer 503,3 mg/ml (50,33 % w/v).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Konsentratet er en klar, fargeløs til lysegul oppløsning, fri for synlige partikler.

Oppløsningsvæsken er en klar til lett uklær, lysegul til gul oppløsning, fri for synlige partikler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Nyrecellekarsinom

Torisel er indisert for førstelinjebehandling av voksne pasienter med langt kommet nyrecellekarsinom (RCC) som har minst tre av seks prognostiske risikofaktorer (se pkt. 5.1).

Mantelcellelymfom

Torisel er indisert for behandling av voksne pasienter med residiverende og/eller refraktær mantelcellelymfom (MCL) (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dette legemidlet skal gis under veiledning av lege med erfaring med bruk av antineoplastiske midler.

Dosering

Pasienter bør gis intravenøs difenhydramin 25 mg til 50 mg (eller tilsvarende antihistamin) ca.

30 minutter før oppstart av hver dose med temsirolimus (se pkt. 4.4).

Behandling med Torisel bør fortsette til pasienten ikke lenger har klinisk effekt av behandlingen eller til det oppstår uakseptabel toksisitet.

Nyrecellekarsinom

Den anbefalte dosen av temsirolimus ved langt kommet RCC er 25 mg administrert ved intravenøs infusjon over en 30- til 60-minutters periode, én gang i uken.

Behandling av mistenkte bivirkninger kan kreve midlertidig avbrudd og/eller dosereduksjon av temsirolimusbehandlingen. Hvis en mistenkt reaksjon ikke kan håndteres med dette, kan temsirolimus reduseres med 5 mg/uke.

Mantelcellelymfom

Det anbefalte doseringsregimet av temsirolimus ved MCL er 175 mg, infundert over en 30–60-minutters periode, én gang i uken i 3 uker, etterfulgt av ukentlige doser på 75 mg, infundert over en 30–60-minutters periode. Startdosen på 175 mg var assosiert med et betydelig antall bivirkninger og nødvendiggjorde dosereduksjoner/forsinkelser hos flertallet av pasientene. Bidraget til de innledende 175 mg dosene målt i effekt er for tiden ikke kjent.

Behandling av mistenkte bivirkninger kan kreve midlertidig avbrudd i og/eller dosereduksjon av temsirolimusbehandlingen i henhold til retningslinjene i de etterfølgende tabellene. Hvis en mistenkt reaksjon ikke kan håndteres med dette og/eller optimal medisinsk behandling, bør temsirolimus-dosen reduseres i henhold til dosereduksjonstabellen under.

Dosereduksjonsnivåer

Dosereduksjonsnivå	Startdose 175 mg	Etterfølgende dose^a 75 mg
-1	75 mg	50 mg
-2	50 mg	25 mg

^a I den kliniske MCL-studien var opptil to dosereduseringsnivåer tillatt pr. pasient.

Dosejusteringer av temsirolimus basert på ukentlig ANC og antall blodplater

ANC	Blodplater	Temsirolimusdose
$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$	100 % av planlagt dose
$< 1,0 \times 10^9/l$	$< 50 \times 10^9/l$	Avvent ^a

^a Dosene bør modifiseres til det neste, lavere dosenivået i henhold til tabellen over ved gjenvinning av ANC til $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ($1000 \text{ celler}/\text{mm}^3$) og blodplater til $\geq 50 \times 10^9/l$ ($50 \text{ 000 celler}/\text{mm}^3$). Dersom pasienten ikke klarer å opprettholde ANC $> 1,0 \times 10^9/l$ og blodplater $> 50 \times 10^9/l$ ved det nye dosereduksjonsnivået, skal den neste, lavere dosen først gis når antallet er gjenopprettet.

Forkortelse: ANC = absolutt antall nøytrofile.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen spesifikk dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Temsirolimus bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Temsirolimus bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med langtkommet RCC og lett til moderat nedsatt leverfunksjon. For pasienter med RCC og alvorlig nedsatt leverfunksjon er den anbefalte dosen 10 mg intravenøst én gang i uken infundert over en periode på 30–60 minutter hos pasienter som har antall blodplater ved baseline på $\geq 100 \times 10^9/l$ (se pkt. 5.2).

Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med MCL og lett nedsatt leverfunksjon. Temsirolimus bør ikke brukes hos pasienter med MCL og moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Pediatrik populasjon

Det er ikke grunnlag for bruk av temsirolimus hos barn ved indikasjonene RCC og MCL.

Temsirolimus skal ikke brukes hos barn for behandling av nevroblastom, rabdomyosarkom eller høygradige gliomer på grunn av usikkerhet vedrørende effekt, basert på tilgjengelige data (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Torisel brukes kun intravenøst. Den fortynnede oppløsningen skal administreres ved intravenøs infusjon.

Hetteglasset med konsentrat må først fortynnes med 1,8 ml av den medfølgende oppløsningsvæsken for å oppnå en temsirolimuskonsentrasjon på 10 mg/ml. Den nødvendige mengden av utblandet temsirolimusoppløsning (10 mg/ml) må trekkes opp og deretter raskt injiseres i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

For instruksjoner om fortynning og tilberedning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, metabolittene (inkludert sirolimus), polysorbat 80 eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Bruk av temsirolimus hos pasienter med MCL og med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forekomst og alvorlighetsgrad av bivirkninger er doseavhengig. Pasienter som får en startdose på 175 mg ukentlig for behandling av MCL må følges nøye for å bestemme eventuelle dosereduksjoner/forsinkelser.

Pediatrik populasjon

Temsirolimus er ikke anbefalt til bruk hos pediatriske pasienter (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.1).

Eldre

Ut fra resultatene i en fase 3-studie av RCC, kan eldre pasienter (≥ 65 år) være mer utsatt for å få visse bivirkninger, inkludert ødem, diaré og pneumoni. Ut fra resultatene i en fase 3-studie av MCL, kan eldre pasienter (≥ 65 år) være mer utsatt for å få visse bivirkninger, inkludert pleuravæske, angst, depresjon, insomni, dyspné, leukopeni, lymfopeni, myalgi, artralgi, tap av smakssans, svimmelhet, øvre luftveisinfeksjon, mukositt og rhinitt.

Nedsatt nyrefunksjon / nyresvikt

Eliminering av temsirolimus via nyrene er ubetydelig. Ingen studier er utført hos pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2). Temsirolimus er ikke undersøkt hos pasienter som får hemodialyse.

Nyresvikt (inkludert dødelige utfall) er sett hos pasienter som får temsirolimus ved langtkommet RCC og/eller med underliggende nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.8).

Nedsatt leverfunksjon

Det bør utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Temsirolimus elimineres hovedsakelig via lever. I en åpen, fase 1 doseeskaleringsstudie med 110 pasienter med langtkomne maligniteter og enten normal eller nedsatt leverfunksjon, økte konsentrasjonene av temsirolimus og metabolitten sirolimus hos pasienter med forhøyet aspartat-aminotransferase (ASAT) eller bilirubin. Det anbefales å måle ASAT og bilirubin før behandlingsstart og regelmessig under behandling med temsirolimus. Det ble observert økt forekomst av dødsfall, inklusiv hendelser som var en følge av sykdomsprogresjon, hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon. En årsakssammenheng kan imidlertid ikke utelukkes.

På bakgrunn av fase 1-studien er ingen dosejustering av temsirolimus anbefalt for RCC-pasienter med antall blodplater på $\geq 100 \times 10^9/l$ ved baseline og lett til moderat nedsatt leverfunksjon (total bilirubin opptil 3 ganger øvre normalgrense [ULN] med eventuell unormal ASAT-verdi, eller som definert ved Child-Pugh klasse A eller B). For pasienter med RCC og alvorlig nedsatt leverfunksjon (total bilirubin > 3 ganger ULN med enhver unormal ASAT-verdi, eller som definert ved Child-Pugh klasse C), er den anbefalte dosen 10 mg intravenøst én gang i uken infundert over en periode på 30-60 minutter hos pasienter som har antall blodplater på $\geq 100 \times 10^9/l$ ved baseline (se pkt. 4.2).

Intracerebral blødning

Pasienter som har svulster i sentralnervesystemet (CNS) (primære CNS-svulster eller metastaser) og/eller får antikoagulasjonsbehandling, kan ha økt risiko for utvikling av intracerebral blødning (inkludert dødelige utfall) mens de får behandling med temsirolimus.

Trombocytopeni, nøytropeni og anemi

Grad 3 og 4 trombocytopeni og/eller nøytropeni er blitt observert i den kliniske MCL-studien (se pkt. 4.8). Pasienter som får temsirolimus og som utvikler trombocytopeni, kan ha økt risiko for blødningshendelser, inkludert neseblødning (se pkt. 4.8). Pasienter som får temsirolimus og som har nøytropeni ved baseline, kan være i risikozonen for utvikling av febril nøytropeni. Tilfeller av anemi er blitt rapportert ved RCC og MCL (se pkt. 4.8). Overvåking av blodstatus anbefales før oppstart av temsirolimusbehandling, og deretter regelmessig.

Infeksjoner

Pasienter kan være immunsupprimerte og bør observeres nøye for forekomst av infeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner. Blant pasienter som fikk 175 mg/uke for behandling av MCL, var det en betraktelig økning av infeksjoner (inkludert grad 3 og 4 infeksjoner) sammenlignet med lavere doser og sammenlignet med konvensjonell kjemoterapi. Det er rapportert tilfeller av *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PCP), noen med dødelig utfall, hos pasienter som har fått temsirolimus. Mange av disse fikk også kortikosteroider eller andre immunsuppressive midler. Profylakse av PCP bør vurderes hos pasienter hvor samtidig bruk av kortikosteroider eller andre immunsuppressive midler er nødvendig, basert på standard behandlingsregime.

Katarakt

Katarakt er sett hos enkelte pasienter som fikk temsirolimus og interferon alfa (IFN-alfa) i kombinasjon.

Overfølsomhet/infusjonsreaksjoner

Overfølsomhet/infusjonsreaksjoner (inkludert enkelte livstruende og sjeldne, dødelige reaksjoner),

deriblant rødme, brystmerter, dyspné, hypotensjon, apné, bevisstløshet, overfølsomhet og anafylaksi, har vært forbundet med bruk av temsirolimus (se pkt. 4.8). Disse reaksjonene kan forekomme svært tidlig under den første infusjonen, men kan også forekomme ved etterfølgende infusjoner. Pasienter bør overvåkes tidlig under infusjonen og passende støttebehandling bør være tilgjengelig. Infusjon av temsirolimus bør avbrytes hos alle pasienter med alvorlige infusjonsreaksjoner og passende medisinsk behandling gis. Hos pasienter med alvorlige eller livstruende reaksjoner, bør en nytte/risiko-analyse utføres før behandling med temsirolimus fortsetter.

Hvis en pasient utvikler en overfølsomhetsreaksjon ved infusjon av temsirolimus, til tross for premedisinering, skal infusjonen stoppes og pasienten observeres i minst 30 til 60 minutter (avhengig av reaksjonens alvorlighetsgrad). Legen kan velge å gjenoppta behandlingen etter administrering av en H₁-reseptorantagonist (difenhydramin eller lignende antihistaminer) og en H₂-reseptorantagonist (intravenøs famotidin 20 mg eller intravenøs ranitidin 50 mg) ca. 30 minutter før infusjon av temsirolimus startes igjen. Administrering av kortikosteroider kan vurderes, men effekten av kortikosteroidbehandling i denne sammenheng er ikke fastslått. Infusjonen kan da gjenopptas med langsommere hastighet (inntil 60 minutter) og bør fullføres innen seks timer fra det tidspunkt temsirolimus først overføres til natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Da det anbefales at et H₁-antihistamin gis til pasienter før oppstart av intravenøs infusjon av temsirolimus, bør temsirolimus brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent overfølsomhet overfor antihistaminet og hos pasienter som av andre medisinske årsaker ikke kan få antihistaminet.

Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner, angioødem, eksfoliativ dermatitt og overfølsomhetsvaskulitt har vært forbundet med oral bruk av sirolimus.

Hyperglykemi/glukoseintoleranse/diabetes mellitus

Pasienter bør informeres om at behandling med temsirolimus kan være forbundet med økt blodsukker hos pasienter med og uten diabetes. I den kliniske fase 3-studien av RCC ble hyperglykemi rapportert som en bivirkning hos 26 % av pasientene. I den kliniske fase 3-studien av MCL ble hyperglykemi rapportert som en bivirkning hos 11 % av pasientene. Dette kan medføre behov for økning av dosen av, eller oppstart med, insulin og/eller blodglukosesenkende midler. Pasienter bør rådes til å melde fra dersom de opplever kraftig tørste og økt urinvolym eller vannlatingshyppighet.

Interstitiell lungesykdom

Det har vært tilfeller av ikke-spesifikk interstitiell pneumonitt, inkludert dødelige tilfeller, hos pasienter som fikk ukentlig intravenøs temsirolimus. Enkelte pasienter var asymptomatiske eller hadde minimale symptomer med pneumonitt påvist ved computertomografi eller røntgen thorax. Andre hadde symptomer som dyspné, hoste og feber. Enkelte pasienter hadde behov for seponering av temsirolimus eller behandling med kortikosteroider og/eller antibiotika, mens andre pasienter fortsatte behandlingen uten andre tiltak. Det anbefales at pasienter gjennomgår baseline radiografisk vurdering ved computertomografi av lungene eller røntgen thorax før initiering av temsirolimusbehandling. Periodiske oppfølgingsvurderinger kan overveies. Det anbefales at pasienter overvåkes nøye for forekomst av kliniske respirasjonssymptomer, og pasienter bør oppfordres til umiddelbart å rapportere om nye eller forverrede respirasjonssymptomer. Hvis pasienten utvikler klinisk signifikante respirasjonssymptomer, kan temsirolimusbehandling avbrytes inntil symptomene er borte og det er en forbedring av de radiografiske funnene relatert til pneumonitt. Opportunistiske infeksjoner som PCP bør vurderes i differensialdiagnosen. Empirisk behandling med kortikosteroider og/eller antibiotika kan vurderes. Hos pasienter hvor bruk av kortikosteroider er nødvendig bør profylakse av PCP vurderes, basert på standard behandlingsregime.

Hyperlipidemi

Bruk av temsirolimus var forbundet med økte serumtriglyserider og kolesterol. I den kliniske RCC 1-studien ble hyperlipidemi rapportert som en bivirkning hos 27 % av pasientene. I den kliniske MCL-studien ble hyperlipidemi rapportert som en bivirkning hos 9,3 % av pasientene. Dette kan kreve

oppstart med, eller økt dose av, lipidsenkende midler. Serumkolesterol og triglyserider bør måles før og under behandling med temsirolimus. Den kjente sammenhengen mellom temsirolimus og hyperlipidemi kan disponere for hjerteinfarkt.

Sårtilhelingskomplikasjoner

Bruk av temsirolimus har vært forbundet med unormal sårtilheling, og forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av temsirolimus i perioden rundt kirurgi.

Maligniteter

En mulig utvikling av lymfom og andre maligniteter, særlig i hud, kan skyldes immunsuppresjon. Som vanlig for pasienter med økt risiko for hudkreft bør eksponering for sollys og ultrafiolett lys (UV) begrenses, ved bruk av beskyttende klær og solkrem med høy beskyttelsesfaktor.

Samtidig bruk av temsirolimus og sunitinib

Kombinasjonen av temsirolimus og sunitinib resulterte i dosebegrensende toksisitet. Dosebegrensende toksisitet (grad 3/4 erytematøst makulopapulært utslett, urinsyregikt/bindevevsbetennelse som krevde sykehusinnleggelse) ble observert hos 2 av 3 pasienter som ble behandlet i den første kohorten i en fase 1-studie med intravenøse doser av temsirolimus på 15 mg pr. uke og peroral sunitinib 25 mg pr. dag (dagene 1-28 etterfulgt av en 2-ukers pause) (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere og/eller kalsiumantagonister

Det bør utvises forsiktighet når temsirolimus gis samtidig med ACE-hemmere (f.eks. ramipril) og/eller kalsiumantagonister (f.eks. amlodipin). Det er en mulig økt risiko for angionevrotisk ødem (inkludert forsinkede reaksjoner som forekommer to måneder etter behandlingsstart) hos pasienter som får temsirolimus samtidig med en ACE-hemmer og/eller en kalsiumantagonist (se pkt. 4.5 og 4.8).

Midler som induserer CYP3A-metabolisme

Midler som karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin og johannesurt er sterke induktorer av CYP3A4/5 og kan redusere samlet eksponering for virkestoffer, temsirolimus og metabolitten sirolimus. Sammenhengende bruk i mer enn 5-7 dager av midler som kan ha CYP3A4/5-induserende potensial bør derfor unngås hos pasienter med RCC. Det anbefales at samtidig bruk av CYP3A4/5-induktorer bør unngås hos pasienter med MCL på grunn av den høyere dosen av temsirolimus (se pkt. 4.5).

Midler som hemmer CYP3A-metabolisme

Midler som proteasehemmere (nelfinavir, ritonavir), antimykotika (f.eks. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), og nefazodon er sterke CYP3A4-hemmere og kan øke blodkonsentrasjonen av virkestoffet temsirolimus og metabolitten sirolimus. Samtidig behandling med midler som kan ha kraftig CYP3A4-hemmende potensial bør derfor unngås. Samtidig behandling med moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. aprepitant, erytromycin, flukonazol, verapamil, grapefruktjuice) bør administreres med forsiktighet hos pasienter som får 25 mg og bør unngås hos pasienter som får doser av temsirolimus som er høyere enn 25 mg (se pkt. 4.5). Alternativ behandling med midler som ikke har CYP3A4-hemmende potensial bør vurderes.

Vaksinering

Immunsuppressiva kan påvirke responsen på vaksinering. Ved behandling med temsirolimus kan vaksinering være mindre effektivt. Bruk av levende vaksiner bør unngås under behandling med temsirolimus. Eksempler på levende vaksiner er vaksiner mot meslinger/, kusma og røde hunder, polio (oral), Bacillus Calmette-Guérin (BCG), gulfeber, vannkopper og tyfoidfeber (TY21a).

Informasjon om hjelpestoffer

Etanol

Etter første fortynning av konsentratet med 1,8 ml av den medfølgende oppløsningsvæsken inneholder konsentrat-væskeblandingen 35 volum % etanol (alkohol), dvs. opp til 0,693 g per 25 mg dose temsirolimus, tilsvarende 18 ml øl eller 7 ml vin per dose. Pasienter som får den høyeste dosen med 175 mg temsirolimus for den innledende behandlingen av MCL, kan få opp til 4,85 g etanol (tilsvarende 122 ml øl eller 49 ml vin per dose).

Et eksempel på etanoleksponering basert på maksimal daglig dose (se pkt. 4.2) er som følger:

- Administrering av den høyeste dosen med 175 mg temsirolimus for den innledende behandlingen av MCL til en voksen som veier 70 kg vil medføre en eksponering av etanol på 69,32 mg/kg. Dette kan medføre en stigning av alkoholkonsentrasjonen i blodet (BAC) på omtrent 11,5 mg/100 ml.

Til sammenligning, en voksen som drikker ett glass vin eller 500 ml øl vil sannsynligvis ha en BAC på ca. 50 mg/100 ml.

Mengden etanol i dette legemidlet vil sannsynligvis ikke påvirke ungdom og voksne, og det er usannsynlig at barn påvirkes merkbart. Nyfødte og yngre barn kan derimot bli påvirket, f.eks. kan de føle seg søvnige.

Mengden etanol i dette legemidlet må vurderes nøye i følgende pasientgrupper som kan ha en høyere risiko for bivirkninger av etanol:

- Gravide og kvinner som ammer (se pkt. 4.6)
- Pasienter som lider av alkoholisme

Dette bør tas hensyn til hos gravide og ammende kvinner, barn og høyrisikogrupper som pasienter med leversykdommer eller epilepsi. Alkoholmengden i dette legemidlet kan påvirke effekten av andre legemidler.

Samtidig administrering av legemidler som inneholder f.eks. propylenglykol eller etanol kan medføre en opphopning av etanol og forårsake bivirkninger, særlig hos yngre barn med lav eller umoden metabolisme.

Alkoholmengden i dette legemidlet kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.7).

Propylenglykol

Torisel inneholder propylenglykol (se pkt. 2). Et eksempel på propylenglykoleksponering basert på maksimal daglig dose (se pkt. 4.2) er som følger: Administrering av den høyeste dosen med 175 mg temsirolimus for den innledende behandlingen av MCL til en voksen som veier 70 kg vil medføre en eksponering av propylenglykol på 50,33 mg/kg/dag.

Medisinsk overvåking, inkludert måling av osmolalt gap og/eller anion gap, er nødvendig hos pasienter med nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon som får ≥ 50 mg/kg/dag propylenglykol. Det er rapportert en rekke bivirkninger forbundet med propylenglykol, f.eks. forstyrrelser i nyrefunksjon (akutt tubulær nekrose), akutt nyresvikt og forstyrrelser i leverfunksjon.

Langvarig administrering av legemidler som inneholder propylenglykol, samt samtidig administrasjon med andre substrater for alkoholdehydrogenase (f.eks. etanol), øker risikoen for opphopning av propylenglykol og toksisitet, spesielt hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

Propylenglykoldoser på ≥ 1 mg/kg/dag kan forårsake bivirkninger hos nyfødte. Doser på ≥ 50 mg/kg/dag kan forårsake bivirkninger hos barn under 5 år, og administrering skal vurderes individuelt for hver enkelt pasient.

Administrering av ≥ 50 mg/kg/dag propylenglykol til gravide og kvinner som ammer skal vurderes individuelt for hver enkelt pasient (se pkt. 4.6).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Samtidig bruk av temsirolimus og sunitinib

Kombinasjonen av temsirolimus og sunitinib resulterte i dosebegrensende toksisitet. Dosebegrensende toksisitet (grad 3/4 erytematøst makulopapulært utslett, urinsyregikt/bindevevsbetennelse som krevde sykehusinnleggelse) ble observert hos 2 av 3 pasienter som ble behandlet i den første kohorten i en fase 1-studie med intravenøse doser av temsirolimus på 15 mg pr. uke og peroral sunitinib 25 mg pr. dag (dagene 1-28, etterfulgt av en 2-ukers pause) (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere og/eller kalsiumantagonister

En økt forekomst av angionevrotisk ødem (inkludert forsinkede reaksjoner som forekommer to måneder etter behandlingsstart) er sett hos pasienter som fikk temsirolimus eller andre mTOR-hemmere samtidig med en ACE-hemmer (f.eks. ramipril) og/eller en kalsiumantagonist (f.eks. amlodipin) (se pkt. 4.4 og 4.8).

Midler som induserer CYP3A-metabolisme

Samtidig administrering av temsirolimus og rifampicin, en potent CYP3A4/5-induktor, hadde ingen signifikant effekt på maksimal konsentrasjon (C_{max}) av temsirolimus og areal under konsentrasjon vs. tid-kurven (AUC) etter intravenøs administrering, men reduserte C_{max} med 65 % og AUC med 56 % for sirolimus, sammenlignet med behandling med temsirolimus alene. Samtidig behandling med midler med CYP3A4/5-induserende potensial bør derfor unngås (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin og johannesurt) (se pkt. 4.4).

Midler som hemmer CYP3A-metabolisme

Samtidig administrering av temsirolimus 5 mg og ketokonazol, en potent CYP3A4-hemmer, hadde ingen signifikant effekt på C_{max} eller AUC for temsirolimus. Imidlertid økte AUC for sirolimus 3,1 ganger og AUC_{sum} (temsirolimus + sirolimus) økte 2,3 ganger, sammenlignet med temsirolimus alene. Effekten på ubundet konsentrasjon av sirolimus er ikke fastslått, men den ventes å være større enn effekten på fullblodskonsentrasjonen på grunn av metbar binding til røde blodceller. Effekten kan også være mer uttalt med en 25 mg dose. Substanser som er potente hemmere av CYP3A4-aktivitet (f.eks. nelfinavir, ritonavir, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, nefazodon), øker derfor blodkonsentrasjonen av sirolimus. Samtidig behandling med temsirolimus og disse midlene bør unngås (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. diltiazem, verapamil, klaritromycin, erytromycin, aprepitant, amiodaron) bør administreres med forsiktighet hos pasienter som får 25 mg, og bør unngås hos pasienter som får doser av temsirolimus som er høyere enn 25 mg.

Interaksjon med legemidler som metaboliseres av CYP2D6 eller CYP3A4/5

Samtidig administrering av 25 mg temsirolimus til 23 friske frivillige påvirket ikke konsentrasjonen av desipramin, et CYP2D6-substrat. Effekten av CYP2D6-hemming etter administrering av enkeltdoser på 175 mg og 75 mg temsirolimus ble undersøkt hos 36 pasienter med MCL, inklusiv 4 langsomme omsettere ('poor metabolisers'). Populasjonsfarmakokinetiske analyser basert på spredte prøver viste ingen klinisk signifikant effekt på CYP2D6-substratet desipramin når det gjelder AUC og C_{max} . Det forventes ingen klinisk signifikant effekt ved samtidig administrering av temsirolimus og midler som metaboliseres av CYP2D6.

Effekten av en dose med 175 mg eller 75 mg temsirolimus på substrater for CYP3A4/5 har ikke blitt studert. *In vitro*-studier med humane levermikrosomer, etterfulgt av fysiologibasert farmakokinetisk modellering, indikerer at de konsentrasjoner i blod som oppnås etter en dose på 175 mg temsirolimus sannsynligvis vil føre til en relevant hemming av CYP3A4/5 (se pkt. 5.2). Det bør derfor utøves forsiktighet ved samtidig administrering av temsirolimus i en dose på 175 mg sammen med legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP3A4/5 og som har en smal terapeutisk indeks.

Interaksjon med legemidler som er substrater for P-glykoprotein

I en *in vitro*-studie hemmet temsirolimus transporten av substrater for P-glykoprotein (P-gp) med en IC₅₀-verdi på 2 mikromolar. Effekten av P-gp-hemming har ikke blitt undersøkt *in vivo* i noen klinisk interaksjonsstudie, men preliminære data fra en nylig gjennomført fase 1-studie med kombinasjon av lenalidomid (25 mg dose) og temsirolimus (20 mg dose) ser ut til å underbygge funnene *in vitro*, og antyder en økt risiko for bivirkninger. Ved samtidig administrering av temsirolimus og legemidler som er substrater for P-gp (f.eks. digoksin, vinkristin, kolkisin, dabigatran, lenalidomid og paklitaksel), må pasientene derfor overvåkes nøye med hensyn til bivirkninger.

Amfifile midler

Temsirolimus har vært forbundet med fosfolipidose hos rotter. Fosfolipidose er ikke sett hos mus eller aper behandlet med temsirolimus, og det er heller ikke påvist hos pasienter behandlet med temsirolimus. Selv om fosfolipidose ikke er vist å være en risiko for pasienter som får temsirolimus, er det mulig at kombinert bruk av temsirolimus og andre amfifile midler som amiodaron eller statiner kan gi økt risiko for amfifil lungetoksisitet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/ Prevensjon hos menn og kvinner

På grunn av den ukjente risikoen knyttet til mulig eksponering tidlig i graviditeten, skal kvinner i fertil alder frarådes å bli gravide mens de bruker Torisel.

Menn med kvinnelige partnere i fertil alder bør bruke sikker prevensjon mens de får Torisel (se pkt. 5.3).

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av temsirolimus hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter. I dyrestudier av reproduksjonstoksisitet ga temsirolimus embryo/fostertoksisitet, vist som mortalitet og redusert fostervekt (med forsinket skjelettforbening) hos rotter og kaniner. Teratogene effekter (navlebrokk) ble sett hos kaniner (se pkt. 5.3).

Mulig risiko hos mennesker er ukjent. Torisel skal ikke brukes under graviditet, med mindre risikoen for fosteret oppveies av den forventede fordelen for moren. Mengden etanol i dette legemidlet skal tas i betraktning for gravide kvinner (se pkt. 4.4).

Torisel inneholder propylenglykol (se pkt. 4.4). Propylenglykol har ikke blitt vist å føre til reproduksjons- og utviklingstoksisitet hos dyr og mennesker. Imidlertid kan det nå fosteret. Administrering av ≥ 50 mg/kg/dag propylenglykol til gravide kvinner skal vurderes individuelt for hver enkelt pasient.

Amming

Det er ukjent om temsirolimus utskilles i morsmelk hos mennesker. Utskillelse av temsirolimus i melk er ikke undersøkt hos dyr, men sirolimus, hovedmetabolitten til temsirolimus, utskilles i melk hos

lakterende rotter. På grunn av bivirkningspotensialet til temsirolimus hos barn som ammes, bør amming avbrytes ved behandling.

Mengden etanol i dette legemidlet skal tas i betraktning for kvinner som ammer (se pkt. 4.4).

Torisel inneholder propylenglykol (se pkt. 4.4). Propylenglykol har ikke blitt vist å føre til reproduksjons- og utviklingstoksisitet hos dyr og mennesker. Det er imidlertid påvist i morsmelk og kan absorberes oralt av barn som ammes. Administrering av ≥ 50 mg/kg/dag propylenglykol til kvinner som ammer skal vurderes individuelt for hver enkelt pasient.

Fertilitet

Hos hannrotter er nedsatt fertilitet og delvis reversible reduksjoner av spermtall rapportert (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Temsirolimus har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, basert på tilgjengelige data.

For pasienter som får den høyeste dosen med 175 mg intravenøs temsirolimus for behandling av MCL, kan alkoholmengden i dette legemidlet påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De alvorligste bivirkningene observert med temsirolimus i kliniske studier er overfølsomhet/ infusjonsreaksjoner (inkludert enkelte livstruende og sjeldne dødelige reaksjoner), hyperglykemi/ glukoseintoleranse, infeksjoner, interstitiell lungesykdom (pneumonitt), hyperlipidemi, intrakranial blødning, nyresvikt, intestinal perforasjon, sårtilhelingskomplikasjoner, trombocytopeni, nøytropeni (inkludert febril nøytropeni), lungeemboli.

Bivirkningene (alle grader) som ble sett hos minst 20 % av pasientene med RCC og MCL i registreringsstudiene omfatter anemi, kvalme, utslett (inkludert utslett, kløende utslett, makulopapulært utslett, pustuløst utslett), redusert appetitt, ødem, asteni, fatigue, trombocytopeni, diaré, feber, neseblødning, slimhinneinflammasjon, stomatitt, oppkast, hyperglykemi, hyperkolesterolemi, dysgeusi, kløe, hoste, infeksjon, pneumoni, dyspné.

Katarakt er sett hos enkelte pasienter som fikk temsirolimus og IFN-alfa i kombinasjon.

Ut fra resultatene i fase 3-studiene, kan eldre pasienter være mer utsatt for å få visse bivirkninger, inkludert ansiktsødem, pneumoni, pleuraeffusjon, angst, depresjon, insomni, dyspné, leukopeni, lymfopeni, myalgi, artralgi, tap av smakssans, svimmelhet, øvre luftveisinfeksjon, mukositt og rhinitt.

Alvorlige bivirkninger som er blitt observert i kliniske studier med temsirolimus ved langt kommet RCC, men som ikke er sett i kliniske studier med temsirolimus ved MCL, inkluderer anafylaksi, nedsatt sårtilheling, nyresvikt med dødelig utfall og lungeemboli.

Alvorlige bivirkninger som er blitt observert i kliniske studier med temsirolimus ved MCL, men som ikke er sett i kliniske studier med temsirolimus ved langt kommet RCC, inkluderer trombocytopeni og nøytropeni (inkludert febril nøytropeni).

Se pkt. 4.4 for tilleggsinformasjon om alvorlige bivirkninger, inkludert egnede tiltak som bør iverksettes dersom spesifikke bivirkninger inntreffer.

Forekomst av bivirkninger etter doser på 175 mg temsirolimus pr. uke for MCL, f.eks. grad 3 eller 4 infeksjoner eller trombocytopeni, er forbundet med høyere forekomst enn det som ble sett med enten 75 mg temsirolimus pr. uke eller konvensjonell kjemoterapi.

Bivirkningstabell

Bivirkninger som ble rapportert hos pasienter med RCC og MCL i fase 3-studiene er listet opp nedenfor (tabell 1), og er inndelt etter organklassesystem, frekvens og alvorlighetsgrad (NCI-CTCAE). Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Bivirkninger er presentert etter synkende alvorlighetsgrad innenfor hver frekvensgruppering.

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

Organklasse-system	Frekvens	Bivirkninger	Alle grader n (%)	Grad 3 & 4 n (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Bakterie- og virusinfeksjoner (inkludert infeksjon, viral infeksjon, bindevevsbetennelse, herpes zoster, oral herpes, influensa, herpes simplex, herpes zoster ophthalmicus, herpesvirus-infeksjon, bakteriell infeksjon, bronkitt*, abscess, sårinfeksjon, post-operative sårinfeksjoner)	91 (28,3)	18 (5,6)
		Lungebetennelse ^a (inkludert interstitiell lungebetennelse)	35 (10,9)	16 (5,0)
	Vanlige	Sepsis* (inkludert septisk sjokk)	5 (1,6)	5 (1,6)
		Candidiasis (inkludert oral og anal candidiasis) og soppinfeksjoner/ soppinfeksjoner på hud	16 (5,0)	0 (0,0)
		Urinveisinfeksjon (inkludert cystitt)	29 (9,0)	6 (1,9)
		Øvre luftveisinfeksjoner	26 (8,1)	0 (0,0)
		Faryngitt **	6 (1,9)	0 (0,0)
		Bihulebetennelse	10 (3,1)	0 (0,0)
		Rhinitt	7 (2,2)	0 (0,0)
		Follikulitt	4 (1,2)	0 (0,0)
	Mindre vanlige	Laryngitt	1 (0,3)	0 (0,0)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Nøytropeni	46 (14,3)	30 (9,3)
		Trombocytopeni***	97 (30,2)	56 (17,4)
		Anemi	132(41,1)	48 (15)
	Vanlige	Leukopeni***	29 (9,0)	10 (3,1)
		Lymfopeni	25 (7,8)	16 (5,0)
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Overfølsomhetsreaksjoner/ overfølsomhet overfor legemidlet	24 (7,5)	1 (0,3)

Organklasse-system	Frekvens	Bivirkninger	Alle grader n (%)	Grad 3 & 4 n (%)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Hyperglykemi	63 (19,6)	31 (9,7)
		Hyperkolesterolemi	60 (18,7)	1 (0,3)
		Hypertriglyseridemi	56 (17,4)	8 (2,5)
		Tap av appetitt	107 (33,3)	9 (2,8)
		Hypokalemi	44 (13,7)	13 (4,0)
	Vanlige	Diabetes mellitus	10 (3,1)	2 (0,6)
		Dehydrering	17 (5,3)	8 (2,5)
		Hypokalsemi	21 (6,5)	5 (1,6)
		Hypofosfatemi	26 (8,1)	14 (4,4)
		Hyperlipidemi	4 (1,2)	0 (0,0)
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	Insomni	45 (14,0)	1 (0,3)
	Vanlige	Depresjon	16 (5,0)	0 (0,0)
		Angst	28 (8,7)	0 (0,0)
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Endret smakssans	55 (17,1)	0 (0,0)
		Hodepine	55 (17,1)	2 (0,6)
	Vanlige	Svimmelhet	30 (9,3)	1 (0,3)
		Parestesier	21 (6,5)	1 (0,3)
		Søvnhighet	8 (2,5)	1 (0,3)
		Tap av smakssans	6 (1,9)	0 (0,0)
	Mindre vanlige	Intrakranial blødning	1 (0,3)	1 (0,3)
Øyesykdommer	Vanlige	Konjunktivitt (inkludert konjunktivitt, forstyrrelser i tårekanalene)	16 (5,0)	1 (0,3)
	Mindre vanlige	Øyeblikninger***	3 (0,9)	0 (0,0)
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Perikardeffusjon	3 (0,9)	1 (0,3)
Karsykdommer	Vanlige	Venøs tromboembolisme (inkludert dyp venetrombose, venetrombose)	7 (2,2)	4 (1,2)
		Tromboflebitt	4 (1,2)	0 (0,0)
		Hypertensjon	20 (6,2)	3 (0,9)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Dyspné ^a	79 (24,6)	27 (8,4)
		Neseblødning **	69 (21,5)	1 (0,3)
		Hoste	93 (29,0)	3 (0,9)
	Vanlige	Interstitiell lungesykdom ^{a****}	16 (5,0)	6 (1,9)
		Pleuraeffusjon ^{a,b}	19 (5,9)	9 (2,8)
Mindre vanlige	Lungemboli ^a	2 (0,6)	1 (0,3)	
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme	109 (34,0)	5 (1,6)
		Diaré	109 (34,0)	16 (5,0)
		Stomatitt	67 (20,9)	3 (0,9)
		Oppkast	57 (17,8)	4 (1,2)
		Forstoppelse	56 (17,4)	0 (0,0)
		Abdominale smerter	56 (17,4)	10 (3,1)

Organklasse-system	Frekvens	Bivirkninger	Alle grader n (%)	Grad 3 & 4 n (%)
	Vanlige	Gastrointestinale blødninger (inkludert anal, rektal, hemoroidal, leppe-, munn- og tannkjøttblødninger)	16 (5,0)	4 (1,2)
		Gastritt **	7 (2,1)	2 (0,6)
		Dysfagi	13 (4,0)	0 (0,0)
		Abdominal distensjon	14 (4,4)	1 (0,3)
		Aftøs stomatitt	15 (4,7)	1 (0,3)
		Orale smerter	9 (2,8)	1 (0,3)
		Gingivitt	6 (1,9)	0 (0,0)
	Mindre vanlige	Tarm ^a - og duodenalperforasjon	2 (0,6)	1 (0,3)
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett (inkludert utslett, kløende utslett, makulopapulært utslett, generalisert utslett, makulært utslett, papuløst utslett)	138 (43,0)	16 (5,0)
		Kløe (inkludert generalisert kløe)	69 (21,5)	4 (1,2)
		Tørr hud	32 (10,0)	1 (0,3)
	Vanlige	Dermatitt	6 (1,9)	0 (0,0)
		Eksfoliativt utslett	5 (1,6)	0 (0,0)
		Akne	15 (4,7)	0 (0,0)
		Neglsykdom	26 (8,1)	0 (0,0)
		Ekkymose***	5 (1,6)	0 (0,0)
Petekkier***	4 (1,2)	0 (0,0)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi	50 (15,6)	2 (0,6)
		Ryggsmerter	53 (16,5)	8 (2,5)
	Vanlige	Myalgi	19 (5,9)	0 (0,0)
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Nyresvikt ^a	5 (1,6)	0 (0,0)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Fatigue	133 (41,4)	31 (9,7)
		Ødem (inkludert generalisert ødem, ansiktsødem, perifert ødem, skrotalødem, genitalødem)	122 (38,0)	11 (3,4)
		Asteni ^a	67 (20,9)	16 (5,0)
		Mukositt	66 (20,6)	7 (2,2)
		Feber	91 (28,3)	5 (1,6)
		Smerter	36 (11,2)	7 (2,2)
		Frysninger	32 (10,0)	1 (0,3)
		Brystsmerter	32 (10,0)	1 (0,3)
	Mindre vanlige	Svekket sårtilheling	2 (0,6)	0 (0,0)
Undersøkelser	Svært vanlige	Økt kreatinin i blod	35 (10,9)	4 (1,2)
	Vanlige	Økt aspartat aminotransferase	27 (8,4)	5 (1,6)
		Økt alanin aminotransferase	17 (5,3)	2 (0,6)

a: Ett dødelig tilfelle

b: Ett tilfelle av pleuraeffusjon oppsto i MCL-studiens lavdose-arm (175/25 mg)

*De fleste bivirkninger av NCI-CTC grad 3 og høyere ble sett i kliniske studier med temsirolimus for MCL

** De fleste bivirkninger av NCI-CTC alle grader ble sett i kliniske studier med temsirolimus for MCL

*** Alle bivirkninger av NCI-CTC grad 1 og 2 ble sett i kliniske studier med temsirolimus for MCL

**** Interstitiell lungesykdom er definert ved en gruppering av foretrukne betegnelser; interstitiell lungesykdom (n = 6), pneumonitt (n = 7), alveolitt (n = 1), allergisk alveolitt (n = 1), lungefibrose (n = 1) og eosinofil pneumoni (n = 0).

Bivirkninger som har blitt rapportert etter markedsføring, er listet opp nedenfor (tabell 2).

Tabell 2: Bivirkninger rapportert etter markedsføring

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Sjeldne	Pneumocystis jiroveci pneumoni
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Angionevrotisk ødemlignende reaksjoner
Hud- og underhuds-sykdommer	Ikke kjent	Stevens-Johnson syndrom
Sykdom i muskler, bindevev og skjelett	Ikke kjent	Rabdomyolyse

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Erfaring etter markedsføring

Angionevrotisk ødemlignende reaksjoner har blitt rapportert hos enkelte pasienter som fikk temsirolimus og ACE-hemmer samtidig.

Tilfeller av PCP, enkelte med dødelig utfall, er rapportert (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

I en fase 1/2-studie fikk 71 pasienter (59 pasienter i alderen 1 til 17 år og 12 pasienter i alderen 18 til 21 år) temsirolimus i doseområdet fra 10 mg/m² til 150 mg/m² (se pkt. 5.1).

Bivirkningene som ble rapportert hos den største prosentandelen av pasientene var hematologiske (anemi, leukopeni, nøytropeni og trombocytopeni), metabolske (hyperkolesterolemi, hyperlipemi, hyperglykemi, økning av plasmanivåer av serum aspartat aminotransferase (ASAT) og serum alanin aminotransferase (ALAT)), samt fordøyelsessystemrelaterte (mukositt, stomatitt, kvalme og oppkast).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen spesifikk behandling for overdosering med temsirolimus. Selv om temsirolimus er blitt gitt på en sikker måte til pasienter med nyrekreft i gjentatte intravenøse doser så høye som 220 mg/m², resulterte to administreringer av 330 mg temsirolimus pr. uke i grad 3 rektalblødning og grad 2 diaré hos én pasient med MCL.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmer, ATC-kode: L01X E09

Virkningsmekanisme

Temsirolimus er en selektiv hemmer av mTOR (mammalian target of rapamycin). Temsirolimus bindes til et intracellulært protein (FKBP-12), og protein-temsirolimuskomplekset bindes til og hemmer aktiviteten til mTOR som kontrollerer celledeling. Ved høye konsentrasjoner (10-20 mikromolar) *in vitro*, kan temsirolimus både binde og hemme mTOR i fravær av FKBP-12. Det er observert hemming av cellevekst med en bifasisk dose-responskurve. Høye konsentrasjoner resulterte i fullstendig hemming av cellevekst *in vitro*, mens hemming mediert av FKBP-12/temsirolimus komplekset alene førte til en ca. 50 % reduksjon i celleproliferasjon. Hemming av mTOR-aktivitet gir G1-vekstforsinkelse ved nanomolare konsentrasjoner og veksthemming ved mikromolare konsentrasjoner i behandlede svulstceller som følge av selektivt avbrudd av translasjon av cellesyklusregulerende proteiner, som sykliner av D-typen, c-myc og ornitindekarboksylase. Når mTOR-aktiviteten hemmes, blokkeres evnen til å fosforilere, og derved kontrolleres aktiviteten til proteintranslasjonsfaktorer (4E-BP1 og S6K, begge etter mTOR i P13 kinase/AKT-veien) som kontrollerer celledeling.

I tillegg til å regulere cellesyklusproteiner, kan mTOR regulere translasjon av de hypoksi-induserbare faktorene, HIF-1 og HIF-2 alfa. Disse transkripsjonsfaktorene regulerer svulsters evne til å tilpasse seg hypoksiske mikromiljøer og til å produsere den angiogene faktoren vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF). Effekten av temsirolimus på svulster kan derfor også delvis skyldes evnen til å redusere nivået av HIF og VEGF i svulsten og svulstens mikromiljø, og derved hemme karutvikling.

Klinisk effekt og sikkerhet

Nyrecellekarsinom

Sikkerhet og effekt av temsirolimus ved behandling av langt kommet RCC ble undersøkt i følgende to randomiserte kliniske studier:

Klinisk RCC-studie 1

Klinisk RCC-studie 1 var en multisenter, 3-armet, randomisert, åpen fase 3-studie med tidligere ubehandlede pasienter med langt kommet RCC og 3 eller flere av 6 forhåndsbestemte prognostiske risikofaktorer (mindre enn 1 år fra RCC-diagnose til randomisering, Karnofsky funksjonsstatus på 60 eller 70, hemoglobin under nedre normalgrense, korrigert kalsium over 10 mg/dl, laktatdehydrogenase > 1,5 ganger øvre normalgrense, metastase til mer enn 1 organ). Det primære studieendepunktet var totaloverlevelse (overall survival – OS). Sekundære endepunkter omfattet progresjonsfri overlevelse (progression-free survival – PFS), objektiv responsrate (objective response rate – ORR), klinisk nytterate, tid til behandlingssvikt (time to treatment failure – TTF), og kvalitetsjustert overlevelsesmåling. Pasienter ble stratifisert etter tidligere nefrektomistatus innen 3 geografiske regioner og randomisert (1:1:1) til å få IFN-alfa alene (n=207), temsirolimus alene (25 mg ukentlig, n=209) eller en kombinasjon av IFN-alfa og temsirolimus (n=210).

I klinisk RCC-studie 1 var temsirolimus 25 mg forbundet med statistisk signifikant fordel fremfor IFN-alfa på det primære endepunktet OS i den 2. forhåndsdefinerte interimanalysen (n=446 hendelser, p=0,0078). Temsirolimusarmen viste 49 % økning i median OS sammenlignet med IFN-alfa-armen. Temsirolimus var også forbundet med statistisk signifikant fordel fremfor IFN-alfa på de sekundære endepunktene PFS, TTF og klinisk nytterate.

Kombinasjonen av temsirolimus 15 mg og IFN-alfa ga ikke signifikant økt totaloverlevelse sammenlignet med IFN-alfa alene, verken i interimanalysen (median 8,4 mot 7,3 måneder, hazard ratio = 0,96, p = 0,6965) eller i sluttanalysen (median 8,4 mot 7,3 måneder, hazard ratio = 0,93,

p = 0,4902). Behandling med kombinasjonen av temsirolimus og IFN-alfa ga statistisk signifikant økning av forekomsten av visse grad 3-4 bivirkninger (vekttap, anemi, nøyтроpeni, trombocytopeni og slimhinnebetennelse) sammenlignet med bivirkninger sett i armene med IFN-alfa og temsirolimus alene.

Sammendrag av effektresultater fra klinisk RCC-studie 1 med temsirolimus

Parameter	Temsirolimus n = 209	IFN-alfa n = 207	P-verdi ^a	Hazard ratio (95 % KI) ^b
Forhåndsdefinert interimanalyse				
Median totaloverlevelse Måneder (95 % KI)	10,9 (8,6, 12,7)	7,3 (6,1, 8,8)	0,0078	0,73 (0,58, 0,92)
Sluttanalyse				
Median totaloverlevelse Måneder (95 % KI)	10,9 (8,6, 12,7)	7,3 (6,1, 8,8)	0,0252	0,78 (0,63, 0,97)
Median progresjonsfri overlevelse ved uavhengig vurdering Måneder (95 % KI)	5,6 (3,9, 7,2)	3,2 (2,2, 4,0)	0,0042	0,74 (0,60, 0,91)
Median progresjonsfri overlevelse ved utprøvervurdering Måneder (95 % KI)	3,8 (3,6, 5,2)	1,9 (1,9, 2,2)	0,0028	0,74 (0,60, 0,90)
Total responsrate ved uavhengig vurdering % (95 % KI)	9,1 (5,2, 13,0)	5,3 (2,3, 8,4)	0,1361 ^c	NA

KI = konfidensintervall; NA = ikke relevant.

^a Basert på log-rank test stratifisert etter tidligere nefrektomi og region.

^b Basert på Cox proporsjonal hazard modell stratifisert etter tidligere nefrektomi og region (95 % KI er kun deskriptivt).

^c Basert på Cochran-Mantel-Haenszel-test stratifisert etter tidligere nefrektomi og region.

Trettien prosent (31 %) av pasientene behandlet med temsirolimus i klinisk RCC-studie 1 var 65 år eller eldre. Hos pasienter under 65 år var median totaloverlevelse 12 måneder (95 % KI 9,9, 14,2) med en hazard ratio på 0,67 (95 % KI 0,52, 0,87) sammenlignet med de som ble behandlet med IFN-alfa. Hos pasienter som var 65 år eller eldre, var median totaloverlevelse 8,6 måneder (95 % KI 6,4, 11,5) med en hazard ratio på 1,15 (95 % KI 0,78, 1,68) sammenlignet med de som ble behandlet med IFN-alfa.

Klinisk RCC-studie 2

Klinisk RCC-studie 2 var en randomisert, dobbeltblind, multisenter, poliklinisk studie for vurdering av effekt, sikkerhet og farmakokinetikk ved tre dosenivåer av temsirolimus gitt til tidligere behandlede pasienter med langtkommet RCC. Det primære effektendepunktet var ORR, og OS ble også vurdert. Etthundreogelleve (111) pasienter ble randomisert i forholdet 1:1:1 til å få 25 mg, 75 mg eller 250 mg intravenøs temsirolimus ukentlig. I armen med 25 mg (n=36) hadde alle pasientene metastatisk sykdom, hvorav 4 (11 %) ikke hadde fått kjemo- eller immunterapi tidligere, 17 (47 %) hadde fått én behandling og 15 (42 %) hadde fått to eller flere behandlinger for RCC. Tjuesju (27, 75 %) hadde gjennomgått nefrektomi. Tjuefire (24, 67 %) hadde Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-funksjonsstatus (PS) = 1 og 12 (33 %) hadde ECOG PS = 0.

Hos pasienter behandlet ukentlig med 25 mg temsirolimus var OS 13,8 måneder (95 % KI: 9,0, 18,7 måneder) og ORR var 5,6 % (95 % KI: 0,7, 18,7 %).

Mantelcellelymfom

Sikkerhet og effekt av intravenøs temsirolimus for behandling av residiverende og/eller refraktær MCL er blitt undersøkt i følgende kliniske fase 3-studie.

Klinisk MCL-studie

Klinisk MCL-studie er en kontrollert, randomisert, åpen, multisenter, poliklinisk studie der to forskjellige doseringsregimer med temsirolimus ble sammenlignet med en utprøvers behandlingsvalg hos pasienter med residiverende og/eller refraktær MCL. Personer med MCL (som ble bekreftet ved histologi, immunfenotype og cyklin D1-analyse) og som hadde fått 2 til 7 tidligere behandlinger som inkluderte antracykliner og alkylende legemidler, og rituksimab (og kunne inkludere transplantasjon av hematopoetiske stamceller), og hvor sykdommen var residiverende og/eller refraktær, kunne inkluderes i studien. Pasientene ble randomisert i forholdet 1:1:1 til å få intravenøs temsirolimus 175 mg (3 suksessive ukentlige doser) etterfulgt av 75 mg ukentlig (n = 54), intravenøs temsirolimus 175 mg (3 suksessive ukentlige doser) etterfulgt av 25 mg ukentlig (n = 54), eller utprøvers valg av legemiddel (som spesifisert i protokollen; n = 54). Utprøvers valg inkluderte gemcitabin (intravenøst: 22 [41,5 %]), fludarabin (intravenøst: 12 [22,6 %] eller peroral: 2 [3,8 %]), klorambucil (peroral: 3 [5,7 %]), kladrabin (intravenøst: 3 [5,7 %]), etoposid (intravenøst: 3 [5,7 %]), cyklofosamid (peroral: 2 [3,8 %]), thalidomid (oral: 2 [3,8 %]), vinblastin (intravenøst: 2 [3,8 %]), alemtuzumab (intravenøst: 1 [1,9 %]) og lenalidomid (peroral: 1 [1,9 %]). Det primære endepunktet til studien var PFS, som ble vurdert av en uavhengig radiolog og ved onkologiske vurderinger. Sekundære effektendepunkter inkluderte OS og ORR.

Resultatene fra den kliniske MCL-studien er oppsummert i den etterfølgende tabellen. Temsirolimus 175/75 (temsirolimus 175 mg ukentlig i 3 uker etterfulgt av 75 mg ukentlig) førte til en forbedring i PFS som var statistisk signifikant (hazard ratio = 0,44, p-verdi = 0,0009) sammenlignet med utprøvers valg hos pasienter med residiverende og/eller refraktær MCL. Median PFS i temsirolimus 175/75 mg-gruppen (4,8 måneder) ble forlenget med 2,9 måneder sammenlignet med utprøvers valg (1,9 måneder). OS var tilsvarende.

Temsirolimus ble også assosiert med statistiske, signifikante fordeler overfor utprøvers valg i det sekundære endepunktet ORR. Evalueringene av PFS og ORR ble basert på en blindet, uavhengig radiologisk vurdering av tumorrespons ved bruk av de internasjonale workshop-kriteriene (International Workshop Criteria).

Sammendrag av effektresultater fra klinisk MCL-studie med temsirolimus

Parameter	Temsirolimus 175/75 mg n = 54	Utprøvers valg n = 54	P-verdi^a	Hazard ratio (95 % KI)^a
Median progresjonsfri overlevelse^b Måneder (97,5 % KI)	4,8 (3,1, 8,1)	1,9 (1,6, 2,5)	0,0009 ^c	0,44 (0,25, 0,78)
Objektiv responsrate^b Måneder (95 % KI)	22,2 (11,1, 33,3)	1,9 (0,0, 5,4)	0,0019 ^d	NA
Totaloverlevelse Måneder (95 % KI)	12,8 (8,6, 22,3)	10,3 (5,8, 15,8)	0,2970 ^c	0,78 (0,49, 1,24)
Ett-årig overlevelsesrate % (97,5 % KI)	0,47 (0,31, 0,61)	0,46 (0,30, 0,60)		

^a Sammenlignet med utprøvers valg basert på Cox proporsjonal hazard modell.

^b Sykdomsvurdering er basert på radiografisk vurdering utført av uavhengige radiologer og vurdering av kliniske data utført av uavhengige onkologer.

^c Sammenlignet med utprøvers valg basert på log-rank test.

^d Sammenlignet med utprøvers valg alene basert på Fischers eksakte test.
Forkortelser: KI = konfidensintervall; NA = ikke relevant

Behandlingsarmen med temsirolimus 175 mg (3 påfølgende ukentlige doser) etterfulgt av 25 mg ukentlig resulterte ikke i signifikant økning i PFS sammenlignet med utprøvers valg (median 3,4 mot 1,9 måneder, hazard ratio = 0,65, KI = 0,9, 1,10, $p = 0,0618$).

I den kliniske MCL-studien var det ingen forskjell i effekt hos pasienter med hensyn til alder, kjønn, etnisitet, geografisk område eller sykdomskarakteristika ved baseline.

Pediatrik populasjon

Syttien (71) pasienter (59 i alderen 1 til 17 år og 12 i alderen 18 til 21 år) fikk temsirolimus som en 60-minutters intravenøs infusjon én gang per uke i en syklus på tre uker i en fase 1/2 utforskende studie på sikkerhet og effekt. I del 1 fikk 14 pasienter i alderen 1 til 17 år med fremskredne tilbakevendende/refraktære solide svulster, temsirolimus i doser fra 10 mg/m² til 150 mg/m². I del 2 fikk 45 pasienter i alderen 1 til 17 år med tilbakevendende/residiverende rabdomyosarkom, nevroblastom, eller høygradig gliom, temsirolimus i ukentlige doser på 75 mg/m². Bivirkningene var stort sett de samme som de som ble observert hos voksne (se pkt. 4.8).

Temsirolimus viste seg å ikke ha effekt på pediatrike pasienter med nevroblastom, rabdomyosarkom, og høygradig gliom (n=52). For pasienter med nevroblastom var den objektive responsraten 5,3 % (95 % KI: 0,1 %, 26,0 %). Ingen respons ble observert etter 12 ukers behandling hos pasienter med rabdomyosarkom eller høygradig gliom. Ingen av de 3 kohortene oppfylte kriteriene for å gå videre til andre del av Simons to-trinnsdesign.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Torisel i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved MCL (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter administrering av en 25 mg intravenøs enkeltdose av temsirolimus til pasienter med kreft, var gjennomsnittlig C_{max} i fullblod 585 ng/ml (variasjonskoeffisient [CV] = 14 %), og gjennomsnittlig AUC i blod var 1627 ng•time/ml (CV = 26 %). For pasienter som fikk 175 mg ukentlig i 3 uker etterfulgt av 75 mg ukentlig, var estimert C_{max} i fullblod ved infusjonsslutt 2457 ng/ml under uke 1 og 2574 ng/ml under uke 3.

Distribusjon

Temsirolimus viser et polyeksponensielt fall i fullblodskonsentrasjonen, og distribusjon kan tilskrives preferert binding til FKBP-12 i blodceller. Bindingens gjennomsnittlige ±standardavvik (SD) dissosiasjonskonstant (K_d) var 5,1 ± 3,0 ng/ml, som angir konsentrasjonen hvor 50 % av bindingssetene i blodceller er besatt. Distribusjon av temsirolimus er doseavhengig med en gjennomsnittlig (10-, 90-persentiler) maksimal spesifikk binding i blodceller på 1,4 mg (0,47 til 2,5 mg). Etter en 25 mg intravenøs enkeltdose av temsirolimus var gjennomsnittlig steady-state distribusjonsvolum i fullblod 172 liter hos pasienter med kreft.

Biotransformasjon

Sirolimus, en ekvipotent metabolitt av temsirolimus, ble funnet å være hovedmetabolitten hos mennesker etter intravenøs behandling. Ved *in vitro*-studier av temsirolimusmetabolisme ble sirolimus, sekotemsirolimus og sekosirolimus funnet. Ytterligere metabolismeveier var hydroksylering, reduksjon og demetylering. Etter en 25 mg intravenøs enkeltdose hos pasienter med

kreft, var AUC for sirolimus 2,7 ganger AUC for temsirolimus, hovedsakelig grunnet lengre halveringstid for sirolimus.

Eliminasjon

Etter en 25 mg intravenøs enkeltdose av temsirolimus var gjennomsnittlig \pm SD systemisk temsirolimusclearance fra fullblod 11,4 \pm 2,4 liter/time. Gjennomsnittlig halveringstid for temsirolimus og sirolimus var henholdsvis 17,7 timer og 73,3 timer. Etter administrering av [¹⁴C]-merket temsirolimus var utskillelsen hovedsakelig via feces (78 %), og nyreutskillelse av virkestoff og metabolitter tilsvarte 4,6 % av den administrerte dosen. Sulfat- eller glukuronidkonjugater ble ikke funnet i humane fecesprøver, og dette tyder på at sulfatering og glukuronidering ikke er hovedmetabolismeveiene involvert i utskillelsen av temsirolimus. Det er derfor ikke forventet at hemmere av disse metabolismeveiene vil påvirke utskillelsen av temsirolimus.

Modellberegnete verdier for plasmaclearance etter administrering av én 175 mg dose i 3 uker og deretter 75 mg i 3 uker indikerer bunnkonsentrasjoner av temsirolimus og sirolimus på henholdsvis ca. 1,2 ng/ml og 10,7 ng/ml.

Temsirolimus og sirolimus er vist å være substrater for P-gp *in vitro*.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Hemming av CYP-isoformer

I *in vitro*-studier med humane levermikrosomer hemmet temsirolimus CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C9 og CYP2C8 katalytisk aktivitet med K_i -verdier på henholdsvis 3,1, 1,5, 14 and 27 mikromolar.

IC_{50} -verdiene for temsirolimus' hemming av CYP2B6 og CYP2E1 var henholdsvis 48 og 100 mikromolar. Basert på gjennomsnittlig C_{max} -konsentrasjon i fullblod på 2,6 mikromolar for temsirolimus hos MCL-pasienter som fikk en dose på 175 mg, er det et potensiale for interaksjoner med legemidler som er substrater for CYP3A4/5, når disse gis til pasienter som samtidig behandles med 175 mg temsirolimus (se pkt. 4.5). Fysiologibasert farmakokinetisk modellering har vist at etter fire ukers behandling med temsirolimus kan AUC av midazolam øke 3 til 4 ganger, og C_{max} kan øke 1,5 ganger ved inntak av midazolam innen få timer etter oppstart av temsirolimusinfusjonen. Det er imidlertid ikke sannsynlig at fullblodskonsentrasjonen av temsirolimus etter intravenøs administrering vil hemme metabolsk clearance av samtidig administrerte legemidler som er substrater for CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 eller CYP2E1.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Temsirolimus må brukes med forsiktighet ved behandling av pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Temsirolimus elimineres hovedsakelig via leveren.

Farmakokinetikken til temsirolimus og sirolimus er undersøkt i en åpen, doseeskaleringsstudie med 110 pasienter med langtkomne maligniteter og enten normal eller nedsatt leverfunksjon. Hos 7 pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (ODWG, gruppe D) som fikk en dose temsirolimus på 10 mg, var gjennomsnittlig AUC ca. 1,7 ganger høyere sammenlignet med 7 pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (ODWG, gruppe B). For pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon anbefales en reduksjon i dosen til 10 mg for å sørge for en temsirolimus- pluss sirolimus-eksponering i blodet (gjennomsnittlig AUC_{sum} omtrent 6510 ng·h/ml; n=7) som er tilnærmet eksponering etter en dose på 25 mg (gjennomsnittlig AUC_{sum} omtrent 6580 ng·h/ml; n=6) hos pasienter med normal leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

AUC_{sum} av temsirolimus og sirolimus på dag 8 hos pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon, og som fikk 25 mg temsirolimus, tilsvarte AUC_{sum} hos pasienter med normal leverfunksjon,

som fikk 75 mg (gjennomsnittlig AUC_{sum} lett: omtrent 9770 ng*h/ml, n=13; moderat: omtrent 12380 ng*h/ml, n=6; normal: omtrent 10580 ng*h/ml, n=4).

Kjønn, vekt, etnisitet, alder

Farmakokinetikken til temsirolimus og sirolimus påvirkes ikke signifikant av kjønn. Ingen relevante forskjeller i eksponering fremkom når data fra den kaukasiske populasjonen ble sammenlignet med den japanske eller den fargede populasjonen.

I en populasjonsbasert, farmakokinetisk dataanalyse var økt kroppsvekt (mellom 38,6 og 158,9 kg) assosiert med en dobling av bunnkonsentrasjonsområdet til sirolimus i fullblod.

Farmakokinetikkdata for temsirolimus og sirolimus foreligger for pasienter inntil 79 år. Alder synes ikke å påvirke farmakokinetikken til temsirolimus og sirolimus signifikant.

Pediatrik populasjon

Hos den pediatrike populasjonen var clearance av temsirolimus lavere og eksponering (AUC) høyere enn hos voksne. På den annen side ble eksponering for sirolimus tilsvarende redusert hos pediatrike pasienter, slik at netto eksponering som målt ved summen av temsirolimus og sirolimus (AUC_{er} (AUC_{sum})) var sammenlignbar med den hos voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Følgende skadelige effekter er ikke observert i kliniske studier, men er sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende eller under kliniske eksponeringsnivåer og er av mulig klinisk betydning: vakuoledannelse i pankreatiske øyceller (rotter), tubulær degenerasjon i testikler (mus, rotter og aper), lymfoid atrofi (mus, rotter og aper), blandet celleinflammasjon i tykktarm/blindtarm (aper) og pulmonal fosfolipidose (rotter).

Diaré med blandet celleinflammasjon i blindtarm eller tykktarm ble sett hos aper, var forbundet med en inflammatorisk respons, og kan ha vært forårsaket av forstyrrelse av den normal tarmfloraen.

Generelle inflammatoriske responser med økt fibrinogen og nøytrofiler og/eller endringer i serumproteinnivå ble sett hos mus, rotter og aper, selv om disse klinisk patologiske forandringene i enkelte tilfeller kunne tilskrives hud- eller tarminflammasjon som nevnt over. Hos noen dyr var det ingen spesifikke kliniske funn eller histologiske forandringer som indikerte inflammasjon.

Temsirolimus var ikke gentoksisk i en rekke tester *in vitro* (bakteriell reversmutasjon i *Salmonella typhimurium* og *Escherichia coli*, mutasjon i muselymfomceller og kromosomavvik i ovarieceller fra kinesisk hamster) og *in vivo* (mikronukleustest på mus).

Karsinogenitetsstudier er ikke utført med temsirolimus, men sirolimus, hovedmetabolitten til temsirolimus hos mennesker, var karsinogen hos mus og rotter. Følgende effekter ble rapportert hos mus og/eller rotter i de utførte karsinogenitetsstudiene: granulocytteukemi, lymfom, levercelleadenom og -karsinom og testikkeladenom.

Reduksjon av testikkelvekt og/eller histologiske lesjoner (f.eks. tubulær atrofi og tubulære kjempeceller) er sett hos mus, rotter og aper. Hos rotter var disse endringene ledsaget av redusert vekt av tilstøtende kjønnsorganer (bitestikler, prostata, sædblære). I dyrestudier av reproduksjonstoksisitet er nedsatt fertilitet og delvis reversible reduksjoner av spermtall rapportert hos hannrotter. Eksponering hos dyr var lavere enn sett hos mennesker som fikk klinisk relevante doser av temsirolimus.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Konsentrat

Etanol, vannfri
Alfa-tokoferol, helracemisk (E 307)
Propylenglykol (E 1520)
Sitronsyre (E 330)

Oppløsningsvæske

Polysorbat 80 (E 433)
Makrogol 400
Etanol, vannfri

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

Torisel, 30 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal ikke tilsettes direkte til vannholdige infusjonsvæsker. Direkte tilsetning av Torisel, 30 mg konsentrat til vannholdige oppløsninger vil gi utfelling av legemiddelet.

Fortynn alltid Torisel 30 mg konsentrat med 1,8 ml av den medfølgende oppløsningsvæsken før tilsetning til infusjonsvæsken. Konsentrat-væskeblandingen skal kun gis sammen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Etter fortynning inneholder Torisel polysorbat 80, som er kjent for å øke graden av ekstraksjon av di-(2-etylheksyl)ftalat (DEHP) fra polyvinylklorid (PVC). Denne uforlikeligheten skal det tas hensyn til ved tilberedning og administrering av Torisel. Det er viktig at anbefalingene i pkt. 4.2 og 6.6 følges nøye.

PVC-posere og PVC-holdig medisinsk utstyr skal ikke brukes til administrering av legemidler inneholdende polysorbat 80, da polysorbat 80 gir lekkasje av DEHP fra PVC.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass:

3 år.

Etter første fortynning av Torisel 30 mg konsentrat med 1,8 ml av medfølgende oppløsningsvæske
24 timer ved oppbevaring ved høyst 25 °C og beskyttet mot lys.

Etter videre fortynning av konsentrat-væskeblandingen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning

6 timer ved oppbevaring ved høyst 25 °C og beskyttet mot lys.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglassene i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Konsentrat

Hetteglass av klart glass (type 1) med butylgummipropp og vippelukk av plast forseglet med aluminium, som inneholder 1,2 ml konsentrat.

Oppløsningsvæske

Hetteglass av klart glass (type 1) med butylgummipropp og vippelukk av plast forseglet med aluminium, som inneholder 2,2 ml oppløsningsvæske.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass med konsentrat og 1 hetteglass med oppløsningsvæske.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ved håndtering og tilberedning av blandinger, skal Torisel beskyttes mot sterkt lampelys og sollys.

Etter fortykning inneholder Torisel polysorbat 80, og egnet administrasjonsutstyr må derfor benyttes (se pkt. 6.1 og 6.2).

Poser/beholdere som kommer i kontakt med Torisel skal være av glass, polyolefin eller polyetylen.

Torisel, konsentrat og oppløsningsvæske skal inspiseres visuelt for mulige partikler og misfarging før administrering.

Ved forekomst av partikler eller misfarging i hetteglassene, skal de ikke brukes. Bruk et nytt hetteglass.

Fortynning

Konsentrat til infusjonsvæske skal fortynnes med medfølgende oppløsningsvæske før det tilsettes i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

NB: Ved MCL vil det være behov for flere hetteglass for hver dose over 25 mg. Hvert hetteglass med Torisel må fortynnes i henhold til instruksjonene under. Den nødvendige mengden av konsentrat-væskeblanding fra hvert hetteglass må overføres til en sprøyte for rask injeksjon inn i 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (se pkt. 4.2).

Blandingen av konsentratet og oppløsningsvæsken skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging.

Bruk ikke blandingen dersom den inneholder partikler eller er misfarget.

Ved tilberedning av oppløsningen skal følgende to-trinnsprosess utføres aseptisk i henhold til lokale instruksjonsstandarder for cytotoxiske/cytostatiske legemidler:

TRINN 1: FORTYNNING AV KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE MED MEDFØLGENDE OPPLØSNINGSVÆSKE

- Trekk opp 1,8 ml av medfølgende oppløsningsvæske
- Injiser 1,8 ml oppløsningsvæske inn i hetteglasset med Torisel 30 mg konsentrat
- Væske og konsentrat blandes godt ved å vende hetteglasset. Det må brukes tilstrekkelig tid, slik at luftbobler forsvinner. Oppløsningen skal være en klar til lett uklar, fargeløs til lysegul til gul oppløsning, i hovedsak fri for synlige partikler.

Et hetteglass Torisel konsentrat inneholder 30 mg temsirolimus: når 1,2 ml konsentrat blandes med 1,8 ml av medfølgende oppløsningsvæske, oppnås et totalvolum på 3,0 ml, og konsentrasjonen av temsirolimus vil være 10 mg/ml. Konsentrat-væskeblanding er stabil i inntil 24 timer ved høyst 25 °C.

**TRINN 2: ADMINISTRERING AV KONSENTRAT TIL
INFUSJONSVÆSKE/VÆSKEBLANDING I NATRIUMKLORID 9 MG/ML (0,9 %)
INJEKSJONSVÆSKE, OPPLØSNING**

- Den nødvendige mengden konsentrat-væskeblanding (inneholdende temsirolimus 10 mg/ml) skal trekkes opp fra hetteglasset, dvs. 2,5 ml for en temsirolimusdose på 25 mg.
- Injiser raskt det opptrukne volumet inn i 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å sikre tilstrekkelig blanding.

Blandingen skal blandes ved vending av posen eller flasken, og kraftig risting skal unngås da dette kan gi skumdannelse.

Den ferdig fortynnede oppløsningen i posen eller flasken skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Blandingen av Torisel i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning skal beskyttes mot sterkt lampelys og sollys.

Ved MCL vil det være behov for flere hetteglass for hver dose over 25 mg.

Administrering

- Administrering av endelig fortynnet oppløsning bør foretas innen seks timer etter at Torisel ble tilsatt natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
- Torisel infunderes over en 30- til 60-minutters periode én gang i uken. Bruk av infusjonspumpe er den foretrukne administrasjonsmåten for å sikre nøyaktig dosering av legemidlet.
- Egnede administrasjonsmaterielle skal brukes for å unngå uttalt tap av legemiddel og for å redusere graden av ekstraksjon av DEHP. Administrasjonsmaterielle skal bestå av ikke-DEHP, ikke-PVC slanger med egnet filter. Et polyetersulfon slangefilter med porestørrelse under 5 mikron anbefales til administrering for å unngå sannsynligheten for at partikler større enn 5 mikron infuseres. Dersom det tilgjengelige administrasjonsutstyret ikke inneholder et slangefilter, bør et filter tilføyes på enden av utstyret (dvs. et sluttfilter) før blandingen når venene til pasienten. Forskjellige sluttfiltere med filter-poreåpninger mellom 0,2 mikron til 5 mikron kan brukes. Bruk av både slangefilter og sluttfilter anbefales ikke (se pkt. 6.1 og 6.2).
- Etter fortynning inneholder Torisel polysorbat 80, og egnet administrasjonsutstyr må derfor benyttes (se pkt. 6.1 og 6.2). Det er viktig at anbefalingene i pkt. 4.2 følges nøye.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/424/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. november 2007

Dato for siste fornyelse: 13. juli 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Torisel 30 mg konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning
temsirolimus

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass med 1,2 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 30 mg temsirolimus.

Etter første fortynning av konsentratet med 1,8 ml av medfølgende væske, er konsentrasjonen av temsirolimus 10 mg/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Konsentratet inneholder også: Vannfri etanol, helracemisk alfa-tokoferol (E 307), propylenglykol (E 1520) og sitronsyre (E 330).

Væsken inneholder: polysorbat 80 (E 433), makrogol 400 og vannfri etanol.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass med 1,2 ml konsentrat.

Ett hetteglass med 2,2 ml væske.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Fortynnes før bruk.
Administreres ved infusjon.

Les pakningsvedlegget og fortynningsinstruksjonene før bruk.
Til intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum: håndteres med forsiktighet

8. UTLØPSDATO

EXP

Se pakningsvedlegget for holdbarhet av fortynnet legemiddel.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglassene i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/424/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING**

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC

SN

<NN>

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS MED KONSENTRAT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Torisel 30 mg sterilt konsentrat
temsirolimus
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Fortynnes før bruk

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1,2 ml

6. ANNET

Cytostatikum
Oppbevares i kjøleskap

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS MED VÆSKE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Væske til Torisel
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Se pakningsvedlegget.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2,2 ml

6. ANNET

Inneholder: Polysorbat 80 (E 433), makrogol 400, vannfri etanol.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Torisel 30 mg konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning

temsirolimus

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Torisel er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Torisel
3. Hvordan Torisel gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Torisel
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Torisel er og hva det brukes mot

Torisel inneholder virkestoffet temsirolimus.

Torisel er en selektiv hemmer av enzymet mTOR (mammalian target of rapamycin) og virker ved å blokkere svulstcellers vekst og deling.

Torisel brukes til behandling av følgende krefttyper hos voksne:

- Langtkommet nyrekreft
- Tidligere behandlet mantelcellelymfom, en krefttype som påvirker lymfekjertlene

2. Hva du må vite før du får Torisel

Bruk ikke Torisel

- dersom du er allergisk overfor temsirolimus, polysorbat 80 eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- hvis du er allergisk overfor sirolimus (brukes til å hindre at kroppen avstøter transplanterte nyrer), da sirolimus frigjøres fra temsirolimus i kroppen
- hvis du har mantelcellelymfom og leverproblemer

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du får Torisel dersom

- **du er allergisk overfor antihistaminer eller ikke kan ta antihistaminer** av andre medisinske årsaker. Antihistaminer gis for å forhindre en allergisk reaksjon mot Torisel, inkludert noen livstruende og sjeldne dødelige allergiske reaksjoner. Snakk eventuelt med legen din om andre alternativer.

- **du har eller har hatt svulster i hjernen eller ryggmargen, hvis du har problemer med blødninger eller blåmerker eller hvis du tar legemidler for å hindre at blodet ditt lever seg (for eksempel warfarin og acenokumarol).** Torisel kan gi høyere risiko for å få blødninger i hjernen. Si fra til legen dersom du bruker blodfortynnende legemidler, eller dersom du opplever en blødning eller får blåmerker når du bruker Torisel.
- **du er tungpusten, hoster og/eller har feber.** Torisel kan svekke immunforsvaret ditt. Du kan ha en risiko for å få en infeksjon i blodet, huden, øvre luftveier (inkludert lungebetennelse) og/eller urinveiene når du bruker Torisel. Si ifra til legen dersom du opplever nye symptomer eller forverring av symptomer, eller hvis du tar eller nylig har tatt medisiner som svekker immunforsvaret.
- **du har eller har hatt lungebetennelse.** Torisel kan forårsake ikke-spesifikk interstitiell pneumonitt (en type lungebetennelse). Noen pasienter har ingen symptomer eller kun minimale symptomer. Legen din kan derfor anbefale en sjekk av lungene ved hjelp av datatomografi-skann (CT) eller røntgen av brystkassen før og under behandlingen med Torisel. Si ifra til legen din med én gang dersom du får nye luftveissymptomer, eller forverring av eksisterende symptomer, for eksempel om du er tungpusten eller har pusteproblemer.
- **du har et høyt alkoholforbruk eller har alkoholproblemer.** Torisel inneholder alkohol og kan være skadelig for de som drikker mye alkohol eller misbruker alkohol. Fortell legen din dersom du har et alkoholproblem eller høyt alkoholforbruk (se avsnittet ”Torisel inneholder etanol [alkohol]”).
- **du har, eller har hatt nyreproblemer.** Legen din vil følge med på nyrefunksjonen din.
- **du har, eller har hatt leverproblemer.** Fortell legen dersom du utvikler noen av følgende tegn og symptomer på leverproblemer i løpet av behandling med Torisel: kløe, gule øyne eller gul hud, mørk urin, og smerte eller ubehag på øvre høyre side av magen. Legen vil ta blodprøver for å sjekke leverfunksjonen din, og eventuelt bestemme at dosen med Torisel skal reduseres.
- **du har eller har hatt høyt kolesterolnivå.** Torisel kan øke triglyserider og/eller kolesterol, og behandling med lipidsenkende midler kan bli nødvendig (legemidler som brukes til å senke kolesterol i blodet).
- **du skal ha en operasjon, eller hvis du nylig har hatt en operasjon.** Torisel kan øke risikoen for sårtilhelingsproblemer. Vanligvis vil behandlingen med Torisel bli stoppet hvis du skal ha en operasjon. Legen din vil bestemme når du skal starte opp behandlingen med Torisel igjen.
- **du planlegger å ta en vaksine under behandling med Torisel.** En vaksinerings kan være mindre effektiv, eller bruk av visse vaksiner bør unngås under behandling med Torisel.
- **du er over 65 år.** Du kan være mer utsatt for å få visse bivirkninger, inkludert hevelse i ansiktet, diaré, lungebetennelse, angst, depresjon, pustebesvær, redusert antall hvite blodceller, muskelsmerter, endret smakssans og øvre luftveisinfeksjon, væske rundt lungene, sår og betennelse i munnen og/eller mage-tarmkanalen, rennende nese, svimmelhet og infeksjoner.
- **Torisel kan øke blodsukkeret og forverre diabetes mellitus.** Dette kan medføre behov for behandling med insulin og/eller tabletter mot diabetes. Informer legen dersom du får kraftig tørste eller hyppigere vannlating og økt vannlatingmengde.
- **Torisel kan forårsake en reduksjon i antall celler som hjelper blodet med å levre seg, og med å bekjempe infeksjoner.** Dette kan øke risikoen for blødninger/blåmerker og infeksjoner (se avsnittet ”Mulige bivirkninger”).
- **du har eller har hatt øyeproblemer, som for eksempel grå stær (katarakt).** Det kan være at legen din vil at du skal gjennomgå en synsundersøkelse før eller under behandling med Torisel.
- **Hvis du får Torisel** kan du ha økt risiko for å få kreft, slik som hudkreft og lymfekreft (lymfom).
- **Hvis du får Torisel** kan du ha økt risiko for hjerteanfall. Si fra til legen hvis du får symptomer som smerte eller følelse av trykk i brystet, arm, skulder eller kjeve, pustevansker, kvalme, angst, svetting eller svimmelhet.

Snakk med legen, apoteket eller sykepleieren hvis du har spørsmål.

Barn og ungdom

Dette legemidlet er ikke til bruk hos barn eller ungdom under 18 år, siden avansert nyrekreft og mantelcellelymfom ikke forekommer hos disse pasientene. Dette legemidlet har heller ikke effekt ved

andre krefttyper.

Andre legemidler og Torisel

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler.

Visse legemidler kan påvirke nedbrytningen eller metabolismen av Torisel, derfor kan det kanskje bli nødvendig å justere dosen med Torisel. Du bør særlig informere legen din eller apoteket dersom du tar noen av følgende legemidler:

- proteasehemmere som brukes i behandling av humant immunsviktvirus (hiv)
- antibiotika (inkludert rifampicin) eller soppmidler (inkludert itrakonazol, ketokonazol og vorikonazol) som brukes til å behandle infeksjoner
- nefazodon eller selektive serotoninreopptakshemmere som brukes til å behandle depresjon
- antiepileptika, inkludert karbamazepin, fenytoin og fenobarbital
- rifabutin som brukes til å behandle infeksjon hos personer med hiv og andre sykdommer
- plantebaserte legemidler eller naturmidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) som brukes til å behandle lett depresjon
- angiotensinconverterende enzym (ACE)-hemmere (for eksempel enalapril, ramipril, lisinopril) eller en kalsiumantagonist (for eksempel amlodipin) som brukes til å behandle høyt blodtrykk eller andre hjerte/karproblemer
- amfifile legemidler som brukes til å behandle hjerterytmeforstyrrelser (for eksempel amiodaron) eller statiner som brukes til å behandle høyt kolesterol
- sunitinib som brukes til å behandle nyrekreft
- legemidler som er substrater for P-gp (for eksempel digoksin, vinkristin, kolkisin, dabigatran, lenalidomid og paklitaksel).

Inntak av Torisel sammen med mat og drikke

Grapefrukt og grapefruktjuice kan øke konsentrasjonen av Torisel i blodet, og bør unngås.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Torisel er ikke undersøkt hos gravide kvinner og det skal ikke brukes under graviditet, med mindre det er absolutt nødvendig.

Kvinner i fruktbar alder må unngå graviditet ved å bruke en sikker prevensjonsmetode under behandling med Torisel. Menn med kvinnelige partnere i fertil alder bør bruke sikker prevensjon mens de får Torisel.

Kvinner bør ikke amme under behandling med Torisel, da dette legemidlet kan påvirke barnets vekst og utvikling.

Torisel inneholder alkohol (etanol). Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer.

Torisel inneholder propylenglykol. Ikke ta dette legemidlet dersom du er gravid, med mindre legen din har foreskrevet det (se avsnitt «Torisel inneholder propylenglykol»). Propylenglykol kan gå over i morsmelk. Dersom du ammer skal du ikke ta dette legemidlet, med mindre det er foreskrevet av legen din (se avsnitt «Torisel inneholder propylenglykol»).

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sannsynlig at bruk av Torisel har noen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Uvelhet (kvalme eller oppkast) og problemer med å sovne eller sove sammenhengende er

imidlertid svært vanlige bivirkninger. Dersom du føler deg uvel (kvalme og oppkast), eller dersom du har problemer med å sovne eller sove sammenhengende, skal du være forsiktig med å kjøre eller bruke maskiner.

For pasienter som får den høyeste dosen med Torisel for behandling av mantelcellelymfom, kan alkoholemengden i dette legemidlet påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner (se avsnittet under "Torisel inneholder etanol [alkohol]").

Torisel inneholder etanol (alkohol)

Dette legemidlet inneholder etanol (alkohol), tilsvarende 18 ml øl eller 7 ml vin per 25 mg dose. Pasienter som får den høyeste dosen med 175 mg Torisel for den innledende behandlingen av mantelcellelymfom, kan få en dose etanol som tilsvarer 122 ml øl eller 49 ml vin per dose. Det er skadelig hvis du har alkoholproblemer, og dette bør tas hensyn til hos gravide og ammende kvinner, barn og høyrisikogrupper som pasienter med leversykdommer eller epilepsi.

Mengden alkohol i dette legemidlet vil sannsynligvis ikke påvirke ungdom og voksne og det er usannsynlig at barn påvirkes merkbart. Spedbarn og yngre barn kan derimot bli påvirket, f. eks. kan de føle seg søvnige.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du har eller har hatt alkoholproblemer.

Mengden av alkohol i dette legemidlet kan påvirke effektene av andre legemidler. Snakk med lege eller apotek dersom du bruker andre legemidler.

Alkoholemengden i dette legemidlet kan påvirke din evne til å kjøre bil eller påvirke effekten av andre legemidler (se avsnittene "Advarsler og forsiktighetsregler" og "Kjøring og bruk av maskiner").

Torisel inneholder propylenglykol

Torisel inneholder 503,3 mg propylenglykol i hver 25 mg dose. Dette tilsvarer 201,33 mg/ml fortynnet legemiddel. Snakk med legen din eller apoteket før du gir dette legemidlet til barn under 5 år. Dette gjelder spesielt om barnet får andre legemidler som inneholder propylenglykol eller alkohol.

Ikke ta dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, eller dersom du har en lever- eller nyresykdom, med mindre legen din har foreskrevet det. Legen din kan ha behov for å gjøre noen ekstra kontroller mens du tar dette legemidlet.

3. Hvordan Torisel gis

Torisel vil alltid bli tilberedt og gitt til deg av lege eller annet helsepersonell som en intravenøs infusjon (i en blodåre).

Du vil antakeligvis få en injeksjon med antihistamin (for å prøve å forhindre en allergisk reaksjon mot Torisel) direkte i en blodåre ca. 30 minutter før dosen med Torisel.

Torisel-konsentrat skal først fortynnes med 1,8 ml av den medfølgende væsken for å oppnå en konsentrasjon på 10 mg/ml før det tilsettes i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (se fortynningsinstruksjonene i slutten av pakningsvedlegget).

Ved nyrekreft er den anbefalte dosen 25 mg infundert (som drypp) over en 30- til 60-minutters periode én gang i uken.

Ved mantelcellelymfom er den anbefalte dosen 175 mg infundert (som drypp) over en 30- til 60-minutters periode én gang i uken i 3 uker, etterfulgt av ukentlige engangsdoser på 75 mg, infundert (som drypp) over en 30- til 60-minutters periode.

Behandling med Torisel bør fortsette til du ikke lenger har effekt av behandlingen eller til det oppstår uakseptable bivirkninger.

Da dette legemidlet tilberedes og gis av helsepersonell, er det lite sannsynlig at du vil bli gitt for mye eller at du vil gå glipp av en dose.

Informér legen med én gang dersom du er bekymret for dette.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger kan være mer merkbare under starten av behandlingen av mantelcellelymfom, på grunn av de høye dosene på 175 mg per uke.

De viktigste bivirkningene du kan oppleve ved behandling med Torisel er listet opp nedenfor. Dersom du opplever noen av dem skal du oppsøke lege øyeblikkelig.

Allergiske reaksjoner

Si fra til lege eller sykepleier øyeblikkelig dersom du har symptomer på angioødem, slik som opphovnet ansikt, tunge eller svelg, samt pusteproblemer.

Dersom du opplever noe av dette når du får Torisel, vil legen eller sykepleieren stoppe infusjonen.

Hjerneblødning

Du bør **opsøke lege øyeblikkelig** dersom du føler deg forvirret eller uvanlig trøtt, ved problemer med å snakke eller svelge, og dersom pupillene dine har forskjellig størrelse. Disse symptomene kan skyldes en blødning i hjernen.

Perforasjon, rifter eller hull i tarmene

Du bør **opsøke lege øyeblikkelig** dersom du får akutte magesmerter, høy feber, kvalme og oppkast eller blodig avføring. Disse symptomene kan skyldes at det har gått hull på tarmene dine.

Nyresvikt

Du bør **opsøke lege øyeblikkelig** dersom du opplever at du er generelt opphovnet, andpusten eller trett. Disse symptomene kan skyldes en plutselig forverring av nyrefunksjonen.

Blodpropp i lungene

Du bør **opsøke lege øyeblikkelig** dersom du opplever tung pust, smerter i brystet, opphosting av blod, raske hjerteslag, kvalme, besvimelse, svetting, pipende pust og klam eller blåaktig hud. Disse symptomene kan skyldes en blodpropp i lungene dine.

Du bør også fortelle legen din med én gang dersom:

- du hoster, har smerter i brystet og pusteproblemer. Legen din kan bestemme at lungene skal sjekkes ved hjelp av røntgen av brystkassen.
- antall hvite blodceller er redusert. Dette kan øke risikoen for å få feber og infeksjoner.
- antallet blodplater (celler som hjelper blodet med å levre seg) er redusert. Dette kan øke risikoen for indre blødninger.

- du får økte nivåer av kolesterol og triglyserider i blodet.
- du opplever kraftig tørste, eller at du urinerer oftere og i større mengder. Det kan være at legen din vil forskrive insulin og/eller tabletter som behandling for diabetes.
- du nylig har hatt en operasjon. Det kan være at legen vil vente med Torisel-behandling til operasjonssåret er fullstendig tilhelet, siden dette legemidlet kan påvirke tilhelingsprosessen av sår som man allerede har.

Andre bivirkninger med Torisel kan være:

Svært vanlige bivirkninger (kan berøre flere enn 1 av 10 personer):

Generell følelse av kraftløshet, frysninger, hevelser på grunn av væskeansamlinger, smerter (inkludert mage-, rygg-, bryst- og leddsmarter), å føle seg uvel (kvalme eller oppkast), diaré, forstoppelse, hodepine, feber, sår og betennelse i munnen og/eller fordøyelseskanalen, hoste, lungebetennelse, neseblødning, utslett, kløe, tørr hud, redusert appetitt, kortpustethet, lavt nivå av kalium i blodet (som kan gi muskelsvakhet), lavt antall røde blodlegemer, redusert antall av en type hvite blodceller (gir økt risiko for infeksjon), høyt blodsukker, høyt nivå av kolesterol, høyt nivå av triglyserider, byller, infeksjoner (inkludert øyeinfeksjoner, influensa, virusinfeksjoner, bronkitt), unormal nyrefunksjon (inkludert nyresvikt), endringer i nyrefunksjonen (vises ved blodprøver), endret smakssans, problemer med å sovne, lavt antall blodplater (kan føre til blødning og blåmerker).

Vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 10 personer):

Rennende nese, rødhet og hevelse i tannkjøttet, smerter i munnen (inkludert sår i munnen), oppblåst mage, sår hals, høyt blodtrykk, røde øyne, inkludert rennende øyne, tap av smakssans, rødhet og hevelse i hårsekker i huden, allergiske reaksjoner, sterk hudavskalling, økt blodlevering (inkludert blodpropp i vener), lavt nivå av kalsium i blodet, lavt nivå av fosfater i blodet, øvre luftveisinfeksjoner, lungebetennelse, væske i brysthulen, infeksjoner i blodet, dehydrering, opphisselse, depresjon, nummenhet og prikking i huden, svimmelhet, søvnighet, blødning (fra leppene, munnen, magen eller tarmene), betennelse i slimhinnene i magen, problemer med å svelge, blødninger (blåmerker) eller små punktvisse blødninger i huden, neglsykdom, kviser, gjærsoppinfeksjon, soppinfeksjon, urinveisinfeksjon/blærekatarr, endringer i leverfunksjonen (vises ved blodprøver), høye nivåer av andre fettstoffer enn triglyserider i blodet, diabetes, muskelsmerter.

Mindre vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 100 personer):

Perikardeffusjon (væske omkring hjertet som kan kreve drenering og som kan påvirke hjertepumpefunksjonen).

Hjerneblødning hos pasienter med hjernesvulster eller som bruker blodfortynnende legemidler, blødning i øyet. Blodpropp i lungene, perforering av tarmene, problemer med sårtilheling etter operasjon, inflammasjon (betennelse) og hevelse i strupehodet.

Sjeldne bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 1000 personer):

Lungeinfeksjon forårsaket av *Pneumocystis jiroveci* (*Pneumocystis jiroveci pneumonia*).

Bivirkninger som kan berøre et ukjent antall personer (hyppigheten kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

Hevelse i ansiktet, leppene, tungen og halsen som kan føre til pusteproblemer. Alvorlige reaksjoner i huden og/eller slimhinnene som kan omfatte smertefulle blemmer og feber (*Stevens-Johnson syndrom*).

Uforklarlig muskelsmerter, ømhet eller svakhet som kan tyde på muskelskade (*rabdomyolyse*).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Torisel

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglassetiketten og esken etter 'EXP'. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglassene i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Etter første fortykning av konsentratet med 1,8 ml av den medfølgende væsken, kan blandingen oppbevares i inntil 24 timer ved høyst 25 °C og beskyttet mot lys før videre fortykning.

Etter videre fortykning av konsentrat-væskeblandingen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning kan oppløsningen oppbevares i inntil 6 timer ved høyst 25 °C, beskyttet mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Torisel

- Virkestoffet er temsirolimus.

Hvert hetteglass med konsentrat inneholder 30 mg temsirolimus.

Etter første fortykning av konsentratet med 1,8 ml av den medfølgende væsken er konsentrasjonen av temsirolimus 10 mg/ml.

- Andre innholdsstoffer i konsentratet er vannfri etanol, helracemisk alfa-tokoferol (E 307), propylenglykol (E 1520) og sitronsyre (E 330). Væsken inneholder polysorbat 80 (E 433), makrogol 400 og vannfri etanol (se avsnitt 2 "Torisel inneholder etanol [alkohol]" og «Torisel inneholder propylenglykol»).

Hvordan Torisel ser ut og innholdet i pakningen

Torisel er et konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning. Konsentratet er en klar, fargeløs til lysegul oppløsning. Væsken er en klar til lett uklar, lysegul til gul oppløsning. Oppløsningene er i hovedsak fri for synlige partikler.

Hver pakning med Torisel inneholder ett hetteglass med 1,2 ml konsentrat og ett hetteglass med 2,2 ml væske.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf:+45 44 201 100

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ:+30 2 10 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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 3700

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel:+35621 344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Simi:+354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ (CYPRUS BRANCH) A.E.
Τηλ:+357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvija
Tel. +371 67035775

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

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Ved håndtering og tilberedning av blandinger, skal Torisel beskyttes mot sterkt lampelys og sollys.

Poser/beholdere som kommer i kontakt med Torisel skal være av glass, polyolefin eller polyetylen.

Polyvinylklorid (PVC)-poser og PVC-holdig medisinsk utstyr skal ikke brukes til administrering av preparater som inneholder polysorbat 80, da polysorbat 80 gir lekkasje av di-(2-etylheksyl)ftalat (DEHP) fra PVC.

Torisel konsentrat og væske skal inspiseres visuelt for mulige partikler og misfarging før administrering.

Ved forekomst av partikler eller misfarging i hetteglassene skal de ikke brukes. Bruk et nytt hetteglass.

Fortynning

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal fortynnes med den medfølgende oppløsningsvæsken før det administreres i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

NB: Ved mantelcellelymfom vil det være behov for flere hetteglass for hver dose over 25 mg. Hvert hetteglass med Torisel må fortynnes i henhold til instruksjonene under. Den nødvendige mengden av konsentrat-væskeblanding fra hvert hetteglass må overføres samlet til én sprøyte for rask injeksjon inn i 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Blandingen av konsentratet og væsken skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging.

Bruk ikke blandingen dersom den inneholder partikler eller er misfarget.

Ved tilberedning av oppløsningen skal følgende totrinnsprosess utføres aseptisk i henhold til lokale instruksjonsstandarder for cytotoxiske/cytostatiske legemidler:

TRINN 1: FORTYNNING AV KONSENTRATET TIL INFUSJONSVÆSKE, OPPLØSNING MED MEDFØLGENDE OPPLØSNINGSVÆSKE

- Trekk opp 1,8 ml av den medfølgende oppløsningsvæsken.
- Injiser 1,8 ml væske inn i hetteglasset med Torisel 30 mg konsentrat.
- Væsken og konsentratet blandes godt ved å vende hetteglasset. Det må brukes tilstrekkelig tid, slik at luftbobler forsvinner. Oppløsningen skal være en klar til lett uklar, fargeløs til lysegul til gul oppløsning, i hovedsak fri for synlige partikler.

Et hetteglass med Torisel konsentrat inneholder 30 mg temsirolimus: når 1,2 ml konsentrat blandes med 1,8 ml av medfølgende oppløsningsvæske, oppnås et totalvolum på 3,0 ml, og konsentrasjonen av temsirolimus vil være 10 mg/ml. Konsentrat-væskeblandingen er stabil i inntil 24 timer ved høyst 25 °C.

TRINN 2: ADMINISTRERING AV KONSENTRAT-VÆSKEBLANDINGEN TIL INFUSJONSVÆSKE, OPPLØSNING I NATRIUMKLORID 9 MG/ML (0,9 %) INJEKSJONSVÆSKE, OPPLØSNING

- Den nødvendige mengden konsentrat-væskeblanding (inneholder temsirolimus 10 mg/ml) skal trekkes opp fra hetteglasset, dvs. 2,5 ml for en temsirolimusdose på 25 mg.

- Injiser raskt det opptrukne volum inn i 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å sikre tilstrekkelig blanding.

Blandingen skal blandes ved vending av posen eller flasken. Kraftig risting skal unngås da dette kan gi skumdannelse.

Den ferdig fortynnede oppløsningen i posen eller flasken skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Ved blanding av Torisel i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, skal oppløsningen beskyttes mot sterkt lampelys og sollys.

Ved mantelcellelymfom vil det være behov for flere hetteglass for hver dose over 25 mg.

Administrering

- Administrering av endelig fortynnet oppløsning bør foretas innen seks timer etter at Torisel ble tilsatt natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
- Torisel infunderes over en 30- til 60-minutters periode én gang i uken. Bruk av infusjonspumpe er den foretrukne administrasjonsmåten for å sikre nøyaktig dosering av legemidlet.
- Egnet administrasjonsutstyr må benyttes for å unngå uttalt tap av legemiddel og for å redusere graden av ekstraksjon av DEHP. Administrasjonsmateriell skal bestå av ikke-DEHP eller ikke-PVC slanger med egnet filter. Et polyetersulfon slangefilter med porestørrelse under 5 mikron anbefales til administrasjon for å unngå sannsynligheten for at partikler større enn 5 mikron infunderes. Dersom det tilgjengelige administrasjonsutstyret ikke inneholder et slangefilter, bør et filter tilføyes på enden av utstyret (dvs. et sluttfilter) før blandingen når venen til pasienten. Forskjellige sluttfiltere med filter-poreåpninger mellom 0,2 mikron til 5 mikron kan brukes. Bruk av både slangefilter og sluttfilter anbefales ikke.
- Etter fortynning inneholder Torisel polysorbat 80, og egnet administrasjonsutstyr må derfor benyttes. Det er viktig at anbefalingene i pkt. 4.2 og 6.6 i preparatomtalen følges nøye.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.