I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Torisel 30 mg infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 30 mg temsiroliimust.

Pärast kontsentraadi eelnevat lahjendamist 1,8 ml lahustiga on temsiroliimuse kontsentratsioon 10 mg/ml (vt lõik 4.2).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Etanool

- Üks kontsentraadi viaal sisaldab 474 mg veevaba etanooli, mis vastab 394,6 mg/ml (39,46% w/v).
- 1,8 ml kaasasolevat lahustit sisaldab 358 mg veevaba etanooli, mis vastab 199,1 mg/ml (19,91% w/v).

Propüleenglükool

- Üks kontsentraadi viaal sisaldab 604 mg propüleenglükooli, mis vastab 503,3 mg/ml (50,33% w/v).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti (steriilne kontsentraat).

Kontsentraat on selge värvitu või helekollane lahus, mis ei sisalda nähtavaid osakesi.

Lahusti on selge või veidi hägune helekollane või kollane lahus, mis ei sisalda nähtavaid osakesi.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Neerurakk-kartsinoom

Torisel on näidustatud kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi (*renal cell carcinoma*, RCC) esmavaliku raviks patsientidel, kellel on vähemalt kolm kuuest prognostilisest riskitegurist (vt lõik 5.1).

Mantelrakuline lümfoom

Torisel on näidustatud retsidiveerunud ja refraktoorse mantelrakulise lümfoomi (*mantle cell lymphoma*, MCL) raviks täiskasvanutel (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Seda ravimit võib manustada üksnes antineoplastiliste ravimite kasutamises kogenud arsti järelevalve all.

Annustamine

Ligikaudu 30 minutit enne iga temsiroliimuse annuse manustamise algust tuleb patsientidele manustada intravenoosselt difenhüdramiini 25 mg…50 mg (või muud sarnast antihistamiini) (vt lõik 4.4).

Ravi Toriseliga tuleb jätkata, kuni patsient ei saa ravist enam kliinilist kasu või kuni tekib vastuvõetamatu toksilisus.

Neerurakk-kartsinoom
Temsiroliimuse soovituslik annus kaugelearenenud RCC korral on 25 mg, mis infundeeritakse intravenoosselt 30…60 minuti jooksul üks kord nädalas.

Kõrvaltoimete kahtluse korral võib osutuda vajalikuks ravi temsiroliimusega ajutiselt katkestada ja/või annust vähendada. Kui kahtlustatav kõrvaltoime järgmise annuse manustamise edasilükkamisega ei kao, võib temsiroliimuse annust 5 mg võrra nädalas vähendada.

Mantelrakuline lümfoom
Temsiroliimuse soovituslik annustamisskeem MCL-i puhul on 175 mg ravimi infundeerimine 30…60 minuti jooksul üks kord nädalas 3 nädala jooksul ning seejärel annuse 75 mg üks kord nädalas infundeerimine 30…60 minuti jooksul. Algannusega 175 mg seondus kõrvaltoimete märkimisväärne esinemissagedus, mistõttu enamikul patsientidest oli vaja annust vähendada või see edasi lükata. Algannuse 175 mg panus üldise efektiivsuse saavutamisse ei ole praegu teada.

Kõrvaltoimete kahtluse korral võib osutuda vajalikuks ravi temsiroliimusega ajutiselt katkestada ja/või annust vähendada järgmistes tabelites esitatud juhiste kohaselt. Kui kahtlustatav kõrvaltoime järgmise annuse edasilükkamise ja/või optimaalse raviga ei kao, tuleb vähendada temsiroliimuse annust allpool esitatud annuse vähendamise tabeli kohaselt.

Annuse vähendamise tasemed

Annuse vähendamise tase	Algannus 175 mg	Jätkamisannus[a] 75 mg
-1	75 mg	50 mg
-2	50 mg	25 mg

[a] MCL-i kliinilises uuringus lubati vähendada igal patsiendil annust kuni kahe annusetaseme võrra.

Temsiroliimuse annuse muudatused iganädalaste neutrofiilide absoluutarvude ja trombotsüütide arvude põhjal

Neutrofiilide absoluutarv	Trombotsüütide arv	Temsiroliimuse annus
≥ 1,0 x 10^9/l	≥ 50 x 10^9/l	100% kavandatud annusest
< 1,0 x 10^9/l	< 50 x 10^9/l	Jätta ära[a]

[a] Pärast neutrofiilide absoluutarvu taastumist tasemeni ≥ 1,0 x 10^9/l (1000 rakku/mm^3) ja trombotsüütide taastumist tasemeni ≥ 50 x 10^9/l (50 000 rakku/mm^3) tuleb annuseid ühe taseme võrra vähendada vastavalt eespool esitatud tabelile. Kui uuel, madalamal annusetasemel patsiendi neutrofiilide absoluutarv ei püsi tasemel > 1,0 x 10^9/l ja trombotsüütide arv > 50 x 10^9/l, tuleb pärast nende arvude taastumist alandada annust veel ühe taseme võrra.

Patsientide erirühmad

Eakad
Eakatel patsientidel ei ole vaja annust spetsiaalselt kohandada.

Neerukahjustus
Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Temsiroliimuse kasutamisel raske neerukahjustusega patsientidel peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus
Temsiroliimuse kasutamisel maksakahjustusega patsientidel peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Kaugelearenenud RCC ja kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientide puhul annuse kohandamist ei soovitata. RCC ja raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientide puhul on soovituslik annus patsientidele, kelle trombotsüütide arv on ravi algul ≥ 100 x 10^9/l, 10 mg intravenoosselt üks kord nädalas 30...60-minutilise infusioonina (vt lõik 5.2).

MCL-i ja kerge maksafunktsiooni kahjustusega patsientide puhul annuse kohandamist ei soovitata. Temsiroliimust ei tohi kasutada MCL-i ja mõõduka või raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Lapsed
Puudub temsiroliimuse asjakohane kasutus lastel RCC ja MCL-i näidustusel.

Temsiroliimust ei tohi kasutada neuroblastoomi, rabdomüosarkoomi või kõrge pahaloomulisuse astmega glioomi raviks lastel kättesaadavate andmete põhjal ilmnenud efektiivsuseprobleemide tõttu (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

Torisel on ainult intravenoosseks kasutamiseks. Lahjendatud lahust manustatakse intravenoosse infusioonina.

Temsiroliimuse 10 mg/ml kontsentratsiooni saamiseks tuleb kontsentraadi viaal esmalt lahjendada kaasasoleva 1,8 ml lahustiga. Tõmmake välja vajalik kogus temsiroliimuse ja lahusti segu (10 mg/ml) ja süstige see kiiresti naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusesse.

Ravimpreparaadi lahjendamiseks ja manustamiskõlblikuks muutmise juhendid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine temsiroliimuse, selle metaboliitide (sealhulgas siroliimuse), polüsorbaat 80 või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Temsiroliimuse kasutamine MCL-iga patsientidel, kellel on mõõdukas või raske maksakahjustus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskus sõltuvad annusest. Patsiente, kellele manustatakse MCL-i raviks algannus 175 mg nädalas, tuleb hoolikalt jälgida, et otsustada annuse vähendamise/edasilükkamise vajaduse üle.

Lapsed

Temsiroliimust ei soovitata lastel kasutada (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.1).

Eakad

RCC III faasi uuringu tulemuste põhjal võib teatavaid kõrvaltoimeid, sealhulgas turseid, diarröad ja kopsupõletikku, tekkida eakatel patsientidel (vanuses ≥ 65 aastat) suurema tõenäosusega. MCL-i III faasi uuringu tulemuste põhjal võib teatavaid kõrvaltoimeid, nt pleuraefusiooni, ärevust, depressiooni, unetust, düspnoed, leukopeeniat, lümfopeeniat, müalgiat, artralgiat, maitsetunde kadumist, pearinglust, ülemiste hingamisteede infektsiooni, mukosiiti ja riniiti esineda eakatel patsientidel (vanuses ≥ 65 aastat) suurema tõenäosusega.

Neerukahjustus/neerupuudulikkus

Temsiroliimus elimineerub neerude kaudu väga vähe; erinevate neerukahjustustega patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Temsiroliimuse kasutamist hemodialüüsi saavatel patsientidel ei ole uuritud.

Kaugelearenenud RCC ja/või olemasoleva neerupuudulikkuse korral on temsiroliimust saavatel patsientidel täheldatud neerupuudulikkuse (sealhulgas surmaga lõppeva neerupuudulikkuse) teket või süvenemist (vt lõik 4.8).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik.

Temsiroliimus väljub kehast valdavalt maksa kaudu. Kasvava annusega avatud I faasi uuringus 110 uuringus osalejaga, kellel olid kaugelearenenud pahaloomulised kasvajad ja maksafunktsioon kas normaalne või kahjustatud, suurenesid temsiroliimuse ja tema metaboliidi siroliimuse kontsentratsioonid patsientidel, kel olid tõusnud aspartaataminotransferaasi (ASAT) või bilirubiini tasemed. ASAT-i ja bilirubiini taseme hindamine on soovitatav enne temsiroliimus-ravi alustamist ja perioodiliselt ka edaspidi. Surmajuhtumite suurenenud arvu täheldati mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel. Surmajuhtumid sisaldasid ka haiguse süvenemisega seotud juhtumeid, kuid ei saa välistada põhjuslikku seost.

I faasi uuringu põhjal ei soovitata temsiroliimuse annuse kohandamist RCC-ga patsientidel, kellel on trombotsüütide arv ravi algul $\geq 100 \times 10^9$/l ja kerge või mõõdukas maksafunktsiooni kahjustus (üldbilirubiin kuni 3 korda üle normaalse taseme ülempiiri koos ASAT-i ükskõik millise kõrvalekaldega või vastavalt A- või B- klassile Child-Pughi määratluse järgi). RCC ja raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientide puhul (üldbilirubiin > 3 korda üle normaalse taseme ülempiiri koos ASAT-i ükskõik millise kõrvalekaldega või vastavalt C-klassile Child-Pughi määratluse järgi), on soovituslik annus patsientidele, kelle trombotsüütide arv on ravi algul $\geq 100 \times 10^9$/l, 10 mg intravenoosselt üks kord nädalas 30…60-minutilise infusioonina (vt lõik 4.2).

Ajusisene verejooks

Kesknärvisüsteemi kasvajatega (primaarsed kesknärvisüsteemi kasvajad või metastaasid) ja/või antikoagulantravi saavatel patsientidel võib suureneda ravi ajal temsiroliimusega ajusisese verejooksu (sealhulgas surmaga lõppeva verejooksu) tekkimise oht.

Trombotsütopeenia, neutropeenia ja aneemia

MCL-i kliinilises uuringus täheldati 3. ja 4. astme trombotsütopeeniat ja/või neutropeeniat (vt lõik 4.8). Temsiroliimust saavatel patsientidel võib suureneda trombotsütopeenia tekkimisel veritsemisnähtude, sealhulgas epistaksise risk (vt lõik 4.8). Temsiroliimust saavatel patsientidel, kellel on ravi algul neutropeenia, võib esineda febriilse neutropeenia tekkimise risk. RCC ja MCL-i korral on teatatud aneemia juhtudest (vt lõik 4.8). Soovitatav on jälgida täisverepilti enne ravi alustamist temsiroliimusega ja perioodiliselt ka hiljem.

Infektsioonid

Patsientide immuunsus võib väheneda ja neid tuleb hoolikalt jälgida infektsioonide, sealhulgas oportunistlike infektsioonide tekkimise suhtes. Patsientidel, kellele manustati MCL-i raviks 175 mg nädalas, esines infektsioone (sealhulgas 3. ja 4. astme infektsioone) oluliselt sagedamini kui väiksemate annuste puhul ning võrreldes tavapärase keemiaraviga. Temsiroliimusega ravitavatel patsientidel, kes samaaegselt said ka kortikosteroide või muid immunosupressiivseid aineid, on teatatud *pneumocystis jiroveci*'st põhjustatud kopsupõletikust, mis mõnel juhul lõppes surmaga. Patsientide puhul, kes vajavad samaaegset ravi kortikosteroidide või muude immunosupressiivsete

ainetega, võib kaaluda ennetavat ravi *pneumocystis jiroveci*'st põhjustatud kopsupõletiku suhtes, vastavalt kehtivale ravitavale.

Katarakt

Mõnedel temsiroliimust koos alfainterferooniga (IFN-α) kasutanud patsientidel on täheldatud katarakti.

Ülitundlikkus/infusioonireaktsioonid

Temsiroliimuse manustamisega on seostatud ülitundlikkus/infusioonireaktsioone (sealhulgas mõned eluohtlikud ja harvad surmaga lõppenud reaktsioonid), muu hulgas nahaõhetus, valu rinnus, düspnoe, hüpotensioon, apnoe, teadvuse kaotus, ülitundlikkus ja anafülaksia (vt lõik 4.8). Need reaktsioonid võivad tekkida esimese infusiooni ajal väga varakult, aga ka järgmiste infusioonidega. Patsiente tuleb infusiooni ajal varakult jälgida ning neile peab olema kättesaadav sobiv toetav ravi. Raske infusioonireaktsiooni korral tuleb kõikidel patsientidel temsiroliimuse infusioon katkestada ja alustada sobivat ravi. Enne temsiroliimusega ravi jätkamist raske või eluohtliku reaktsiooniga patsiendil tuleb hinnata ravi kasulikkust ja kaasnevaid riske.

Kui patsiendil tekib hoolimata enne temsiroliimuse infusiooni manustatud ravimitest infusiooni ajal ülitundlikkusreaktsioon, tuleb infusioon katkestada ja patsienti vähemalt 30…60 minutit jälgida (olenevalt reaktsiooni raskusest). Ravi Toriseliga võib arsti äranägemisel jätkata pärast H_1-retseptori antagonisti (difenhüdramiini vms antihistamiini) manustamist ja H_2-retseptori antagonisti (intravenoosne famotidiin 20 mg või intravenoosne ranitidiin 50 mg) manustamist ligikaudu 30 minutit enne uut temsiroliimuse infusiooni. Võib kaaluda kortikosteroidide manustamist, kuigi kortikosteroidravi efektiivsust sellistel juhtudel ei ole kindlaks tehtud. Seejärel võib infusiooni alustada uuesti ka aeglasemalt (infusiooni kestus kuni 60 minutit) ning see tuleb lõpetada kuue tunni jooksul alates temsiroliimuse algsest lisamisest naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusele.

Kuna enne temsiroliimuse intravenoosset infusiooni on soovitatav manustada mõnda H_1-antihistamiini, tuleb temsiroliimuse kasutamisel olla ettevaatlik patsientide puhul, kes on teadaolevalt ülitundlikud antihistamiini suhtes või ei saa muudel meditsiinilistel põhjustel antihistamiini kasutada.

Siroliimuse suukaudse manustamisega on seostatud ülitundlikkusreaktsioone, sealhulgas anafülaktilisi/anafülaktoidseid reaktsioone, angioödeemi, eksfoliatiivset dermatiiti ja ülitundlikkus-vaskuliiti.

Hüperglükeemia/glükoosi talumatus/suhkurtõbi

Patsiente tuleb teavitada, et ravi temsiroliimusega võib tõsta diabeediga ja diabeedita patsientidel vere glükoositaset. RCC III faasi kliinilises uuringus tekkis 26%- l patsientidest kõrvaltoimena hüperglükeemia. MCL-i III faasi kliinilises uuringus tekkis hüperglükeemia kõrvaltoimena 11%-l patsientidest. Selle tulemusena võib osutuda vajalikuks annust suurendada või alustada ravi insuliini ja/või hüpoglükeemilise ravimiga. Patsiente tuleb hoiatada, et nad teataksid ülemäärase janu tekkimisest või uriini hulga suurenemisest või urineerimise sagenemisest.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Üks kord nädalas intravenoosselt temsiroliimust saanud patsientidel on esinenud mittespetsiifilise interstitsiaalse pneumoniidi juhtumeid, mis on surmaga lõppenud. Mõned patsiendid olid asümptomaatilised või minimaalsete sümptomitega ja pneumoniit avastati kompuutertomograafial või rindkere röntgenuuringul. Teistel esines selliseid sümptomeid nagu düspnoe, köha ja palavik. Mõnedel patsientidel oli vaja ravi temsiroliimusega katkestada või alustada ravi kortikosteroidide ja/või antibiootikumidega, kuid mõned patsiendid jätkasid ravi täiendava sekkumiseta. Soovitatav on teha patsientidele enne ravi algust temsiroliimusega radiograafiline uuring kopsude kompuutertomograafia või rindkere röntgenuuringuna. Võib kaaluda perioodiliste järelkontrollide tegemist. Soovitatav on

jälgida patsiente hoolikalt kliiniliste respiratoorsete sümptomite tekkimise suhtes ja anda patsientidele juhised teatada kohe kõikidest uutest või süvenevatest respiratoorsetest sümptomitest. Kliiniliselt oluliste respiratoorsete sümptomite tekkimisel võib temsiroliimuse manustamise katkestada kuni sümptomite kadumiseni ja pneumoniidiga seotud radiograafiliste leidude paranemiseni. Diferentsiaaldiagnostikas tuleb võtta arvesse oportunistlikke infektsioone, näiteks *pneumocystis jiroveci*'st põhjustatud kopsupõletikku. Võib kaaluda empiirilist ravi kortikosteroidide ja/või antibiootikumidega. Patsientide puhul, kes vajavad kortikosteroidravi, võib kaaluda ennetavat ravi *pneumocystis jiroveci*'st põhjustatud kopsupõletiku suhtes, vastavalt kehtivale ravistandardile.

Hüperlipeemia

Temsiroliimuse kasutamist seostati seerumi triglütseriidide ja kolesteroolitaseme tõusuga. RCC 1. kliinilises uuringus tekkis 27%-l patsientidest kõrvaltoimena hüperlipeemia. MCL-i kliinilises uuringus tekkis 9,3% patsientidest kõrvaltoimena hüperlipeemia. Selle tulemusena võib olla vajalik ravi alustamine lipiidide taset alandavate ainetega või nende annuse suurendamine. Enne ravi temsiroliimusega ja selle ajal tuleb kontrollida kolesterooli ja triglütseriidide sisaldust seerumis. Temsiroliimuse teadaolev seos hüperlipideemiaga võib soodustada müokardiinfarkti teket.

Haavade paranemisega seotud tüsistused

Temsiroliimuse kasutamist on seostatud haavade ebanormaalse paranemisega; seepärast tuleb olla ettevaatlik temsiroliimuse kasutamisel perioperatiivsel perioodil.

Pahaloomulised kasvajad

Immuunsupressiooni tulemusel võib tekkida lümfoom või muud pahaloomulised kasvajad, eriti nahas. Nagu tavaliselt suurenenud nahavähiriskiga patsientide puhul, tuleb piirata kokkupuudet päikesevalguse ja ultraviolettvalgusega, kandes kaitsvat riietust ja kasutades suure kaitsefaktoriga päevituskreemi.

Temsiroliimuse samaaegne kasutamine sunitiniibiga

Temsiroliimuse kasutamisel koos sunitiniibiga tekkis annust piirav toksilisus. Annust piiravaid toksilisusi (3./4. astme erütematoosne makulopapulaarne lööve, podagra/tselluliit, mis vajas haiglaravi) täheldati kahel patsiendil kolmest, keda raviti I faasi uuringu esimeses kohordis temsiroliimuse intravenoossete annustega 15 mg nädalas ja sunitiniibi suukaudsete annustega 25 mg üks kord ööpäevas (1...28. päeval, millele järgnes 2-nädalane puhkus) (vt lõik 4.5).

Samaaegne kasutamine angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoritega ja/või kaltsiumikanali blokaatoritega

Temsiroliimuse samaaegsel kasutamisel AKE inhibiitorite (nt ramipriil) ja/või kaltsiumikanali blokaatoritega (nt amlodipiin) peab olema ettevaatlik. Patsientidel, kes saavad samaaegselt temsiroliimust ning AKE inhibiitoreid ja/või kaltsiumikanali blokaatoreid, võib suureneda angioneurootilise ödeemi (sealhulgas hilisreaktsioonid kaks kuud peale ravi alustamist) tekkimise oht (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

CYP3A metabolismi indutseerivad ained

Sellised ained nagu karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifampitsiin ja naistepuna on tugevad CYP3A4/5 indutseerijad ja võivad vähendada aktiivsete toimeainete, temsiroliimuse ja selle metaboliidi siroliimuse, üldekspositsiooni. Seepärast tuleb vältida CYP3A4/5-t indutseerivate ainete pidevat manustamist RCC-ga patsientidele rohkem kui 5…7 päeva jooksul. CYP3A4/5 indutseerivate ainete samaaegset manustamist MCL-iga patsientidele on soovitatav vältida temsiroliimuse suurema annuse tõttu (vt lõik 4.5).

CYP3A metabolismi inhibeerivad ained

Sellised ained nagu proteaasi inhibiitorid (nelfinaviir, ritonaviir), seenevastased ravimid (nt itrakonasool, ketokonasool, vorikonasool) ja nefasodoon on tugevad CYP3A4 inhibeerijad ja võivad suurendada aktiivsete toimeainete, temsiroliimuse ja selle metaboliidi siroliimuse taset veres. Seepärast tuleb vältida samaaegset ravi ainetega, mis võivad CYP3A4 tugevasti inhibeerida. Samaaegset ravi mõõdukate CYP3A4 inhibeerijatega (nt aprepitant, erütromütsiin, flukonasool, verapamiil, greibimahl) võib ettevaatusega kasutada ainult 25 mg saavatel patsientidel ning seda tuleb vältida patsientidel, kes saavad suuremaid temsiroliimuse annuseid kui 25 mg (vt lõik 4.5). Tuleb kaaluda alternatiivset ravi ainetega, mis ei ole potentsiaalsed CYP3A4 inhibeerijad (vt lõik 4.5).

P-glükoproteiini mõjutavad ained

mTORi inhibiitorite ja P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorite samaaegne kasutamine võib suurendada mTOR-inhibiitorite sisaldust veres. Temsiroliimuse samaaegsel manustamisel P-glükoproteiini inhibeerivate ravimitega tuleb olla ettevaatlik. Patsiendi kliinilist seisundit tuleb hoolikalt jälgida. Vajalik võib olla temsiroliimuse annuse kohandamine (vt lõik 4.5).

Vaktsineerimised

Immunosupressandid võivad mõjutada ravivastust vaktsineerimisele. Ravi ajal temsiroliimusega võib vaktsineerimise efektiivsus väheneda. Elusvaktsiinide kasutamist tuleb ravi ajal temsiroliimusega vältida. Elusvaktsiinid on näiteks leetrite, mumpsi, punetiste vaktsiinid, suukaudne lastehalvatuse vaktsiin, *Calmette'i-Guérini* batsill (BCG), kollapalaviku, tuulerõugete ja TY21a tüüfusevaktsiin.

Teave abiainete kohta

Etanool
Pärast kontsentraadi esmast lahjendamist 1,8 ml kaasasoleva lahustiga sisaldab kontsentraadi ja lahusti segu 35 mahuprotsenti etanooli (alkoholi); s.t kuni 0,693 g temsiroliimuse 25 mg annuse kohta, mis on samaväärne 18 ml õlle või 7 ml veiniga annuse kohta. Patsiendid, kellele manustatakse MCL-i esmaseks raviks suurem annus 175 mg temsiroliimust, võivad saada kuni 4,85 g etanooli (samaväärne 122 ml õllega või 49 ml veiniga annuse kohta).

Maksimaalsel ööpäevasel üksikannusel (vt lõik 4.2) põhinev näide etanooli kontsentratsiooni kohta on järgmine:

- täiskasvanule kehakaaluga 70 kg, kellele manustatakse MCL-i esmaseks raviks suurem annus 175 mg temsiroliimust, on tulemuseks etanooli plasmakontsentratsioon 69,32 mg/kg, mis võib põhjustada veres alkoholi kontsentratsiooni suurenemist ligikaudu 11,5 mg 100 ml-s.

Täiskasvanul, kes on joonud klaasi veini või 500 ml õlut, on veres alkoholi kontsentratsioon tõenäoliselt ligikaudu 50 mg 100 ml-s.

Väike etanooli kogus selles ravimis ei oma tõenäoliselt toimet täiskasvanutele ja noorukitele. Toime lastele ei ole märkimisväärne. Võib esineda mõningane toime vastsündinutele ja väikelastele, nt somnolentsus.

Ravimi etanoolisisalduse tõttu tuleb selle kasutamist hoolikalt kaaluda järgmiste patsiendirühmade puhul, sest neil võib olla suurem risk etanooliga seotud kõrvaltoimete tekkeks:

- rasedad või imetavad naised (vt lõik 4.6);
- alkoholismi põdevad patsiendid.

Seda tuleb võtta arvesse rasedate või imetavate emade ning laste ja kõrge riskiga rühmade, näiteks maksahaiguse või epilepsiaga patsientide puhul. Selles ravimis sisalduv alkoholikogus võib muuta teiste ravimite toimet.

Koosmanustamine ravimitega, mis sisaldavad nt propüleenglükooli või etanooli, võib põhjustada etanooli kuhjumist ja kõrvaltoimete teket, eriti aeglase ja ebaküpse ainevahetusega väikelastel.

Alkoholi kogus selles ravimis võib mõjutada autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet (vt lõik 4.7).

Propüleenglükool
Torisel sisaldab propüleenglükooli (vt lõik 2). Maksimaalsel ööpäevasel üksikannusel (vt lõik 4.2) põhinev näide propüleenglükooli kontsentratsiooni kohta on järgmine: täiskasvanule kehakaaluga 70 kg, kellele manustatakse MCL-i esmaseks raviks suurem annus 175 mg temsiroliimust, on tulemuseks propüleenglükooli plasmakontsentratsioon 50,33 mg/kg ööpäevas.

Neeru- ja/või maksafunktsiooni kahjustusega patsiente, kellele manustatakse propüleenglükooli ≥ 50 mg/kg ööpäevas, tuleb kliiniliselt jälgida, sh neil tuleb mõõta osmolaarsuse ja/või anioonide vahet. Teatatud on erinevatest propüleenglükooliga seotud kõrvaltoimetest, nt neerukahjustus (äge tubulaarne nekroos), äge neerupuudulikkus ja maksakahjustus.

Propüleenglükooli sisaldavate ravimite pikaajaline manustamine, samuti alkoholi dehüdrogenaasi teiste substraatide (nt etanool) samaaegne manustamine suurendab propüleenglükooli kumuleerumise ja toksilisuse riski, eriti maksa- ja neerukahjustusega patsientidel.

Vastsündinutel võivad põhjustada raskeid kõrvaltoimeid propüleenglükooli annused ≥ 1 mg/kg ööpäevas; alla 5 aastastel lastel võivad põhjustada kõrvaltoimeid propüleenglükooli annused ≥ 50 mg/kg ööpäevas ja neid tohib manustada ainult juhupõhiselt.

Propüleenglükooli annuste ≥ 50 mg/kg ööpäevas manustamist rasedatele või imetavatele naistele peab kaaluma ainult juhupõhiselt (vt lõik 4.6).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

<u>Temsiroliimuse samaaegne kasutamine sunitiniibiga</u>

Temsiroliimuse kasutamisel koos sunitiniibiga tekkis annust piirav toksilisus. Annust piiravaid toksilisusi (3./4. astme erütematoosne makulopapulaarne lööve, podagra/tselluliit, mis vajas haiglaravi) täheldati kahel patsiendil kolmest, keda raviti I faasi uuringu esimeses kohordis temsiroliimuse intravenoossete annustega 15 mg nädalas ja sunitiniibi suukaudsete annustega 25 mg üks kord ööpäevas (1...28. päeval, millele järgnes 2-nädalane puhkus) (vt lõik 4.4).

<u>Samaaegne kasutamine angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite ja/või kaltsiumikanali blokaatoritega</u>

Patsientidel, kes said samaaegselt temsiroliimust või teisi mTORi inhibiitoreid ning AKE inhibiitorit (nt ramipriili) ja/või kaltsiumikanali blokaatorit (nt amlodipiini), täheldati angioneurootilise ödeemi (sealhulgas hilisreaktsioonid kaks kuud peale ravi alustamist) tekkeohu suurenemist (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

<u>CYP3A metabolismi indutseerivad ained</u>

Temsiroliimuse manustamine koos rifampitsiiniga, mis on tugev CYP3A4/5 indutseerija, ei mõjutanud oluliselt temsiroliimuse maksimaalset kontsentratsiooni (C_{max}) ja kontsentratsiooni ja aja kõveraalust pindala (AUC) pärast intravenoosset manustamist, kuid vähendas siroliimuse maksimaalset kontsentratsiooni 65% võrra ja kõveraalust pindala 56% võrra, võrreldes ainult temsiroliimus-raviga. Seepärast tuleb vältida samaaegset ravi ainetega, mis võivad CYP3A4/5-t indutseerida (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifampitsiin ja naistepuna) (vt lõik 4.4).

CYP3A metabolismi inhibeerivad ained

5 mg temsiroliimus samaaegne manustamine ketokonasooliga, mis on tugev CYP3A4 inhibiitor, ei mõjutanud oluliselt temsiroliimuse maksimaalset kontsentratsiooni ega kõveraalust pindala; kuid siroliimuse kõveraalune pindala suurenes 3,1-kordselt ja summaarne (temsiroliimus + siroliimus) kõveraalune pindala suurenes 2,3-kordselt, võrreldes ainult temsiroliimus-raviga. Seondumata siroliimuse kontsentratsioonidele avalduvat mõju ei ole kindlaks tehtud, kuid see on punaste verelibledega küllastuva seondumise tõttu eelduste kohaselt suurem kui mõju tasemetele täisveres. 25 mg annuse puhul võib see mõju olla ka märgatavam. Siroliimuse tasemeid veres tõstavad seetõttu ained, mis on CYP3A4 toime tugevad inhibeerijad (nt nelfinaviir, ritonaviir, itrakonasool, ketokonasool, vorikonasool, nefasodoon). Nende ainete ning temsiroliimuse samaaegset ravi tuleb vältida (vt vt lõik 4.4).

Samaaegsel ravimisel mõõdukate CYP3A4 inhibeerijatega (nt diltiaseem, verapamiil, klaritromütsiin, erütromütsiin, aprepitant, amiodaroon) tuleb olla ettevaatlik 25 mg saavatel patseintidel ning seda tuleb vältida patsientidel, kes saavad suuremaid temsiroliimuse annuseid kui 25 mg.

Kannabidiool (P-gp inhibiitor)

On teatatud teiste mTORi inhibiitorite sisalduse suurenemisest veres nende samaaegsel kasutamisel kannabidiooliga. Kannabidiooli samaaegne manustamine suu kaudu manustatava teise mTORi inhibiitoriga tervetel vabatahtlikel tehtud uuringus suurendas mTORi inhibiitori ekspositsiooni ligikaudu 2,5 korda nii C_{max}-i kui ka AUC korral, sest kannabidiool inhibeerib P-gp vahendatud väljavoolu sooles. *In vitro* on tõendatud, et temsiroliimus on P-gp substraat. Kannabidiooli samaaegsel manustamisel temsiroliimusega tuleb olla ettevaatlik, jälgides hoolikalt kõrvalnähte ja kohandades temsiroliimuse annust vastavalt vajadusele (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Koostoime ravimitega, mida metaboliseerib CYP2D6 või CYP3A4/5

CYP2D6 substraadi desipramiini kontsentratsioon jäi mõjutamata, kui seda manustati koos 25 mg temsiroliimusega 23-le tervele isikule. Toimet CYP2D6 inhibeerimisele pärast ühekordse 175 mg ja 75 mg temsiroliimuse annuse manustamist uuriti 36-l MCL-iga patsiendil, sh 4 aeglasel metaboliseerijal. Populatsiooni pisteline farmakokineetiline analüüs ei näidanud kliiniliselt olulist koostoimet CYP2D6 substraadi desipramiini kõveraalusele pindalale (AUC) ja maksimaalsele kontsentratsioonile (C_{max}). Temsiroliimuse koosmanustamisel koos ainetega, mis metaboliseeritakse CYP2D6 poolt, ei ole kliiniliselt olulist toimet ette näha.

Temsiroliimuse annuse 175 või 75 mg mõju CYP3A4/5 substraatidele ei ole uuritud. Kuid inimese maksa mikrosoomide *in vitro* uuring, millele järgnes füsioloogial põhinev farmakokineetiline modelleerimine, näitas, et pärast 175 mg temsiroliimuse annuse manustamist saavutatavad kontsentratsioonid veres võivad põhjustada CYP3A4/5 olulist inhibeerimist (vt lõik 5.2). Seepärast on soovitatav olla ettevaatlik 175 mg temsiroliimuse manustamisel koos ravimitega, mida metaboliseerib enamjaolt CYP3A4/5 ja millel on kitsas terapeutiline indeks.

Koostoimed ravimpreparaatidega, mis on P-glükoproteiini substraadid

Temsiroliimus inhibeeris *in vitro* uuringus P-glükoproteiini (P-gp) substraatide transporti IC_{50} väärtusega 2 µM. *In vivo* ei ole kliinilistes ravimitevahelise koostoime uuringus P-gp inhibeerimise toimet uuritud, siiski toetavad viimased lenalidomiidi (annuses 25 mg) ja temsiroliimuse (annuses 20 mg) kombinatsiooni I faasi uuringu eelandmed *in vitro* leidu ning viitavad suurenenud kõrvaltoimete riskile. Seetõttu tuleb temsiroliimuse samaaegsel manustamisel ravimpreparaatidega, mis on P-gp substraadid (nt digoksiin, vinkristiin, kolhitsiin, dabigatraan, lenalidomiid ja paklitakseel), patsiente hoolikalt jälgida samaaegselt manustatavate ravimpreparaatide kõrvaltoimete suhtes.

Amfifiilsed ained

Temsiroliimust on seostatud rottidel fosfolipidoosiga. Temsiroliimusega ravitud hiirtel ega ahvidel ei ole fosfolipidoosi täheldatud ning seda ei ole dokumenteeritud ka temsiroliimusega ravitud patsientidel. Kuigi fosfolipidoosi teket ei ole temsiroliimusega ravitud patsientidel näidatud, võib temsiroliimuse manustamisel koos teiste amfifiilsete ainetega, näiteks amiodarooni või statiinidega amfifiilse pulmonaalse toksilisuse oht suureneda.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised/ kontratseptsioon meestel ja naistel

Kuna võimaliku kokkupuutega raseduse algul seotud risk ei ole teada, tuleb fertiilses eas naistel soovitada hoiduda rasestumisest ravi ajal Toriseliga.

Fertiilses eas partnerite mehed peavad Toriseliga ravi ajal kasutama meditsiiniliselt vastuvõetavaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 5.3).

Rasedus

Temsiroliimuse kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Loomadega läbi viidud reproduktiivsusuuringutes põhjustas temsiroliimus rottidel ja küülikutel embrüo/loote toksilisust, mis avaldus suremusena ja loote kaalu alanemisena (koos sellega kaasneva skeleti luustumise aeglustumisega). Küülikutel täheldati teratogeenseid toimeid (omfalotseele) (vt lõik 5.3).

Võimalik risk inimesele ei ole teada. Toriseli ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud, kui riski lootele põhjendab eeldatav kasu emale. Rasedatel tuleb arvestada selle ravimi etanoolisisaldusega (vt lõik 4.4.).

Torisel sisaldab propüleenglükooli (vt lõik 4.4). Loom- ega inimuuringutes ei ole propüleenglükoolil näidatud toksilist toimet reproduktiivsusele ega arengule, kuid see võib mõjutada loodet. Propüleenglükooli annuse ≥ 50 mg/kg ööpäevas manustamist rasedatele peab kaaluma ainult juhupõhiselt.

Imetamine

Ei ole teada, kas temsiroliimus eritub inimese rinnapiima. Temsiroliimuse eritumist loomade piima ei ole uuritud. Kuid temsiroliimuse põhiline metaboliit siroliimus eritub lakteerivate rottide piima. Kuna temsiroliimus võib põhjustada rinnaga toidetavatel imikutel kõrvaltoimeid, tuleb imetamine ravi ajaks katkestada.
Imetavatel naistel tuleb arvestada selle ravimi etanoolisisaldusega (vt lõik 4.4.).

Torisel sisaldab propüleenglükooli (vt lõik 4.4). Loom- ega inimuuringutes ei ole propüleenglükoolil näidatud toksilist toimet reproduktiivsusele ega arengule, kuid seda on leitud rinnapiimast ja rinnaga toidetav imik võib seda suu kaudu omastada. Propüleenglükooli annuse ≥ 50 mg/kg ööpäevas manustamist imetavatele naistele peab kaaluma ainult juhupõhiselt.

Fertiilsus

Isastel rottidel vähenes viljakus ja spermatosoidide arvu vähenemine oli osaliselt pöörduv (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Olemasolevate andmete alusel temsiroliimus ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

Patsientidel, kellele manustatakse MCL-i esmaseks raviks suurem annus 175 mg temsiroliimust intravenoosselt, võib selles ravimis sisalduv etanoolikogus mõjutada autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet (vt lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes esinenud kõige tõsisemad temsiroliimuse kasutamise kõrvaltoimed on ülitundlikkus/infusioonireaktsioonid (sealhulgas mõned eluohtlikud ja harvad surmaga lõppenud reaktsioonid), hüperglükeemia/glükoosi talumatus, infektsioonid, interstitsiaalne kopsuhaigus (pneumoniit), hüperlipeemia, koljusisene hemorraagia, neerupuudulikkus, sooleperforatsioon, tüsistused haavade paranemisel, trombotsütopeenia, neutropeenia (sh febriilne neutropeenia), kopsuemboolia.

Vähemalt 20%-l RCC ja MCL-iga patsientidel esinenud kõrvaltoimete hulka (kõik raskusastmed) kuuluvad aneemia, iiveldus, lööve (sealhulgas lööve, kihelev lööve, makulopapulaarne lööve, mädavilliline lööve), söögiisu langus, ödeem, asteenia, väsimus, trombotsütopeenia, kõhulahtisus, püreksia, epistaksis, limaskestapõletik, stomatiit, oksendamine, hüperglükeemia, hüperkolesteroleemia, düsgeusia, kihelus, köha, infektsioon, pneumoonia, düspnoe.

Mõnel patsiendil, kes on kasutanud temsiroliimust koos alfainterferooniga, on esinenud katarakti.

III faasi uuringu tulemuste põhjal võivad teatavad kõrvaltoimed esineda tõenäolisemalt eakatel patsientidel, sealhulgas näoturse, kopsupõletik, pleuraefusioon, ärevus, depressioon, unetus, düspnoe, leukopeenia, lümfopeenia, müalgia, artralgia, ageusia, pearinglus, ülemiste hingamisteede infektsioon, mukosiit ja riniit.

Tõsised temsiroliimuse kasutamise kõrvaltoimed, mida esines kaugelearenenud RCC kliinilistes uuringutes, kuid mitte MCL-i kliinilistes uuringutes, on järgmised: anafülaksia, haavade halvenenud paranemine, surmaga lõppenud neerupuudulikkus ja kopsuemboolia.

Tõsised temsiroliimuse kasutamise kõrvaltoimed, mida esines MCL-i kliinilistes uuringutes, kuid mitte kaugelearenenud RCC kliinilistes uuringutes, on järgmised: trombotsütopeenia ja neutropeenia (sh febriilne neutropeenia).

Lisateavet tõsiste kõrvaltoimete kohta ning teatavate kõrvaltoimete tekkimisel rakendatavate meetmete kohta on esitatud lõigus 4.4.

MCL-i ravis tekkinud kõrvaltoimeid, nt 3. või 4. astme infektsioone või trombotsütopeeniat, esineb sagedamini nädalas 175 mg temsiroliimuse kasutamise järgselt, kui nädalas 75 mg temsiroliimuse kasutamisel või tavapärase keemiaravi korral.

Kõrvaltoimete loetelu

Kõrvaltoimed, millest teatati RCC ja MCL-iga patsientidel III faasi uuringutes, on loetletud allpool (tabel 1) organsüsteemi klasside, esinemissageduste ja raskusastme (NCI-CTCAE) kaupa. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: kõrvaltoimed RCC (uuring 3066K1-304) ja MCL (uuring 3066K1-305) uuringutest pärinevate andmete järgi

Organsüsteem	Sagedus	Kõrvaltoimed	Kõik astmed n (%)	3. ja 4. aste n (%)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Bakteriaalsed ja viirusinfektsioonid (sealhulgas infektsioon, viirusinfektsioon, tselluliit, vöötohatis, suuherpes, gripp, lihtherpes, oftalmiline vöötohatis, herpesviirus, bakteriaalne infektsioon, bronhiit*, abstsess, haavainfektsioon, postoperatiivsed haavainfektsioonid)	91 (28,3)	18 (5,6)
		Pneumoonia[a] (sealhulgas interstitsiaalne pneumoonia)	35 (10,9)	16 (5,0)
	Sage	Sepsis* (sealhulgas septiline šokk)	5 (1,6)	5 (1,6)
		Kandidiaas (sealhulgas oraalne ja anaalne kandidiaas) ja seeninfektsioonid/naha seeninfektsioonid	16 (5,0)	0 (0,0)
		Kuseteede infektsioon (sealhulgas tsüstiit)	29 (9,0)	6 (1,9)
		Ülemiste hingamisteede infektsioon	26 (8,1)	0 (0,0)
		Farüngiit	6 (1,9)	0 (0,0)
		Sinusiit	10 (3,1)	0 (0,0)
		Riniit	7 (2,2)	0 (0,0)
		Follikuliit	4 (1,2)	0 (0,0)
	Aeg-ajalt	Larüngiit	1 (0,3)	0 (0,0)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Neutropeenia	46 (14,3)	30 (9,3)
		Trombotsütopeenia**	97 (30,2)	56 (17,4)
		Anaeemia	132(41,1)	48 (15)
	Sage	Leukopeenia**	29 (9,0)	10 (3,1)
		Lümfopeenia	25 (7,8)	16 (5,0)
Immuunsüsteemi häired	Sage	Ülitundlikkusreaktsioonid/ ülitundlikkus ravimi suhtes	24 (7,5)	1 (0,3)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Hüperglükeemia	63 (19,6)	31 (9,7)
		Hüperkolesteroleemia	60 (18,7)	1 (0,3)
		Hüpertriglütserideemia	56 (17,4)	8 (2,5)
		Söögiisu langus	107 (33,3)	9 (2,8)
		Hüpokaleemia	44 (13,7)	13 (4,0)
	Sage	Suhkurtõbi	10 (3,1)	2 (0,6)
		Dehüdratsioon	17 (5,3)	8 (2,5)
		Hüpokaltseemia	21 (6,5)	5 (1,6)
		Hüpofosfateemia	26 (8,1)	14 (4,4)
		Hüperlipideemia	4 (1,2)	0 (0,0)
Psühhiaatrilised häired	Väga sage	Unetus	45 (14,0)	1 (0,3)
	Sage	Depressioon	16 (5,0)	0 (0,0)
		Ärevus	28 (8,7)	0 (0,0)
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Düsgeusia	55 (17,1)	0 (0,0)
		Peavalu	55 (17,1)	2 (0,6)
	Sage	Pearinglus	30 (9,3)	1 (0,3)
		Paresteesia	21 (6,5)	1 (0,3)

Organsüsteem	Sagedus	Kõrvaltoimed	Kõik astmed n (%)	3. ja 4. aste n (%)
		Unisus	8 (2,5)	1 (0,3)
		Ageusia	6 (1,9)	0 (0,0)
	Aeg-ajalt	Koljusisene verejooks	1 (0,3)	1 (0,3)
Silma kahjustused	Sage	Konjunktiviit (sealhulgas konjunktiviit, pisaravoolu häired)	16 (5,0)	1 (0,3)
	Aeg-ajalt	Silmaverejooks***	3 (0,9)	0 (0,0)
Südame häired	Aeg-ajalt	Perikardi efusioon	3 (0,9)	1 (0,3)
Vaskulaarsed häired	Sage	Venoosne trombemboolia (sealhulgas süvaveeni tromboos, venoosne tromboos)	7 (2,2)	4 (1,2)
		Tromboflebiit	4 (1,2)	0 (0,0)
		Hüpertensioon	20 (6,2)	3 (0,9)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Düspnoe[a]	79 (24,6)	27 (8,4)
		Epistaksis**	69 (21,5)	1 (0,3)
		Köha	93 (29,0)	3 (0,9)
	Sage	Interstitsiaalne kopsuhaigus[a]****	16 (5,0)	6 (1,9)
		Pleuraefusioon[a, b]	19 (5,9)	9 (2,8)
	Aeg-ajalt	Kopsuemboolia[a]	2 (0,6)	1 (0,3)
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus	109 (34,0)	5 (1,6)
		Diarröa	109(34,0)	16 (5,0)
		Stomatiit	67 (20,9)	3 (0,9)
		Oksendamine	57 (17,8)	4 (1,2)
		Kõhukinnisus	56 (17,4)	0 (0,0)
		Kõhuvalu	56 (17,4)	10 (3,1)
	Sage	Gastrointestinaalne verejooks (sealhulgas anaalne, rektaalne, hemorroidaalne, huulte ja suu verejooks, igemete veritsus)	16 (5,0)	4 (1,2)
		Gastriit**	7 (2,1)	2 (0,6)
		Düsfaagia	13 (4,0)	0 (0,0)
		Kõhupuhitus	14 (4,4)	1 (0,3)
		Aftoosne stomatiit	15 (4,7)	1 (0,3)
		Suuvalu	9 (2,8)	1 (0,3)
		Gingiviit	6 (1,9)	0 (0,0)
	Aeg-ajalt	Soole[a]/kaksteistsõrmiksoole perforatsioon	2 (0,6)	1 (0,3)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Nahalööve (sealhulgas lööve, kihelev lööve, makulopapulaarne lööve, lööve, generaliseerunud lööve, makulaarne lööve, papulaarne lööve)	138 (43,0)	16 (5,0)
		Kihelus (sealhulgas generaliseerunud sügelus)	69 (21,5)	4 (1,2)
		Naha kuivus	32 (10,0)	1 (0,3)
	Sage	Dermatiit	6 (1,9)	0 (0,0)
		Eksfoliatiivne lööve	5 (1,6)	0 (0,0)
		Akne	15 (4,7)	0(0,0)
		Küünte kahjustused	26 (8,1)	0 (0,0)
		Ekhümoos***	5 (1,6)	0 (0,0)
		Petehhiad***	4 (1,2)	0 (0,0)
	Väga sage	Artralgia	50 (15,6)	2 (0,6)

Organsüsteem	Sagedus	Kõrvaltoimed	Kõik astmed n (%)	3. ja 4. aste n (%)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Seljavalu	53 (16,5)	8 (2,5)
	Sage	Müalgia	19 (5,9)	0 (0,0)
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Neerupuudulikkus[a]	5 (1,6)	0 (0,0)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus	133 (41,4)	31 (9,7)
		Ödeem (sealhulgas generaliseerunud ödeem, näoturse, perifeerne ödeem, munandikoti turse, genitaalide turse)	122 (38,0)	11 (3,4)
		Asteenia[a]	67 (20,9)	16 (5,0)
		Limaskestapõletik	66 (20,6)	7 (2,2)
		Püreksia	91 (28,3)	5 (1,6)
		Valu	36 (11,2)	7 (2,2)
		Külmavärinad	32 (10,0)	1 (0,3)
		Valu rindkeres	32 (10,0)	1 (0,3)
	Aeg-ajalt	Haavade halb paranemine	2 (0,6)	0 (0,0)
Uuringud	Väga sage	Vere kreatiniinitaseme tõus	35 (10,9)	4 (1.2)
	Sage	Aspartaataminotransferaasi sisalduse suurenemine	27 (8,4)	5 (1,6)
	Sage	Alaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemine	17 (5,3)	2 (0,6)

a: üks surmaga lõppenud juhtum
b: üks surmaga lõppenud pleuraefusiooni juhtum esines MCL-i uuringu väikese annusega (175/25 mg) rühmas
* Enamik NCI-CTC 3. astme ja üle selle reaktsioonid, mida täheldati temsiroliimuse kliinilistes uuringutes MCL-i puhul
** Enamik NCI-CTC kõigi astmete reaktsioonid, mida täheldati temsiroliimuse kliinilistes uuringutes MCL-i puhul
*** Kõik NCI-CTC 1. ja 2. astme reaktsioonid, mida täheldati temsiroliimuse kliinilistes uuringutes MCL-i puhul
**** Interstitsiaalset kopsuhaigust määratletakse omavahel seotud eelistatud terminite rühmana: interstitsiaalne kopsuhaigus (n = 6), pneumoniit[a] (n = 7), alveoliit (n = 1), allergiline alveoliit (n = 1), kopsufibroos (n = 1) ja eosinofiilne pneumoonia (n = 0).

Allpool on loetletud kõrvaltoimed, millest teatati turuletulekujärgselt (tabel 2).

Tabel 2: turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed

Organsüsteem	Sagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Harv	*Pneumocystis jiroveci*'st põhjustatud kopsupõletik
Immuunsüsteemi häired	Teadmata	Angioneurootilise ödeemi tüüpi reaktsioonid
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Teadmata	Stevensi-Johnsoni sündroom
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	Teadmata	Rabdomüolüüs

<u>Valitud kõrvaltoimete kirjeldus</u>

Turuletulekujärgsed kogemused

Angioneurootilise ödeemi tüüpi reaktsioonidest on teatatud mõnel patsiendil, kelle puhul kasutati samaaegselt temsiroliimust ja AKE-inhibiitoreid.

Teatatud on *pneumocystis jiroveci*'st põhjustatud kopsupõletiku juhtudest, millest mõned on lõppenud surmaga (vt lõik 4.4).

Lapsed

1./2. faasi uuringus manustati temsiroliimust 71 patsiendile (59 patsienti 1…17-aastased ja 12 patsienti 18…12-aastased) annustes alates 10 mg/m^2 kuni 150 mg/m^2 (vt lõik 5.1).

Kõige suurema esinemissageduse protsendiga kõrvaltoimed patsientidel olid hematoloogilised (aneemia, leukopeenia, neutropeenia ja trombotsütopeenia) ja seotud ainevahetusega (hüperkolesteroleemia, hüperlipideemia, hüperglükeemia, seerumi aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) sisalduse suurenemine ja seerumi alaniini aminotransferaasi (ALAT) sisalduse suurenemine plasmas) ja seedimisega (mukosiit, stomatiit, iiveldus ja oksendamine).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Temsiroliimuse üleannustamise puhul spetsiaalne ravi puudub. Kuigi temsiroliimust on manustatud ohutult neeruvähiga patsientidele korduvate intravenoossete annustena kuni 220 mg/m^2, põhjustas MCL-i puhul kahel korral 330 mg temsiroliimuse manustamine nädalas ühele patsiendile 3. astme rektaalset verejooksu ja 2. astme diarröad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid ATC-kood: L01E G01

Toimemehhanism

Temsiroliimus on mTORi (imetajate rapamütsiini märklaud) selektiivne inhibiitor. Temsiroliimus seondub rakkudevahelise valguga (FKBP-12) ning valgu ja temsiroliimuse kompleks seondub rakkude jagunemist kontrolliva mTORiga ja inhibeerib selle toimet. *In vitro* võib temsiroliimus suurtes kontsentratsioonides (10...20 µM) kasutamisel seonduda mTORiga ja inhibeerida selle toimet FKBP-12 puudumisel. Täheldati rakkude kasvu inhibeerimise kahefaasilist reageerimist annusele. Suurte kontsentratsioonide tulemusena toimus *in vitro* rakkude kasvu täielik inhibeerimine, kuid ainult FKBP-12/temsiroliimuse kompleksi vahendatud inhibeerimine vähendas rakkude paljunemist ligikaudu 50%. mTORi toime inhibeerimise tulemusena lükkub nanomolaarsetel kontsentratsioonidel edasi ja mikromolaarsetel kontsentratsioonidel peatub ravitud kasvajarakkudes rakutsüklit reguleerivate valkude, nt D-tüüpi tsükliinide, s-myc ja ornitiindekarboksülaasi translatsiooni selektiivse häire tõttu kasv rakutsükli G1 faasis. Kui mTORi aktiivsust pärsitakse, blokeerub selle võime fosforüleeruda ja kontrollida sel teel rakkude jagunemist kontrollivate valkude translatsioonifaktorite (4E-BP1 ja S6K, mõlemad mTORist edasised etapid P13 kinaasi/AKT teel) toimet.

Lisaks rakutsüklis osalevate valkude reguleerimisele võib mTOR reguleerida hüpoksiat esilekutsuvate faktorite HIF-1 ja HIF-2-alfa translatsiooni. Need transkriptsioonifaktorid reguleerivad kasvajate võimet kohaneda hüpoksiliste mikrokeskkondadega ja produtseerida angiogeenset faktorit: vaskulaarse endoteeli kasvufaktorit (VEGF). Seega võib temsiroliimuse kasvajavastane toime tuleneda osaliselt ka selle võimest vähendada HIFi ja VEGFi taset kasvajas või kasvaja mikrokeskkonnas, pärssides veresoonte arengut.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Neerurakk-kartsinoom

Temsiroliimuse ohutust ja efektiivsust kaugelearenenud RCC ravis uuriti kahes järgmises randomiseeritud kliinilises uuringus.

RCC 1. kliiniline uuring
RCC 1. kliiniline uuring oli III faasi mitmekeskuseline 3 ravirühmaga randomiseeritud avatud uuring varem ravimata patsientidel, kellel oli kaugelearenenud RCC ja 3 või rohkem riskitegurit 6-st eelnevalt valitud prognostilisest riskitegurist (vähem kui 1 aasta RCC algsest diagnoosimisest kuni randomiseerimiseni, Karnofsky skoor 60 või 70, hemoglobiin alla normaalse taseme alumise piiri, korrigeeritud kaltsiumitase üle 10 mg/dl, laktaatdehüdrogenaas > 1,5 korda üle normaalse taseme ülempiiri, metastaasid mitmes elundis). Uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Teisesed tulemusnäitajad olid elulemus ilma haiguse progresseerumiseta, objektiivne ravivastuse määr, kliinilise kasu määr, ravi ebaõnnestumiseni kulunud aeg ja kvaliteediga korrigeeritud elulemuse mõõt. Patsiendid jagati 3 geograafilises piirkonnas eelneva nefrektoomia staatuse järgi kihtidesse ja randomiseeriti ühte järgmistest ravirühmadest (1:1:1): ravi ainult alfainterferooniga (n = 207), ainult temsiroliimusega (25 mg üks kord nädalas; n = 209) või alfainterferooni ja temsiroliimusega koos (n = 210).

RCC 1. kliinilises uuringus seostati temsiroliimus 25 mg kasutamist 2. varem kindlaksmääratud vahenalüüsis (n = 446 juhtu, p = 0,0078) statistiliselt olulise eelisega alfainterferooniga võrreldes esmase tulemusnäitaja, üldise elulemuse suhtes. Temsiroliimuse ravirühmas suurenes üldise elulemuse mediaan 49%, võrreldes alfainterferooni ravirühmaga. Võrreldes alfainterferoonigaseostati temsiroliimust statistiliselt oluliste eelistega ka progresseerumiseta elulemuse, ravi ebaõnnestumiseni kulunud aja ja kliinilise kasu määra teiseste tulemusnäitajate suhtes.

Temsiroliimuse 15 mg kasutamisel koos alfainterferooniga üldine elulemus oluliselt ei suurenenud, võrreldes ainult alfainterferooni kasutamisega vaheanalüüsis (mediaan 8,4 kuud *vs.* 7,3 kuud, riskide suhe = 0,96, p = 0,6965) ja lõplikus analüüsis (mediaan 8,4 kuud *vs*. 7,3 kuud, riskide suhe = 0,93, p = 0,4902). Temsiroliimuse kasutamisel koos alfainterferooniga suurenes statistiliselt oluliselt teatavate 3. kuni 4. astme kõrvaltoimete sagedus (kehakaalu langus, aneemia, neutropeenia, trombotsütopeenia ja limaskestapõletik), võrreldes ainult alfainterferooni ja ainult temsiroliimuse ravirühmades täheldatud kõrvaltoimetega.

Kokkuvõte temsiroliimusega läbi viidud RCC 1. kliinilise uuringu efektiivsusega seotud tulemustest

Parameeter	**Temsiroliimus** n = 209	**Alfainterferoon** n = 207	**p-väärtus**[a]	**Riskide suhe (95%-line usaldusvahemik)**[b]
Varem kindlaksmääratud vaheanalüüs				
Üldise elulemuse mediaan Kuude arv (95%-line usaldusvahemik)	10,9 (8,6; 12,7)	7,3 (6,1; 8,8)	0,0078	0,73 (0,58; 0,92)
Lõplik analüüs				

Üldise elulemuse mediaan Kuude arv (95%-line usaldusvahemik)	10,9 (8,6; 12,7)	7,3 (6,1; 8,8)	0,0252	0,78 (0,63; 0,97)
Progresseerumiseta elulemuse sõltumatu hinnangu mediaan Kuude arv (95%-line usaldusvahemik)	5,6 (3,9; 7,2)	3,2 (2,2; 4,0)	0,0042	0,74 (0,60; 0,91)
Progresseerumiseta elulemuse uuringuarsti hinnangu mediaan Kuude arv (95%-line usaldusvahemik)	3,8 (3,6; 5,2)	1,9 (1,9; 2,2)	0,0028	0,74 (0,60; 0,90)
Üldine ravivastuse määr sõltumatu hinnangu järgi %-des (95%-line usaldusvahemik)	9,1 (5,2; 13,0)	5,3 (2,3; 8,4)	0,1361[c]	Ei ole kohaldatav

[a] Eelneva nefrektoomia ja piirkonna järgi kihtidesse jagatuna, logaritmilise astaktesti järgi.
[b] Eelneva nefrektoomia ja piirkonna järgi kihtidesse jagatuna, Coxi proportsionaalse riskimudeli järgi.
[c] Eelneva nefrektoomia ja piirkonna järgi kihtidesse jagatuna, Cochrani-Manteli-Haenszeli testi järgi.

RCC 1. kliinilises uuringus olid 31% temsiroliimusega ravitud patsientidest 65-aastased või vanemad. Alla 65 aasta vanuste patsientide seas oli üldise elulemuse mediaan 12 kuud (95%-line usaldusvahemik 9,9, 14,2) ja riskide suhe 0,67 (95%-line usaldusvahemik 0,52, 0,87), võrreldes alfainterferooniga ravitud patsientidega. 65-aastaste või vanemate patsientide üldise elulemuse mediaan oli 8,6 kuud (95%-line usaldusvahemik 6,4, 11,5) ja riskide suhe 1,15 (95%-line usaldusvahemik 0,78, 1,68), võrreldes alfainterferooniga ravitud patsientidega.

RCC 2. kliiniline uuring
RCC 2. kliiniline uuring oli randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline uuring ambulatoorsete patsientidega temsiroliimuse kolme annusetaseme efektiivsuse, ohutuse ja farmakokineetika hindamiseks kaugelearenenud RCC-ga varem ravitud patsientidel. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli objektiivne ravivastuse määr ning hinnati ka üldist elulemust. 111 patsienti randomiseeriti suhtega 1:1:1 ravirühmadesse, kus neile manustati üks kord nädalas 25 mg, 75 mg või 250 mg intravenoosset temsiroliimust. 25 mg ravirühmas (n = 36) olid kõikidel patsientidel metastaasid; 4 (11%) patsienti ei olnud varem keemia- ega immuunravi saanud; 17 (47%) olid saanud varem ühe ravikuuri ja 15 (42%) olid saanud varem 2 või rohkem RCC vastast ravikuuri. 27 patsiendil (75%) oli teostatud nefrektoomia. 24 patsiendil (67%) oli ECOG-i (*Eastern Cooperative Oncology Group*) skoor (PS) = 1 ja 12 patsiendil (33%) oli ECOG PS = 0.

Patsientidel, kes said üks kord nädalas ravi 25 mg temsiroliimusega, oli üldise elulemuse mediaan 13,8 kuud (95%-line usaldusvahemik: 9,0…18,7 kuud); objektiivne ravivastuse määr oli 5,6% (95%-line usaldusvahemik: 0,7…18,7%).

<u>*Mantelrakuline lümfoom*</u>

Intravenoosse temsiroliimuse kasutamise ohutust ja efektiivsust retsidiveerunud ja/või refraktoorse MCL-i raviks uuriti järgmises III faasi kliinilises uuringus.

MCL-i kliiniline uuring
MCL-i kliiniline uuring on kontrollrühmaga, randomiseeritud, avatud, mitmekeskuseline ambulatoorsete patsientide uuring, milles võrreldi temsiroliimuse 2 erinevat annustamisskeemi uuringuarsti valitud raviga retsidiveerunud ja/või refraktoorse MCL-iga patsientide ravis. Uuringus osalemise tingimustele vastasid MCL-iga patsiendid (kelle diagnoos oli kinnitatud histoloogiliselt, immuunfenotüübi ja tsükliini D1 analüüsiga), kes olid saanud varem 2 kuni 7 ravikuuri, mille hulka kuulusid antratsükliinid ja alküülivad ained ning rituksimab (ning võis kuuluda ka vereloome

tüvirakkude siirdamine) ning kelle haigus oli retsidiveerunud ja/või refraktoorne. Uuringus osalejad määrati juhuslikkuse alusel suhtega 1:1:1 rühmadesse, kellele manustati intravenoosset temsiroliimust 175 mg (3 järjestikust annust üks kord nädalas) ja seejärel 75 mg üks kord nädalas (n = 54), intravenoosset temsiroliimust 175 mg nädalas (3 järjestikust annust üks kord nädalas) ja seejärel 25 mg üks kord nädalas (n = 54) või uuringuarsti valitud ravi ainsa ravimiga (nagu uuringuplaanis ette nähtud; n = 54). Uuringuarsti valitud raviskeemid olid järgmised: gemtsitabiin [intravenoosne: 22 (41,5%)], fludarabiin [intravenoosne: 12 (22,6%) või suukaudne: 2 (3,8%), klorambutsiil (suukaudne:3 (5,7%)], kladribiin [intravenoosne: 3 (5,7%)], etoposiid [IV: 3 (5,7%)], tsüklofosfamiid [suukaudne: 2 (3,8%)], talidomiid [suukaudne: 2 (3,8%)], vinblastiin [IV: 2 (3,8%)], alemtusumab [intravenoosne: 1 (1,9%)] ja lenalidomiid [suukaudne: 1 (1,9%)]. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progresseerumiseta elulemus sõltumatu röntgenoloogi hinnangul ja onkoloogilise läbivaatuse tulemusena. Teisesed tulemusnäitajad olid üldine elulemus ja objektiivne ravivastuse määr.

Kokkuvõte MCL-i kliinilisest uuringust on esitatud järgmises tabelis. Temsiroliimuse 175/75 manustamine (temsiroliimus 175 mg üks kord nädalas 3 nädala vältel ja seejärel 75 mg üks kord nädalas) parandas retsidiveerunud ja/või refraktoorse MCL-iga patsientidel statistiliselt oluliselt (riskisuhe = 0,44; p-väärtus = 0,0009) progresseerumiseta elulemust võrreldes uuringuarsti valitud raviga. Temsiroliimuse 175/75 mg rühmas pikenes keskmine progresseerumiseta elulemus (4,8 kuud) 2,9 kuu võrra võrreldes uuringuarsti valitud ravi rühmaga (1,9 kuud). Üldine elulemus oli sellega sarnane.

Temsiroliimuse kasutamisega kaasnesid ka statistiliselt olulised eelised teisese tulemusnäitaja, üldise ravivastuse määra suhtes uuringuarsti valitud raviga võrreldes. Progresseerumiseta elulemuse ja üldise ravivastuse määra hindamisel lähtuti tuumori ravivastuse sõltumatust pimekoodiga kaitstud röntgenoloogilisest hindamisest, kasutades rahvusvahelisel seminaril kehtestatud kriteeriume.

Kokkuvõte efektiivsusega seotud tulemustest MCL-i kliinilises uuringus temsiroliimuse kasutamisega

Parameeter	**Temsiroliimus** 175/75 mg n=54	**Uuringuarsti valitud ravi (uuringuarsti valik)** n=54	**p-väärtus**	**Riskisuhe (97,5% usaldus-vahemik)**[a]
Progresseerumiseta elulemuse mediaan[b] kuudes (97,5% usaldusvahemik)	4,8 (3,1; 8,1)	1,9 (1,6; 2,5)	0,0009[c]	0,44 (0,25; 0,78)
Objektiivne ravivastuse määr,[b] % (95% usaldusvahemik)	22,2 (11,1; 33,3)	1,9 (0,0; 5,4)	0,0019[d]	–
Üldine elulemus,[b] kuudes (95% usaldusvahemik)	12,8 (8,6; 22,3)	10,3 (5,8; 15,8)	0,2970[c]	0,78 (0,49; 1,24)
1 aasta elulemuse määr % (97,5% usaldusvahemik)	0,47 (0,31; 0,61)	0,46 (0,30; 0,60)		

[a] Võrreldes uuringuarsti valitud raviga, Coxi võrdelise riski mudeli alusel.
[b] Hinnang haigusele põhineb röntgenoloogilisel läbivaatusel sõltumatute röntgenoloogide poolt ja kliiniliste andmete läbivaatamisel sõltumatute onkoloogide poolt.
[c] Võrreldes uuringuarsti valitud raviga, logaritmilise astaktesti alusel.
[d] Võrreldes ainult uuringuarsti valitud ravi kasutamisega, Fisher-Yates'i testi alusel.

Ravirühmas, kus kasutati temsiroliimuse 175 mg annust (3 järjestikust annust üks kord nädalas) ja seejärel 25 mg üks kord nädalas, progresseerumiseta elulemus oluliselt ei pikenenud uuringuarsti valitud raviga võrreldes (mediaan 3,4 *vs.* 1,9 kuud, riskisuhe = 0,65, usaldusvahemik = 0,39, 1,10, p = 0,0618).

MCL-i kliinilises uuringus ei olnud efektiivsuse andmetes erinevusi olenevalt patsiendi vanusest, soost, rassist, geograafilisest piirkonnast või haiguse iseärasustest ravi algul.

Lapsed

1./2. faasi ohutuse ja esialgse efektiivsuse uuringus manustati temsiroliimust 71 patsiendile (59 patsienti 1…17-aastased ja 12 patsienti 18…12-aastased) 60-minutilise intravenoosse infusioonina üks kord nädalas kolmenädalaste tsüklitena. 1. osas manustati 14 patsiendile vanuses 1…17 aastat, kellel olid kaugelearenenud korduvad/refraktoorsed soliidtuumorid, temsiroliimust annustes 10 mg/m^2 kuni 150 mg/m^2. 2. osas manustati 45 patsiendile vanuses 1…17 aastat, kellel oli korduv/taastekkinud rabdomüosarkoom, neuroblastoom või kõrge pahaloomulisuse astmega glioom, temsiroliimust annuses 75 mg/m^2 nädalas. Kõrvaltoimed olid üldjuhul sarnased täiskasvanutel tekkinud kõrvaltoimetega (vt lõik 4.8).

Temsiroliimus osutus neuroblastoomiga, rabdomüosarkoomiga ja kõrge pahaloomulisuse astmega glioomiga (n = 52) laste ravis ebaefektiivseks. Neuroblastoomiga uuringus osalejatel oli objektiivse ravivastuse määr 5,3% (95% usaldusvahemik: 0,1%, 26,0%). Pärast 12-nädalast ravi rabdomüosarkoomiga või kõrge pahaloomulisuse astmega glioomiga uuringus osalejatel ravivastust ei täheldatud. Ükski 3 kohordist ei vastanud uuringu Simoni 2-astmelise ülesehituse teise astmega jätkamise kriteeriumile.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Toriseliga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta MCL-i korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast temsiroliimuse ühekordse 25 mg intravenoosse annuse manustamist vähihaigetele oli keskmine maksimaalne kontsentratsioon täisveres 585 ng/ml (variatsioonikordaja [CV] = 14%) ja keskmine kõveraalune pindala veres 1627 ng h/ml (CV = 26%). Patsientidel, kellele manustati 175 mg üks kord nädalas 3 nädala vältel ja seejärel 75 mg üks kord nädalas, oli hinnanguline C_{max} infusiooni lõpuks 1. nädalal 2457 ng/ml ja 3. nädalal 2574 ng/ml.

Jaotumine

Temsiroliimuse kontsentratsioonid vähenevad täisveres polüeksponentsiaalselt ja jaotumine tuleneb eelistatavast seondumisest FKBP-12-ga vererakkudes. Seondumise keskmine ± standardhälve (SD) dissotsiatsioonikonstant (K_d) oli 5,1 ± 3,0 ng/ml, mis näitab kontsentratsiooni, mille puhul 50% seondumiskohtadest vererakkudes olid hõivatud. Temsiroliimuse jaotumine on annusest sõltuv ja keskmine (10., 90. protsentiil) maksimaalne spetsiifiline seondumine vererakkudes on 1,4 mg (0,47…2,5 mg). Pärast temsiroliimuse ühekordset intravenoosset 25 mg annust oli selle keskmine jaotumismaht vähiga patsientide täisveres stabiilses olekus 172 liitrit.

Biotransformatsioon

Pärast intravenoosset ravi oli inimestel temsiroliimuse põhiline metaboliit siroliimus, mis on sama tugeva toimega. Temsiroliimuse metabolismi *in vitro* uuringutes täheldati siroliimust, seko-temsiroliimust ja seko-siroliimust; täiendavad ainevahetusteed olid hüdroksüülimine, redutseerimine ja demetülatsioon. Pärast ühekordse 25 mg intravenoosse annuse manustamist vähihaigetele oli

siroliimuse kõveraalune pindala 2,7 korda suurem kui temsiroliimuse kõveraalune pindala, mis tulenes põhiliselt siroliimuse pikemast poolväärtusajast.

Eritumine

Pärast temsiroliimuse ühekordse 25 mg intravenoosse annuse manustamist oli temsiroliimuse keskmine (± standardhälve) süsteemne kliirens täisverest 11,4 ± 2,4 l/h. Temsiroliimuse ja siroliimuse keskmised poolväärtusajad olid vastavalt 17,7 ja 73,3 tundi. Pärast [^{14}C]-temsiroliimuse manustamist toimus eritumine valdavalt roojaga (78%). Toimeaine ja metaboliitide elimineerumine neerude kaudu moodustas 4,6% manustatud annusest. Inimese väljaheiteproovidest sulfaate ega glükuroniidi konjugaate ei leitud, mis näitab, et sulfaatimine ega glükuronidatsioon ei näi olevat tähtsamad temsiroliimuse eritumisteed. Seega nende metabolismiteede inhibiitorid temsiroliimuse eliminatsiooni eeldatavalt ei mõjuta.

Mudeli alusel prognoositud plasmakliirensi väärtused pärast 175 mg annuse kasutamist 3 nädala jooksul ja seejärel 75 mg annuse manustamist 3 nädala jooksul näitavad temsiroliimuse ja metaboliidi siroliimuse madalamaid kontsentratsioone vastavalt 1,2 ng/ml ja 10,7 ng/ml.

Tõendati *in vitro*, et temsiroliimus ja siroliimus on P-gp substraadid.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

CYP isovormide inhibeerimine
In vitro uuringutes inimese maksa mikrosoomidega inhibeeris temsiroliimus CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C9 ja CYP2C8 katalüütilist aktiivsust, Ki väärtused olid vastavalt 3,1, 1,5, 14 ja 27 µM.

IC_{50} väärtused CYP2B6 ja CYP2E1 inhibeerimisel temsiroliimuse poolt olid vastavalt 48 ja 100 µM. Temsiroliimuse keskmise C_{max} kontsentratsiooni 2,6 µM põhjal täisveres MCL-iga patsientidel, kes saavad 175 mg annuse, võib 175 mg temsiroliimuse annusega ravitavatel patsientidel potentsiaalselt tekkida koostoimeid samaaegselt manustatavate ravimpreparaatidega, mis on CYP3A4/5 substraadid (vt lõik 4.5). Füsioloogial põhinev farmakokineetiline modelleerimine näitas, et pärast 4 nädalat kestnud ravi temsiroliimusega võib midasolaami AUC tõusta 3...4 korda ja C_{max} ligikaudu 1,5 korda, kui midasolaami manustati mõne tunni jooksul pärast temsiroliimuse infusiooni algust. Siiski on ebatõenäoline, et temsiroliimuse kontsentratsioonid täisveres pärast temsiroliimuse intravenoosset manustamist inhibeerivad samaaegselt kasutatavate, CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 või CYP2E1 substraatideks olevate ravimpreparaatide metaboolset kliirensit.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus
Temsiroliimust tuleb kasutada ettevaatusega maksakahjustusega patsientide ravimisel.

Temsiroliimus eritub valdavalt maksa kaudu.

Temsiroliimuse ja siroliimuse farmakokineetikat maksakahjustusega patsientidel on hinnatud kasvava annusega avatud uuringus 110 patsiendil, kellel olid kaugelearenenud pahaloomulised kasvajad ja kas normaalne või kahjustatud neerufunktsioon. 7 patsiendil, kellel oli raske maksafunktsiooni kahjustus (ODWG klassifikatsiooni järgi D-rühm) ja kellele manustati 10 mg temsiroliimust, oli temsiroliimuse keskmine AUC ligikaudu 1,7 korda suurem kui 7 patsiendil, kellel oli kerge maksafunktsiooni kahjustus (ODWG B-rühm). Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on soovitatav vähendada temsiroliimuse annus 10 mg-ni, et temsiroliimuse pluss siroliimuse tasemed veres (keskmine AUC_{sum} ligikaudu 6510 ng h/ml; n = 7) oleksid ligikaudu sarnased 25 mg annuse

kasutamisel normaalse maksafunktsiooniga patsientidel esinenud tasemega (keskmine AUC_{sum} ligikaudu 6580 ng h/ml; n = 6) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Temsiroliimuse ja siroliimuse AUC_{sum} sarnanes 8. päeval kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel, kes said 25 mg temsiroliimust, sellele, mida täheldati maksakahjustuseta patsientidel, kes said temsiroliimust 75 mg (keskmine AUC_{sum} kerge maksakahjustuse puhul ligikaudu 9770 ng h/ml; n = 13, mõõduka puhul ligikaudu 12380 ng h/ml; n = 6, normaalse funktsiooni puhul ligikaudu 10580 ng h/ml; n = 4).

Sugu, kehakaal, rass, vanus
Sugu temsiroliimuse ja siroliimuse farmakokineetikat oluliselt ei mõjuta. Valgest rassist populatsiooni andmete võrdlemisel jaapanlaste või mustanahaliste populatsioonidega olulisi ravimi ekspositsiooni erinevusi ei ilmnenud.

Populatsiooni farmakokineetikal põhinevate andmete analüüsis seostati kehakaalu suurenemisega (38,6 kuni 158,9 kg) siroliimuse madalaima kontsentratsiooni vahemiku kahekordistumist täisveres.

Farmakokineetilised andmed on kättesaadavad temsiroliimuse ja siroliimuse kasutamise kohta kuni 79-aastastel patsientidel. Näib, et vanus temsiroliimuse ja siroliimuse farmakokineetikat oluliselt ei mõjuta.

Lapsed
Lastel oli temsiroliimuse kliirens väiksem ja ekspositsioon (AUC) suurem kui täiskasvanutel. Samas siroliimuse ekspositsioon oli lastel samavõrra väiksem, seega puhas ekspositsioon mõõdetuna temsiroliimuse ja siroliimuse ekspositsiooni summaga AUC_s (AUC_{sum}) oli täiskasvanutega võrreldav.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Järgnevalt toodud kõrvaltoimed ei ilmnenud kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes raviannustele sarnaste või neist väiksemate annuste manustamisel loomadele ning need võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised: kõhunäärme Langerhansi saarekeste rakkude vakuoliseerumine (rott), munandite tuubulite degeneratsioon (hiir, rott ja ahv), lümfikoe atroofia (hiir, rott ja ahv), jämesoole/umbsoole sega-rakutüüpi infektsioon (ahv) ja pulmonaalne fosfolipidoos (rott).

Ahvidel täheldati diarröad koos umb- või käärsoole sega-rakutüüpi infektsiooniga, mida seostati põletikureaktsiooniga ning mis võis olla põhjustatud soolte normaalse floora häirumisest.

Hiirtel, rottidel ja ahvidel täheldati üldiseid põletikureaktsioone, mida näitasid fibrinogeeni ja neutrofiilide taseme tõus ja/või muutused seerumi valgutasemes, kuigi need kliinilised patoloogilised muutused tulenesid mõnedel juhtudel naha- või sooltepõletikust, nagu eespool märgitud. Mõnel loomal ei olnud põletikule viitavaid kliinilisi nähte ega histoloogilisi muutusi.

Temsiroliimus ei olnud *in vitro* (bakterite pöördmutatsioon *Salmonella typhimurium* ja *Escherichia coli* bakteritel, mutatsioon hiire lümfoomi rakkudes ja kromosoomaberratsioon hiina hamstri munasarjarakkudes) ja *in vivo* (hiire mikrotuum) katsetes genotoksiline.

Temsiroliimuse kantserogeensust ei ole uuritud; temsiroliimuse põhiline metaboliit inimestel siroliimus oli siiski hiirtele ja rottidele kantserogeenne. Hiirte ja/või rottidega läbi viidud kantserogeensuse uuringutes täheldati järgmisi mõjusid: granulotsütaarne leukeemia, lümfoom, hepatotsellulaarne adenoom ja kartsinoom ja munandiadenoom.

Hiirtel, rottidel ja ahvidel täheldati munandite kaalu vähenemist ja/või histoloogilisi kahjustusi (nt tubulaarset atroofiat ja tubulaarseid hiidrakke). Rottidel kaasnes nende muutustega suguelundite manuste (munandimanused, eesnääre, seemnepõied) kaalu vähenemine. Paljunemisvõimet kahjustava mürgisuse uuringutes vähenes isastel rottidel viljakus ja spermatosoidide arvu vähenemine oli osaliselt

pöörduv. Loomade ekspositsioon ravimile oli väiksem kui inimestel, kes said temsiroliimust kliiniliselt asjakohastes annustes.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kontsentraat
Veevaba etanool
all-rac-alfa-tokoferool (E307)
Propüleenglükool (E1520)
Sidrunhape (E330)

Lahusti
Polüsorbaat 80 (E433)
Makrogool 400
Veevaba etanool

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Torisel 30 mg kontsentraati ei tohi lisada vahetult infusioonvesilahustele. Torisel 30 mg kontsentraadi vahetul lisamisel vesilahustele ravim sadestub.

Enne Torisel 30 mg kontsentraadi lisamist infusioonilahusele lahjendage see alati kaasasoleva 1,8 ml lahustiga. Kontsentraadi ja lahusti segu tohib manustada ainult naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses.

Toriseli lahjendatud lahus sisaldab polüsorbaat 80, mis teadaolevalt suurendab di(2-etüülheksüül)ftalaadi (DEHP) eraldumist polüvinüülkloriidist (PVC). Seda sobimatust tuleb võtta arvesse Toriseli ettevalmistamisel ja manustamisel. Tähtis on hoolikalt järgida lõikudes 4.2 ja 6.6 antud soovitusi.

Polüvinüülkloriidist kotte ja meditsiiniseadmeid ei tohi polüsorbaat 80 sisaldavate preparaatide manustamiseks kasutada, kuna polüsorbaat 80 leostab PVCst DEHPd.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
3 aastat.

Pärast Torisel 30 mg kontsentraadi eelnevat lahjendamist 1,8 ml kaasasoleva lahustiga
24 tundi temperatuuril kuni 25 °C ja valguse eest kaitstult.

Pärast kontsentraadi ja lahusti segu edasist lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega
6 tundi temperatuuril kuni 25 °C ja valguse eest kaitstult.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 ºC...8 ºC)

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaalid originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamisti vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kontsentraat
Läbipaistvast klaasist viaal (1. tüüpi) butüülkummist korgi ja plastmassist äratõmmatava kaanega, millel on alumiiniumsulgur. Sisaldab 1,2 ml kontsentraati.

Lahusti
Läbipaistvast klaasist viaal (1. tüüpi) butüülkummist korgi ja plastmassist äratõmmatava kaanega, millel on alumiiniumsulgur. Sisaldab 2,2 ml lahustit.

Pakendi suurus: 1 viaal kontsentraadiga ja 1 viaal lahustiga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Koostisosade käsitsemise ja ettevalmistamise ajal tuleb Toriseli kaitsta ülemäärase tubase või päikesevalguse eest.

Lahjendatud Torisel sisaldab polüsorbaat 80 ja seetõttu tuleb kasutada sobivaid manustamisvahendeid (vt lõigud 6.1 ja 6.2).

Toriseliga kokkupuutuvad kotid ja anumad peavad olema valmistatud klaasist, polüolefiinist või polüetüleenist.

Toriseli kontsentraati ja lahustit peab enne manustamist visuaalselt kontrollima osakeste ja värvuse muutuse suhtes.

Mitte kasutada osakeste olemasolu või värvuse muutuse korral. Kasutada uut viaali.

Lahjendamine

Enne naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse infusioonile lisamist tuleb infusioonilahuse kontsentraat lahjendada kaasasoleva lahustiga.

Märkus: MCL-i puhul on vaja iga rohkem kui 25 mg suuruse annuse manustamiseks mitut viaali. Iga Toriseli viaal tuleb lahjendada alltoodud juhiste kohaselt. Kontsentraadi ja lahusti segu vajalik kogus igast viaalist tuleb koondada ühte süstlasse kiireks süstimiseks 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusesse (vt lõik 4.2).

Kontsentraadi ja lahusti segu peab visuaalselt kontrollima osakeste ja värvuse muutuse suhtes.

Mitte kasutada osakeste olemasolu või värvuse muutuse korral.

Lahuse ettevalmistamine peab toimuma aseptilistes tingimustes järgmise kahesammulise protsessina vastavalt kohalikele nõuetele tsütotoksiliste/tsütostaatiliste ravimpreparaatide käsitsemise kohta:

1. SAMM: INFUSIOONILAHUSE KONTSENTRAADI LAHJENDAMINE KAASASOLEVA LAHUSTIGA

- tõmmake välja 1,8 ml kaasasolevat lahustit;
- süstige 1,8 ml lahustit Torisel 30 mg kontsentraadi viaali;

- segage lahusti ja kontsentraat hästi läbi pöörates viaali tagurpidi. Jätke piisavalt aega õhumullide kadumiseks. Lahus on selge või veidi hägune, värvitu kuni helekollane või kollane ning praktiliselt ei sisalda nähtavaid osakesi.

Üks Toriseli kontsentraadi viaal sisaldab 30 mg temsiroliimust: 1,2 ml kontsentraadi lahjendamisel 1,8 ml kaasasoleva lahustiga saavutatakse kokku 3,0 ml temsiroliimust, mille kontsentratsioon on 10 mg/ml. Kontsentraadi ja lahusti segu püsib temperatuuril kuni 25 °C stabiilsena kuni 24 tundi.

2. SAMM: INFUSOONILAHUSE KONTSENTRAADI JA LAHUSTI SEGU LISAMINE NAATRIUMKLORIIDI 9 MG/ML (0,9%) SÜSTELAHUSELE

- võtke viaalist kontsentraadi ja lahusti segu (sisaldab temsiroliimust 10 mg/ml) vajalik kogus, s.t temsiroliimuse 25 mg annuse puhul 2,5 ml;
- süstige väljavõetud kogus kiiresti 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusesse, et see piisavalt seguneks.

Koostisosade segamiseks pööratakse kotti või pudelit tagurpidi, vältides liigset raputamist, mis võib vahtu tekitada.

Kotis või pudelis olevat valmislahust peab enne manustamist osakeste ja värvuse muutuse suhtes visuaalselt kontrollima. Toriseli komponente naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses tuleb kaitsta ülemäärase tubase või päikesevalguse eest.

MCL-i puhul on vaja iga rohkem kui 25 mg suuruse annuse manustamiseks mitut viaali.

Manustamine

- Lahjendatud valmislahuse manustamine tuleb viia lõpule kuue tunni jooksul alates Toriseli algsest lisamisest naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusele.

- Toriseli infundeeritakse 30…60 minuti jooksul üks kord nädalas. Eelistatav manustamisviis on infusioonipumba kasutamine, et tagada ravimi täpne annustamine.

- Manustamiseks tuleb kasutada sobivaid vahendeid, millega välditakse ravimi ülemäärast kadu ja väheneb DEHP eraldumine. Manustamisvahenditeks sobivad mitte-DEHPst või mitte-PVCst voolikud koos sobiva filtriga. Soovitatav on kasutada manustamiseks polüeetersulfoonist voolikufiltrit, mille ava suurus ei ületa 5 mikronit, et vältida 5 mikronist suuremate osakeste infundeerimist. Kui kättesaadavale manustamiskomplektile ei saa voolufiltrit vahele lisada, tuleb filter (s.t lõppfilter) lisada komplekti lõppu enne segu jõudmist patsiendi veeni. Võib kasutada erinevaid lõppfiltreid filtri ava suurusega 0,2...5 mikronit. Nii vahe- kui ka lõppfiltri kasutamine ei ole soovitatav (vt lõigud 6.1 ja 6.2).

- Toriseli lahjendatud lahus sisaldab polüsorbaat 80 ja seetõttu tuleb kasutada sobivaid manustamisvahendeid (vt lõigud 6.1 ja 6.2). Tähtis on hoolikalt järgida lõigus 4.2 antud soovitusi.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/07/424/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. november 2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13. juuli 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Torisel 30 mg infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti
temsiroliimus

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 1,2 ml infusioonilahuse kontsentraadi viaal sisaldab 30 mg temsiroliimust.

Pärast kontsentraadi lahjendamist 1,8 ml kaasasoleva lahustiga on temsiroliimuse kontsentratsioon 10 mg/ml.

3. ABIAINED

Kontsentraat sisaldab ka: veevaba etanool, *all-rac*-alfa-tokoferool (E307), propüleenglükool (E1520) ja sidrunhape (E330).

Lahusti sisaldab: polüsorbaat 80 (E433), makrogool 400 ja veevaba etanool.

Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti

Üks viaal 1,2 ml kontsentraati.

Üks viaal 2,2 ml lahustiga.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne kasutamist lahjendada.
Manustatakse infusioona.

Enne ravimi kasutamist ja lahjendamisjuhiste saamiseks lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline: käsitseda ettevaatlikult.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Lahjendatud ravimi kõlblikkusaja kohta lugege pakendi infolehelt.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaalid välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/07/424/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

KONTSENTRAADI VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Torisel 30 mg steriilne kontsentraat
temsiroliimus
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lahjendada.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1,2 ml

6. MUU

Tsütotoksiline.

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis.

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

LAHUSTI VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Toriseli lahusti
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Vt pakendi infolehte

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2,2 ml

6. MUU

Sisaldab: polüsorbaat 80 (E433), makrogool 400, veevaba etanool.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Torisel 30 mg infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti
temsiroliimus

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Torisel ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Toriseli saamist
3. Kuidas Toriseli manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Toriseli säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Torisel ja milleks seda kasutatakse

Torisel sisaldab toimeainet temsiroliimus.

Torisel on mTOR (imetajate rapamütsiini märklaud) ensüümi selektiivne pärssija, mis takistab kasvajarakkude kasvu ja jagunemist.

Toriseli kasutatakse järgmist tüüpi vähi raviks täiskasvanutel:

- Kaugelearenenud neeruvähk.
- Varem ravitud mantelrakuline lümfoom, mis on lümfisõlmi kahjustav vähk.

2. Mida on vaja teada enne Toriseli saamist

Toriseli ei tohi kasutada
- kui te olete temsiroliimuse, polüsorbaat 80 või mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te olete allergiline siroliimuse suhtes (kasutatakse siirdatud neeru äratõukereaktsiooni ennetamiseks), kuna temsiroliimusest vabaneb kehas siroliimus;
- kui teil on mantelrakuline lümfoom ja maksaprobleemid.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne Toriseli saamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- **kui te olete allergiline antihistamiinide suhtes või ei saa kasutada antihistamiine** muul meditsiinilisel põhjusel. Antihistamiine antakse selleks, et leevendada allergilisi reaktsioone Toriselile, sealhulgas mõned eluohtlikud ja harvadel juhtudel surmaga lõppevad reaktsioonid. Arutage alternatiive oma arstiga;
- **kui teil on praegu või on olnud varem aju või seljaaju kasvajaid, veritsusprobleeme või verevalumite tekkimist või kui te võtate ravimeid, mis ei lase teie verel hüübida (nagu varfariin ja atsenokumarool)**. Torisel võib põhjustada suuremat ajuverejooksu riski. Öelge oma arstile, kui te võtate verd vedeldavaid ravimeid või kui teil Toriseli saamise ajal esineb verejookse või verevalumite tekkimist;

- **kui teil esineb hingeldus, köha ja/või palavik**. Torisel võib nõrgestada teie immuunsüsteemi. Teil võib esineda vere, naha, ülemiste hingamisteede (sh kopsupõletik) ja/või kuseteede nakkuse tekkimise risk Toriseli saamise ajal. Kui märkate uusi või raskenevaid sümptomeid või kui kasutate või olete hiljuti kasutanud teie immuunsüsteemi nõrgendavaid ravimeid, rääkige sellest oma arstile;
- **kui teil on praegu või on olnud varem kopsuinfektsioone**. Torisel võib põhjustada mittespetsiifilist interstitsiaalset pneumoniiti. Mõnel patsiendil sümptomid puudusid või olid minimaalsed. Seetõttu võib teie arst soovitada kopsu-uuringuid kompuutertomograafia või rindkere röntgeni abil enne ravi alustamist Toriseliga ja ravi ajal. Rääkige kohe oma arstile kõigist uutest ja raskenevatest hingamisteede sümptomitest, nagu hingeldus või hingamisraskused;
- **kui te joote alkoholi või olete alkohoolik**. Torisel sisaldab alkoholi ja võib olla kahjulik neile, kes joovad alkoholi või kes põevad alkoholismi. Rääkige oma arstile, kui teil on probleeme alkoholiga või te tarvitate alkoholi (vt lõik „Torisel sisaldab etanooli [alkoholi]”);
- **kui teil on praegu või varem esinenud probleeme neerudega**. Teie arst jälgib teie neerufunktsiooni;
- **kui teil on praegu või varem esinenud maksaprobleeme**. Rääkige oma arstile, kui teil tekib ravi ajal Toriseliga ükskõik milline järgnevatest maksaprobleemide nähtudest ja sümptomitest: sügelus, naha või silmade kollasus, tume uriin ja valu või ebamugavustunne paremal ülakõhus. Teie arst teeb vereanalüüse teie maksafunktsiooni kontrollimiseks ja võib otsustada vähendada Toriseli annust;
- **kui teil on praegu või on olnud varem kõrge kolesteroolitase.** Torisel võib triglütseriidide ja/või kolesterooli taset tõsta ja sel juhul võib osutuda vajalikuks ravi lipiidide taset alandavate ainetega (ravimid, mis alandavad vere kolesteroolitaset);
- **kui te lähete operatsioonile või kui teile on hiljuti tehtud operatsioon.** Torisel võib suurendada haavade paranemisega kaasnevate probleemide riski. Kui te lähete operatsioonile, katkestatakse tavaliselt ravi Toriseliga. Teie arst otsustab, millal alustada uuesti ravi Toriseliga;
- **kui te kavatsete ravi ajal Toriseliga end vaktsineerida**. Vaktsineerimise tõhusus võib väheneda või teatavaid vaktsineerimisi tuleb vältida ravi ajal Toriseliga;
- **kui te olete üle 65 aasta vanune.** Teatavate kõrvaltoimete, sealhulgas näoturse, kõhulahtisuse, kopsupõletiku, ärevuse, depressiooni, õhupuuduse, vere valgeliblede sisalduse vähenemise, lihasevalu, maitsetunde muutuste, ülemiste hingamisteede infektsiooni, vedelik kopsude ümbruses, suu ja/või seedetrakti haavandite ja põletiku, eritise ninast, pearingluse ja infektsioonide tekkimine võib olla tõenäolisem;
- **Torisel võib tõsta vere glükoositaset ja süvendada suhkurtõbe**. Selle tõttu võite vajada insuliinravi ja/või suukaudset diabeediravi. Rääkige oma arstile, kui teil tekib ülemäärane janu või urineerimine sageneb ja uriinihulk suureneb;
- **Torisel võib vähendada vererakkude arvu, mis aitavad kaasa vere hüübimisele ja infektsioonidega võitlemisele.** See võib suurendada verejooksu/verevalumite ning infektsiooni riski (vt lõik „Võimalikud kõrvaltoimed“);
- **kui teil on praegu või varem esinenud selliseid silmaprobleeme, nagu kae**. Teie arst võib teile määrata nägemise uuringu enne ravi algust Toriseliga või ravi ajal;
- **kui te saate Toriseli**, võib teil esineda suurem vähirisk, nagu nahavähid ja lümfisõlmevähid (lümfoom);
- **kui te saate Toriseli**, võib teil esineda suurem südamelihaseinfarkti risk. Rääkige oma arstile, kui teil esinevad haigusnähud, nagu valu või pitsitustunne rindkeres, käes, õlgades või alalõuas, hingeldus, iiveldus, ärevus, higistamine või pearinglus.

Kui teil on mis tahes kahtlusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Lapsed ja noorukid

See ravim ei ole mõeldud alla 18-aastastele lastele ja noorukitele, sest kaugelearenenud neeruvähk ja mantelrakuline lümfoom ei ole neil patsientidel asjakohased ning muude vähkide puhul ravim ei mõjunud.

Muud ravimid ja Torisel

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid. Mõned ravimid võivad häirida Toriseli lagunemist või metabolismi ja seetõttu võib olla vajalik Toriseli annuse kohandamine. Informeerige kindlasti oma arsti või apteekrit, kui te kasutate mõnda allpoolnimetatud ravimitest:

- proteaasi inhibiitorid, mida kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) raviks
- nakkuste ravimiseks kasutatavad antibiootikumid (sealhulgas rifampitsiin) või seenevastased ravimid (sealhulgas itrakonasool, ketokonasool ja vorikonasool)
- depressiooni ravimiseks kasutatavad nefasodoon või selektiivsed serotoniini tagasihaarde pärssijad
- epilepsiaravimid, sealhulgas karbamasepiin, fenütoiin ja fenobarbitaal
- rifabutiin, mida kasutatakse HIV-nakkuse ja muude haiguste raviks
- taimsed ravimid või looduslikud naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad ravimid, mida kasutatakse kerge depressiooni ravimiseks
- angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid (nt enalapriil, ramipriil, lisinopriil) või kaltsiumikanali blokaator (nt amlodipiin), mida kasutatakse kõrgenenud vererõhu või muude südame ja veresoonkonna häirete raviks
- amfifiilsed ravimid, mida kasutatakse südame rütmihäirete raviks (nt amiodaroon) või statiinid, mida kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme raviks
- sunitiniib, mida kasutatakse neeruvähi raviks
- ravimid, mis on P-gp substraadid (nagu digoksiin, vinkristiin, kolhitsiin, dabigatraan, lenalidomiid, paklitakseel)
- kannabidiool (kasutatakse muu hulgas epilepsiahoogude ravimiseks)

Torisel koos toidu ja joogiga

Greipfruudi ja greibimahl võib suurendada Toriseli kontsentratsiooni veres ning selle joomisest tuleb hoiduda.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi saamist nõu oma arstiga.

Toriseli kasutamist rasedatel ei ole uuritud ning seda ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Fertiilses eas naised peavad raseduse vältimiseks ravi ajal Toriseliga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Fertiilses eas partneritega mehed peavad kasutama ravi ajal Toriseliga meditsiiniliselt vastuvõetavaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Ravi ajal Toriseliga ei tohi last imetada, sest see ravim võib häirida imiku kasvu ja arengut.

Torisel sisaldab alkoholi (etanool). Kui olete rase või imetate, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Torisel sisaldab propüleenglükooli. Kui olete rase, ärge kasutage seda ravimit, välja arvatud juhul, kui seda on soovitanud teie arst (vt lõik „Torisel sisaldab propüleenglükooli“). Propüleenglükool võib erituda rinnapiima. Kui imetate, ärge kasutage seda ravimit, välja arvatud juhul, kui seda on soovitanud teie arst (vt lõik „Torisel sisaldab propüleenglükooli“).

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Torisel ei oma tõenäoliselt toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Siiski iiveldus ja oksendamine ning uinumisraskused või unehäired on väga sagedasti esinevad kõrvaltoimed. Kui te tunnete ennast halvasti (iiveldus või oksendamine) või teil on uinumisraskused või unehäired, olge ettevaatlik autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel.

Patsientidel, kellele manustatakse mantelrakulise lümfoomi raviks suurem annus Toriseli, võib selles ravimis sisalduv alkoholikogus mõjutada autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet (vt allolev lõik „Torisel sisaldab etanooli [alkoholi]").

Torisel sisaldab etanooli [alkoholi]

Ravim sisaldab etanooli (alkoholi) koguses, mis on samaväärne 18 ml õlle või 7 ml veiniga ühes 25 mg annuses. Patsiendid, kellele manustatakse mantelrakulise lümfoomi esmaseks raviks suurem annus 175 mg Toriseli, võivad saada etanooli koguses, mis on samaväärne 122 ml õllega või 49 ml veiniga annuse kohta. See on kahjulik, kui teil on alkoholisõltuvus ja seda tuleb võtta arvesse rasedate või imetavate emade ning laste ja kõrge riskiga rühmade, näiteks maksahaiguse või epilepsiaga patsientide puhul.

Väike alkoholi kogus selles ravimis ei oma tõenäoliselt toimet täiskasvanutele ja noorukitele. Toime lastele ei ole märkimisväärne. Võib esineda mõningane toime imikutele ja väikelastele, nt unisus. Kui teil esineb alkoholi liigtarvitamist, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Ravimis sisalduv alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet. Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui kasutate teisi ravimeid.

Selles ravimis sisalduv alkoholi kogus võib mõjutada teie võimet juhtida autot või muuta teiste ravimite toimet (vt lõigud „Hoiatused ja ettevaatusabinõud" ja „Autojuhtimine ja masinatega töötamine").

Torisel sisaldab propüleenglükooli

Torisel sisaldab 503,3 mg propüleenglükooli igas 25 mg annuses, mis vastab 201,33 mg/ml lahjendatud ravimile. Kui teie laps on noorem kui 5-aastane, konsulteerige enne selle ravimi kasutamist oma arsti või apteekriga, eriti juhul, kui laps saab teisi propüleenglükooli või alkoholi sisaldavaid ravimeid. Kui olete rase või imetate või kui teil esineb maksa- või neeruhaigus, ärge kasutage seda ravimit, välja arvatud juhul, kui seda on soovitanud teie arst. Teie arst võib teid selle ravimi kasutamise ajal täiendavalt kontrollida.

3. Kuidas Toriseli manustatakse

Toriseli valmistab ja manustab teile alati veenisisese infusioonina arst või muu tervishoiutöötaja.

Ligikaudu 30 minutit enne Toriseli annust tuleb teile süstida otse veeni antihistamiini (allergilise reaktsiooni ennetamiseks Toriseli suhtes).

Toriseli kontsentraat tuleb esmalt lahjendada 1,8 ml kaasasoleva lahustiga – kontsentratsiooni 10 mg/ml saavutamiseks enne selle lisamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusesse (vt lahjendamisjuhiseid pakendi infolehe lõpus).

Neeruvähi korral infundeeritakse Toriseli soovituslik annus 25 mg (tilgutiga) 30…60 minuti jooksul üks kord nädalas.

Mantelrakulise lümfoomi korral infundeeritakse soovituslik annus 175 mg (tilgutiga) 30…60 minuti jooksul üks kord nädalas 3 nädala jooksul ja seejärel ühekordsete annustena 75 mg üks kord nädalas (tilgutiga) 30…60 minuti jooksul.

Ravi Toriseliga jätkatakse seni, kuni ravist on teile kasu või kuni ei ole tekkinud vastuvõetamatuid kõrvaltoimeid.

Kuna seda ravimit valmistab ja manustab tervishoiutöötaja, ei ole tõenäoline, et saaksite seda liiga palju või et annus jääks vahele.

Kui olete selle pärast mures, rääkige sellest kohe arstile.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mantelrakulise lümfoomi ravi algul suurema annuse 175 mg nädalas kasutamisel võivad kõrvaltoimed tugevamini väljenduda.

Kõige olulisemad kõrvaltoimed, mis teil võivad esineda ravi ajal Toriseliga, on loetletud allpool. Kui teil tekib mõni neist, pöörduge kohe arsti poole.

Allergilised reaktsioonid

Te peate **viivitamatult rääkima oma arstile või meditsiiniõele**, kui teil tekivad angioödeemi sümptomid, nagu näo-, keele- või kõrituse ja hingamisraskused.

Kui teil esineb mõni neist Toriseli manustamise ajal, peatab arst või meditsiiniõde infusiooni.

Ajuverejooks

Te peate **viivitamatult otsima meditsiinilist abi**, kui tunnete segasust, ebatavalist väsimust, teil tekivad kõnelemis- või neelamisraskused ja teie pupillid on erineva suurusega. Neid sümptomeid võib põhjustada ajuverejooks.

Soole perforatsioon, rebend või augud

Te peate **viivitamatult otsima meditsiinilist abi**, kui teil on äge kõhuvalu, kõrge palavik, iiveldus või oksendamine või veri väljaheites. Neid sümptomeid võib põhjustada soole perforatsioon.

Neerupuudulikkus

Te peate **viivitamatult otsima meditsiinilist abi**, kui teil tekivad üldised tursed, hingeldus, väsimus. Neid sümptomeid võib põhjustada äkiline neerufunktsiooni vähenemine.

Kopsuemboolia

Te peate **viivitamatult otsima meditsiinilist abi**, kui teil tekib hingeldus, valu rinnus, veriköha, südametöö kiirenemine, iiveldus, minestus, higistamine, vilistav hingamine ja külma higiga kaetud või sinakas nahk. Neid sümptomeid võib põhjustada verehüüve teie kopsus.

Samuti peate te otsekohe rääkima oma arstile

- kui teil on köha, valu rinnus, hingamisraskused. Teie arst võib teile määrata rindkere röntgenuuringu;
- kui valgeliblede arv teie veres on langenud. See võib suurendada palaviku ja infektsioonide tekkimise riski;
- kui vereliistakute (vererakkude tüüp, mis aitab verel hüübida) arv on vähenenud. See võib suurendada teie organismis verejooksu tekkimise riski;
- kui teie kolesterooli ja triglütseriidide tase veres on tõusnud;
- kui teil esineb ülemäärane janu või sagenenud urineerimine ning suurenenud uriini hulk. Teie arst võib määrata teile ravi insuliini ja/või suukaudse suhkurtõve ravimiga;
- kui teil on hiljuti olnud operatsioon. Teie arst võib Toriseli manustamist edasi lükata, kuni haav on täielikult paranenud, kuna see ravim võib segada varasemate haavade paranemisprotsessi.

Teised kõrvaltoimed, mis võivad tekkida ravi ajal Toriseliga

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

Üldine nõrkustunne, külmavärinad, vedelikupeetusest põhjustatud paistetus, valu (sealhulgas kõhu-, selja-, rindkere- ja liigesevalu), iiveldus või oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus, peavalu, palavik, suu ja/või seedetrakti haavandid ja põletik, köha, kopsupõletik, ninaverejooks, nahalööve, nahakihelus, nahakuivus, söögiisu langus, hingeldus, vere madal kaaliumitase (mis võib põhjustada lihaste nõrkust), vere punaliblede vähesus, teatud tüüpi vere valgeliblede arvu vähenemine, mis on seotud suurenenud nakkuse riskiga, kõrge veresuhkru tase, kõrge kolesterooli tase, kõrge triglütseriidide tase, piirdunud mädapõletik, nakkused (sealhulgas silmapõletik, gripp, viirusinfektsioonid, bronhiit), neerufunktsiooni häired (sealhulgas neerupuudulikkus), vereanalüüsid, mis näitavad muutusi neerufunktsioonis, maitsemeele muutus, uinumisraskused, madal vereliistakute arv, mis võib põhjustada verejooksu ja verevalumeid.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

Eritis ninast, igemete punetus ja paistetus, suu valu (sealhulgas haavandid suus), kõhupuhitus, kurguvalu, kõrge vererõhk, punetav silm, sealhulgas silmade vesisus, maitsetunde kadumine, naha karvanääpsude punetus ja paistetus, allergilised reaktsioonid, naha tugev ketendus, vere kiirem hüübimine (sh veenitromboos), madal kaltsiumitase veres, madal fosfaatide tase veres, ülemiste hingamisteede infektsioonid, kopsupõletik, vedeliku kogunemine rindkereõõnde, veremürgistus, vedelikupuudus, ärevus, depressioon, nahatuimus ja -kipitus, pearinglus, unisus, verejooks (huulte-, suu-, mao- või soole verejooks), mao limaskesta põletik, neelamisraskused, naha veritsemine (verevalum), väikeste täppverevalumite tekkimine, küünte kahjustused, akne, pärmnakkus, seennakkus, kuseteede nakkused, tsüstiit, vereanalüüsid, mis näitavad muutusi maksafunktsioonis, muude vere rasvade sisalduse suurenemine peale triglütseriidide, suhkurtõbi, lihasevalu.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st)

Perikardi efusioon (vedelik südame ümbruses, mille väljadreenimine võib vajalikuks osutuda ning mis võib mõjutada vere pumpamist).

Ajuverejooks ajutuumoriga või verd vedeldavaid aineid kasutavatel patsientidel, silmaverejooks.

Kopsuemboolia, soole perforatsioon, probleemid haavade paranemisega pärast operatsiooni, hääleaparaadi põletik ja turse.

Harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

Pneumocystis jiroveci'st põhjustatud kopsuinfektsioon (*pneumocystis jiroveci*'st põhjustatud kopsupõletik).

Kõrvaltoimed, mille esinemissagedus on teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Näo, huulte, keele ja kõri turse, mis võib raskendada hingamist.

Tõsised naha ja/või limaskestade reaktsioonid, millega võivad kaasneda valulikud villid ja palavik (*Stevensi-Johnsoni sündroom*).

Seletamatu lihasevalu, valulikkus või nõrkus, mis võib osutada lihaskahjustusele (*rabdomüolüüs*).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Toriseli säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali etiketil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 ºC...8 ºC).
Mitte lasta külmuda.

Hoida viaalid välispakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast kontsentraadi eelnevat lahjendamist 1,8 ml kaasasoleva lahustiga võib segu hoida kuni 24 tundi temperatuuril kuni 25 °C ja valguse eest kaitstult.

Pärast kontsentraadi ja lahusti segu edasist lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega võib segu hoida kuni 6 tundi temperatuuril kuni 25 °C ja valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Torisel sisaldab

Toimeaine on temsiroliimus.

Üks viaal kontsentraadiga sisaldab 30 mg temsiroliimust.

Pärast kontsentraadi eelnevat lahjendamist 1,8 ml kaasasoleva lahustiga on temsiroliimuse kontsentratsioon 10 mg/ml.

Kontsentraadi abiained on veevaba etanool, *all-rac*-alfa-tokoferool (E307), propüleenglükool (E1520) ja sidrunhape (E330). Lahusti sisaldab polüsorbaat 80 (E433), makrogool 400 ja veevaba etanooli (vt lõik 2 „Torisel sisaldab etanooli [alkoholi]”ja „Torisel sisaldab propüleenglükooli“).

Kuidas Torisel välja näeb ja pakendi sisu

Torisel on infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti.
Kontsentraat on selge ja värvitu kuni helekollane lahus. Lahusti on läbipaistev või veidi hägune helekollane kuni kollane lahus. Lahused nähtavaid osakesi praktiliselt ei sisalda.

Toriseli pakendis on üks klaasviaal 1,2 ml kontsentraadiga ja üks klaasviaal 2,2 ml lahustiga.

Müügiloa hoidja
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E.
Τηλ: +30 210 67 85 800

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

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA>

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Järgnev teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Koostisosade käsitsemise ja ettevalmistamise ajal tuleb Toriseli kaitsta ülemäärase tubase või päikesevalguse eest.

Toriseliga kokkupuutuvad kotid ja anumad peavad olema valmistatud klaasist, polüolefiinist või polüetüleenist.

Polüvinüülkloriidist (PVC) kotte ja meditsiiniseadmeid ei tohi polüsorbaat 80 sisaldavate preparaatide manustamiseks kasutada, kuna polüsorbaat 80 leostab PVCst di(2-etüülheksüül)ftalaati (DEHP).

Toriseli kontsentraati ja lahustit peab enne manustamist visuaalselt kontrollima osakeste ja värvuse muutuse suhtes.

Mitte kasutada osakeste olemasolu või värvuse muutuse korral. Kasutada uut viaali.

Lahjendamine

Enne naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusele lisamist tuleb infusioonilahuse kontsentraat lahjendada kaasasoleva lahustiga.

Märkus: MCL-i puhul on vaja iga rohkem kui 25 mg suuruse annuse manustamiseks mitut viaali. Iga Toriseli viaal tuleb lahjendada alltoodud juhiste kohaselt. Kontsentraadi ja lahusti segu vajalik kogus igast viaalist tuleb koondada ühte süstlasse kiireks süstimiseks 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusesse.

Kontsentraadi ja lahusti segu peab visuaalselt kontrollima osakeste ja värvuse muutuse suhtes.
Mitte kasutada osakeste olemasolu või värvuse muutuse korral.

Lahuse ettevalmistamine toimub aseptilistes tingimustes järgmise kaheastmelise protsessina vastavalt kohalikele nõuetele tsütotoksiliste/tsütostaatiliste ravimite käsitsemise kohta:

1. SAMM: INFUSIOONILAHUSE KONTSENTRAADI LAHJENDAMINE KAASASOLEVA LAHUSTIGA

- tõmmake välja 1,8 ml kaasasolevat lahustit;
- süstige 1,8 ml lahustit Torisel 30 mg kontsentraadi viaali;
- segage lahusti ja kontsentraat hästi läbi pöörates viaali alaspidi. Jätke piisavalt aega õhumullide kadumiseks. Lahus on selge või veidi hägune, värvitu kuni helekollane või kollane ning praktiliselt ei sisalda nähtavaid osakesi.

Üks Toriseli kontsentraadi viaal sisaldab 30 mg temsiroliimust: 1,2 ml kontsentraadi lahjendamisel 1,8 ml kaasasoleva lahustiga saavutatakse kokku 3,0 ml temsiroliimust, mille kontsentratsioon on 10 mg/ml. Kontsentraadi ja lahusti segu püsib temperatuuril kuni 25 °C stabiilsena kuni 24 tundi.

2. SAMM: INFUSIOONILAHUSE KONTSENTRAADI JA LAHUSTI SEGU LISAMINE NAATRIUMKLORIIDI 9 MG/ML (0,9%) SÜSTELAHUSELE

- võtke viaalist kontsentraadi ja lahusti segu (sisaldab temsiroliimust 10 mg/ml) vajalik kogus, s.t temsiroliimuse 25 mg annuse puhul 2,5 ml;
- süstige väljavõetud kogus kiiresti 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusesse, et see piisavalt seguneks.

Koostisosade segamiseks pööratakse kotti või pudelit tagurpidi, vältides liigset raputamist, mis võib vahtu tekitada.

Kotis või pudelis olevat valmislahust peab enne manustamist osakeste ja värvuse muutuse suhtes visuaalselt kontrollima. Toriseli komponente naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses tuleb kaitsta ülemäärase tubase või päikesevalguse eest.

Mantelrakulise lümfoomi puhul on vaja iga rohkem kui 25 mg suuruse annuse manustamiseks mitut viaali.

Manustamine

- Lahjendatud valmislahuse manustamine tuleb viia lõpule kuue tunni jooksul alates Toriseli algsest lisamisest naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusele.
- Toriseli infundeeritakse 30…60 minuti jooksul üks kord nädalas. Eelistatav manustamisviis on infusioonipumba kasutamine, et tagada ravimi täpne annustamine.
- Manustamiseks tuleb kasutada sobivaid vahendeid, millega välditakse ravimi ülemäärast kadu ja väheneb DEHP eraldumine. Manustamisvahenditeks sobivad mitte-DEHPst või mitte-PVCst voolikud koos sobiva filtriga. Soovitatav on kasutada manustamiseks polüeetersulfoonist voolikufiltrit, mille ava suurus ei ületa 5 mikronit, et vältida 5 mikronist suuremate osakeste infundeerimist. Kui kättesaadavale manustamiskomplektile ei saa voolufiltrit vahele lisada, tuleb filter (s.t lõppfilter) lisada komplekti lõppu enne segu jõudmist patsiendi veeni. Võib kasutada erinevaid lõppfiltreid filtri ava suurusega 0,2...5 mikronit. Nii vahe- kui ka lõppfiltri kasutamine ei ole soovitatav.
- Toriseli lahjendatud lahus sisaldab polüsorbaat 80 ja seetõttu tuleb kasutada sobivaid manustamisvahendeid. Tähtis on hoolikalt järgida ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudes 4.2 ja 6.6 antud soovitusi.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.