

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Torisel 30 mg koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska med koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 30 mg temsirolimus.

Efter första spädning av koncentratet med 1,8 ml vätska är temsirolimuskoncentrationen 10 mg/ml (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen med känd effekt

Etanol

- En injektionsflaska med koncentrat innehåller 474 mg vattenfri etanol motsvarande 394,6 mg/ml (39,46% w/v).
- 1,8 ml medföljande vätska innehåller 358 mg vattenfri etanol motsvarande 199,1 mg/ml (19,91% w/v).

Propylenglykol

- En injektionsflaska med koncentrat innehåller 604 mg propylenglykol motsvarande 503,3 mg/ml (50,33% w/v).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Koncentratet är en klar, färglös till ljusgul lösning, fri från synliga partiklar.

Vätskan är en klar till lätt grumlig, ljusgul till gul lösning, fri från synliga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Avancerad njurcancer

Torisel är indicerat som första linjens behandling av vuxna patienter med avancerad njurcancer (RCC) som har minst tre av sex prognostiska riskfaktorer (se avsnitt 5.1).

Mantelcellslymfom

Torisel är indicerat för behandling av vuxna patienter vid återfall och/eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL) (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Detta läkemedel måste administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Dosering

Patienten ska ges intravenöst difenhydramin 25 mg till 50 mg (eller liknande antihistamin) ungefär 30 minuter innan tillförsel av en dos temsirolimus påbörjas (se avsnitt 4.4).

Behandlingen med Torisel ska fortsätta tills patienten inte längre har någon klinisk nytta av terapin eller tills oacceptabel toxicitet inträder.

Avancerad njurcancer

Rekommenderad dos av temsirolimus vid avancerad RCC är 25 mg administrerad som intravenös infusion under 30 till 60 minuter en gång i veckan.

Behandling av misstänkta biverkningar kan kräva tillfällig utsättning och/eller dosminskning av temsirolimusbehandlingen. Om en misstänkt biverkning inte kan hanteras med uppskjuten dosering kan temsirolimus-dosen trappas ned med 5 mg/vecka.

Mantelcellslymfom

Den rekommenderade dosregimen för temsirolimus för behandling av MCL är 175 mg som infunderas under 30 till 60 minuter en gång i veckan i 3 veckor, följt av 75 mg en gång i veckan som infunderas under 30 till 60 minuter. Startdosen på 175 mg var associerad med en signifikant förekomst av biverkningar och krävde en minskning/fördröjning av dosen hos en majoritet av patienterna. Det är för närvarande inte känt vilket bidrag startdoserna på 175 mg har på effektsresultatet.

Behandling av misstänkta biverkningar kan kräva en tillfällig utsättning och/eller dosminskning av temsirolimusbehandlingen i enlighet med riktlinjerna i följande tabeller. Om en misstänkt biverkning inte kan hanteras med en uppskjuten dosering och/eller optimal medicinsk behandling ska dosen av temsirolimus minskas enligt dosminskningstabellen nedan.

Nivåer för dosminskning

Dosminskningsnivå	Startdos 175 mg	Följande dos^a 75 mg
-1	75 mg	50 mg
-2	50 mg	25 mg

^a I MCL kliniska prövningen var upp till två dosnivåminskningar per patient tillåtna.

Dosändringar för temsirolimus baserat på absolut antal neutrofiler (ANC) och antal blodplättar veckovis

ANC	Blodplättar	Dos av temsirolimus
$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$	100 % av planerad dos
$< 1,0 \times 10^9/l$	$< 50 \times 10^9/l$	Avvakta ^a

^a Vid återhämtning till ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ($1\,000$ celler/ mm^3) och blodplättar till $\geq 50 \times 10^9$ celler/l ($50\,000$ celler/ mm^3), ska doserna ändras till nästa lägre nivå i enlighet med tabellen ovan. Om patienten inte kan bibehålla ANC $> 1,0 \times 10^9/l$ och blodplättar $> 50 \times 10^9/l$ med den nya lägre dosnivån ska nästa lägre dos ges när väl värdena har återhämtat sig.

Förkortning: ANC= absolut antal neutrofiler

Särskilda populationer

Äldre

Ingen specifik dosjustering behövs för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med nedsatt njurfunktion. Temsirolimus ska användas med försiktighet till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Temsirolimus ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Dosjustering rekommenderas inte för patienter med avancerad RCC och mild till måttligt nedsatt leverfunktion. För patienter med avancerad njurcancer och gravt nedsatt leverfunktion är den rekommenderade dosen för patienter med ett utgångsvärde avseende trombocyter på $\geq 100 \times 10^9/l$, 10 mg intravenöst en gång i veckan infunderat under 30 till 60 minuter (se avsnitt 5.2).

Dosjustering rekommenderas inte för patienter med MCL och mild nedsatt leverfunktion. Temsirolimus ska inte användas av patienter med MCL och måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av temsirolimus för en pediatrisk population vid indikationerna RCC och MCL.

Temsirolimus ska inte ges till den pediatrika populationen vid behandling av neuroblastom, rabdomyosarkom eller högggradigt gliom på grund av effektmässiga skäl utifrån tillgängliga data (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Torisel är endast avsett för intravenös användning. Den spädda lösningen ska administreras genom intravenös infusion.

Injektionsflaskan med koncentrat måste först spädas med 1,8 ml av den medföljande vätskan till en temsirolimuskoncentration på 10 mg/ml. Erforderlig mängd av blandad temsirolimuslösning (10 mg/ml) måste dras upp och sedan snabbt injiceras i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

För instruktioner om spädning och beredning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot temsirolimus, dess metaboliter (inklusive sirolimus), polysorbat 80 eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Användning av temsirolimus för behandling av MCL till patienter med måttlig eller gravt nedsatt leverfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Incidensen och svårhetsgraden av biverkningar är dosberoende. Patienter som får en startdos på 175 mg i veckan vid behandling av mantelcellslymfom (MCL) måste observeras noga för att beslut om dosminskningar/uppskjutande av dosen ska kunna tas.

Pediatrisk population

Temsirolimus rekommenderas inte till barn (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.1).

Äldre

Baserat på resultaten av en fas 3-studie med avseende på avancerad RCC är det mer sannolikt att äldre patienter (≥ 65 års ålder) drabbas av vissa biverkningar, såsom ödem, diarré och lunginflammation. Baserat på resultat av en fas 3-studie med avseende på MCL är det mer sannolikt att äldre patienter (≥ 65 års ålder) drabbas av vissa biverkningar såsom pleurautgjutning, ångest, depression, insomni, dyspné, leukopeni, lymfopeni, muskelsmärta, artralgi, smäktförlust, yrsel, övre luftvägsinfektion, mukositt och rinit.

Nedsatt njurfunktion/njursvikt

Temsirolimus elimination via njurarna är obetydlig; inga studier har utförts på patienter med varierande grader av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2). Temsirolimus har inte studerats på patienter som genomgår hemodialys.

Njursvikt (inklusive fall med dödlig utgång) har observerats hos patienter som behandlats med temsirolimus för avancerad RCC och/eller med underliggande njurinsufficiens (se avsnitt 4.8).

Nedsatt leverfunktion

Var försiktig vid behandling av patienter med nedsatt leverfunktion.

Temsirolimus elimineras till övervägande delen via levern. I en öppen dosöknings-fas 1-studie på 110 patienter med avancerad malignitet med eller utan nedsatt leverfunktion, ökades koncentrationerna av temsirolimus och dess metabolit sirolimus hos patienter med förhöjda aspartataminotransferas (ASAT) eller bilirubin nivåer. Bedömning av ASAT och bilirubin nivåer rekommenderas före initiering av temsirolimus och regelbundet därefter.

En ökad frekvens av fatala händelser observerades hos patienter med måttlig och allvarlig nedsättning av leverfunktionen. De fatala händelserna inkluderade fall av sjukdomsprogression, men ett orsakssamband kan inte uteslutas.

Baserad på fas 1 studien rekommenderas ingen dosjustering av temsirolimus till RCC patienter med ett utgångsvärde avseende trombocyter på $\geq 100 \times 10^9/l$ och mild till måttlig leverfunktionsnedsättning (total bilirubin upp till 3 gånger det övre normalvärdet och påverkan på ASAT, eller definierat som Child-Pugh klass A eller B).

För patienter med njurcancer och grav leverfunktionsnedsättning (totalbilirubin mer än 3 gånger det övre normalvärdet och påverkan på ASAT eller definierat som Child-Pugh klass C), är den rekommenderade dosen för patienter med ett utgångsvärde avseende trombocyter på $\geq 100 \times 10^9/l$ 10 mg intravenöst en gång i veckan som 30 till 60 minuters infusion (se avsnitt 4.2).

Intracerebral blödning

Patienter som har tumörer i centrala nervsystemet (CNS) (primära CNS-tumörer eller metastaser) och/eller behandlas med antikoagulantia kan löpa ökad risk att drabbas av intracerebral blödning (inklusive fall med dödlig utgång) medan de behandlas med temsirolimus.

Trombocytopeni, neutropeni och anemi

Grad 3 och 4 trombocytopeni och/eller neutropeni har observerats i den kliniska prövningen vid MCL (se avsnitt 4.8). Patienter som får temsirolimus och utvecklar trombocytopeni kan löpa en ökad risk att drabbas av blödningar, inklusive näsblod (se avsnitt 4.8). Patienter med en underliggande neutropeni som får temsirolimus kan vara i riskzonen för att utveckla febril neutropeni. Fall av anemi har rapporterats vid RCC och MCL (se avsnitt 4.8). Övervakning av totalt blodcellsantal rekommenderas innan behandling med temsirolimus påbörjas och regelbundet därefter.

Infektioner

Patienterna kan bli immunsupprimerade och behöver observeras noga med avseende på infektioner, däribland opportunistiska sådana. Infektioner (inklusive grad 3 och 4) ökade väsentligt bland patienter som fick en dos på 175 mg i veckan för behandling av MCL jämfört med lägre doser och konventionell cellgiftsbehandling. Fall av penumoni orsakad av *Pneumocystis jiroveci* (PJP), vissa med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som fått temsirolimus, varav många även fick kortikosteroider eller andra immunsuppressiva medel. Profylax mot PJP bör övervägas för patienter som behöver samtidig behandling av kortikosteroider eller andra immunsuppressiva medel baserat på tillgängliga behandlingsriktlinjer.

Katarakt

Katarakt har observerats hos en del patienter som behandlats med temsirolimus och interferon- α i kombination (IFN- α).

Överkänslighets-/infusionsreaktioner

Överkänslighets-/infusionsreaktioner (inklusive några livshotande reaktioner och sällsynta fall med dödlig utgång), inklusive och inte bara begränsade till rodnad, bröstsmärtor, dyspné, hypotoni, apné, medvetandeförlust, överkänslighet och anafylaxi, har förknippats med administrering av temsirolimus (se avsnitt 4.8). Dessa reaktioner kan inträffa väldigt tidigt under den första infusionen men kan även uppstå under efterföljande infusioner. Patienter bör därför övervakas redan från infusionsstart och lämplig understödjande behandling bör finnas tillgänglig. Infusion med temsirolimus ska avbrytas hos alla patienter som får svåra infusionsreaktioner och lämplig medicinsk behandling ska ges. En risknytta utvärdering ska göras hos patienter med svåra eller livshotande reaktioner innan temsirolimus behandlingen kan fortsätta.

Om en patient, trots premedicinering, utvecklar en överkänslighetsreaktion under infusionen med temsirolimus måste infusionen stoppas och patienten observeras i minst 30 till 60 minuter (beroende på reaktionens svårighetsgrad). Om läkaren så finner lämpligt kan behandlingen återupptas efter tillförsel av en H₁-receptorantagonist (difenhidramin eller liknande antihistamin), och en H₂-receptorantagonist (intravenöst famotidin 20 mg eller intravenöst ranitidin 50 mg) ungefär 30 minuter innan temsirolimus-infusionen startas om. Tillförsel av kortikosteroider kan övervägas, men effekten av behandling med kortikosteroider har inte fastställts i detta sammanhang. Infusionen kan därefter återupptas med långsammare hastighet (upp till 60 minuter) och bör avslutas inom sex timmar från och med det att temsirolimus tillsätts i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Eftersom det rekommenderas att patienterna ska få ett H₁-antihistamin innan den intravenösa temsirolimusinfusionen påbörjas, ska temsirolimus användas med försiktighet till patienter med känd överkänslighet mot antihistamin eller till patienter som av andra medicinska skäl inte kan behandlas med antihistamin.

Överkänslighetsreaktioner, däribland anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, angioödem, exfoliativ dermatit och överkänslighetsvaskulit, har satts i samband med oral administrering av sirolimus.

Hyperglykemi/glukosintolerans/diabetes mellitus

Patienterna bör informeras om att behandling med temsirolimus kan resultera i förhöjda blodglukosvärden hos diabetes- och icke-diabetespatienter. I klinisk prövning vid RCC, en fas 3 studie med avseende på avancerad RCC, rapporterade 26 % av patienterna hyperglykemi som en biverkning. I kliniska prövning vid MCL, en fas 3 studie med avseende på MCL, rapporterade 11 % av patienterna hyperglykemi som en biverkning. Detta kan medföra ett behov av att öka dosen av/påbörja behandling med insulin och/eller andra diabetesmedel. Patienterna ska uppmanas att rapportera starkt ökad törst, eventuell ökning av urinvolym eller vattenkastningsfrekvens.

Interstitiell lungsjukdom

Det har förekommit fall av icke-specifik interstitiell pneumonit, inklusive rapporter om fall med dödlig utgång, som inträffat hos patienter som behandlats med intravenöst temsirolimus en gång i veckan. Vissa patienter var symtomfria eller hade minimala symtom och fick pneumonit påvisad med datortomografi eller lungröntgen. Andra uppvisade symtom som dyspné, hosta och feber. För vissa patienter krävdes utsättning av temsirolimus eller behandling med kortikosteroider och/eller antibiotika, medan vissa patienter kunde fortsätta behandlingen utan ytterligare interventioner. Det rekommenderas att patienter genomgår en radiologisk baslinjeutvärdering genom datortomografi av lungan eller lungröntgen före behandlingsstart av temsirolimus. Regelbundna uppföljningar kan övervägas. Det rekommenderas att patienter följs noggrant med avseende kliniska luftvägssymtom och patienterna ska uppmanas att omedelbart rapportera alla nya eller förvärrade symtom från luftvägarna. Om kliniskt signifikanta luftvägssymtom utvecklas kan administreringen av temsirolimus skjutas upp till dess att symtomen försvunnit och den radiologiska bilden avseende pneumonit förbättrats. Opportunistiska infektioner som pneumoni orsakad av *Pneumocystis jiroveci* (PJP), ska övervägas vid differentialdiagnosen. Behandling med kortikosteroider och/eller antibiotika kan övervägas. För patienter som behöver använda kortikosteroider ska profylax mot PJP övervägas baserat på nuvarande behandlingsriktlinjer.

Hyperlipidemi

Användning av temsirolimus associerades med öknings av triglycerider och kolesterol i serum. I en klinisk prövning med avseende på behandling av njurcancer (RCC) rapporterades hyperlipidemi som en biverkning hos 27 % av patienterna. I en klinisk prövning med avseende på mantelcellslymfom (MCL), rapporterades hyperlipidemi som en biverkning hos 9,3 % av patienterna. Detta kan innebära att man behöver påbörja behandling med/öka dosen av lipidsänkande medel. Provtagning av kolesterol och triglycerider i serum ska utföras före och under behandling med temsirolimus. Den kända kopplingen mellan temsirolimus och hyperlipidemi kan leda till ökad risk för hjärtinfarkt.

Sårläkningskomplikationer

Behandling med temsirolimus har satts i samband med onormal sårläkning, varför försiktighet ska iaktas i fråga om användning av temsirolimus under perioden före och efter en operation.

Malignitet

Immunsuppression kan leda till en möjlig utveckling av lymfom och andra maligniteter, särskilt i huden. Exponering för solljus och ultraviolett ljus (UV-ljus) bör begränsas genom användning av skyddande kläder och solskyddsmedel med hög solskyddsfaktor, enligt rutinerna för patienter med ökad risk för hudcancer.

Samtidig användning av temsirolimus och sunitinib

Kombinationen av temsirolimus och sunitinib resulterade i dosbegränsande toxicitet. Dosbegränsande toxicitet (grad 3/4 erytematösa makulopapulösa hudutslag, gikt/cellulit som krävde sjukhusvistelse) observerades hos 2 av 3 patienter som behandlades i den första kohorten i en fas 1 studie med doser på 15 mg intravenöst temsirolimus per vecka och 25 mg oral sunitinib per dag (dag 1-28 följdes av ett uppehåll på två veckor) (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av angiotensin converting enzyme (ACE)-hämmare och/eller kalciumkanalblockerare

Försiktighet ska iaktas om temsirolimus ges samtidigt med ACE-hämmare (t.ex. ramipril) och/eller kalciumkanalblockerare (t.ex. amlodipin). En ökad risk för angioneurotiskt ödem (inklusive fördröjda reaktioner som uppstår två månader efter påbörjad behandling) är möjlig hos patienter som får

temsirolimus samtidigt med en ACE-hämmare och/eller kalciumkanalblockerare (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Medel som inducerar CYP3A-metabolism

Medel såsom karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, och johannesört är starka inducerare av CYP3A4/5 och kan minska den sammantagna exponeringen för de aktiva läkemedelssubstanserna, temsirolimus och dess metabolit sirolimus. Därför ska patienter med RCC undvika kontinuerlig tillförsel längre än 5–7 dagar av medel som har CYP3A4/5-inducerande potential. Patienter med MCL rekommenderas att undvika samtidig användning med CYP3A4/5 inducerare på grund av den högre dosen av temsirolimus (se avsnitt 4.5).

Medel som hämmar CYP3A-metabolism

Medel såsom proteashämmare (nelfinavir, ritonavir), antimykotika (t.ex. itraconazol, ketokonazol, vorikonazol), och nefazodon är starka CYP3A4- hämmare och kan öka koncentrationen i blodet av de aktiva läkemedelssubstanserna, temsirolimus och dess metabolit sirolimus. Därför ska samtidig behandling med medel som har starkt CYP3A4-hämmande potential undvikas. Samtidig behandling med måttliga CYP3A4-hämmare (t.ex. aprepitant, erytromycin, flukonazol, verapamil, grapefruktjuice) bör endast ges med försiktighet till patienter som behandlas med 25 mg och ska undvikas till patienter som behandlas med temsirolimusdoser över 25 mg (se avsnitt 4.5). Alternativ behandling med medel som inte har CYP3A4-hämmande potential bör övervägas (se avsnitt 4.5).

Medel som påverkar P-glykoprotein

Samtidig användning av mTOR-hämmare med hämmare av P-glykoprotein (P-gp) kan öka nivån av mTOR-hämmare i blodet. Försiktighet bör iakttagas vid samtidig administrering av temsirolimus och läkemedel som hämmar P-glykoprotein. Patientens kliniska tillstånd ska noga övervakas. Temsirolimusdosen kan behöva justeras (se avsnitt 4.5).

Vaccinationer

Immunsuppressiva medel kan påverka svaret på vaccination. Under behandling med temsirolimus kan en vaccination få mindre effekt. Användning av levande vacciner ska undvikas under behandling med temsirolimus. Exempel på levande vacciner är: mässling, påssjuka, röda hund, polio (oralt vaccin), Bacillus Calmette-Guérin (BCG), gula febern, vattkoppor och TY21a-tyfoidvacciner.

Hjälpämnen

Etanol

Efter spädning av koncentratet med 1,8 ml av den medföljande vätskan innehåller denna blandning av koncentrat-vätska 35 volymprocent etanol (alkohol), dvs. upp till 0,693 g per 25 mg dos temsirolimus, vilket motsvarar 18 ml öl eller 7 ml vin per dos. Patienter som får den högre dosen 175 mg temsirolimus för initial behandling av MCL kan få upp till 4,85 g etanol (motsvarande 122 ml öl eller 49 ml vin per dos).

Ett exempel på etanolexponering baserat på maximal enstaka daglig dos (se avsnitt 4.2) är följande:

- Administrering av den högre dosen 175 mg temsirolimus för initial behandling av MCL till en vuxen som väger 70 kg ger en exponering av 69,32 mg/kg etanol vilket kan orsaka förhöjd alkoholkoncentration i blodet motsvarande 11,5 mg/100 ml.

Som jämförelse, för en vuxen som dricker ett glas vin eller 500 ml öl, är alkoholkoncentrationen i blodet troligtvis ungefär 50 mg/100 ml.

Mängden etanol i detta läkemedel ger troligtvis inga effekter hos vuxna och ungdomar och dess effekt hos barn är troligtvis inte märkbar. Den kan ha en viss effekt, så som somnolens, hos nyfödda och små barn.

Etanolinnehållet i detta läkemedel ska noggrant övervägas för följande patientgrupper som kan löpa större risk för etanolrelaterade biverkningar:

- Gravida eller ammande kvinnor (se avsnitt 4.6)
- Patienter med alkoholberoende.

Bör vägas in då patienten är en gravid eller ammande kvinna, ett barn eller tillhör en högriskgrupp, som patienter med leversjukdom eller epilepsi. Mängden alkohol i detta läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel.

Samtidig användning av läkemedel som innehåller t.ex. propylenglykol eller etanol, kan leda till ackumulering av etanol och orsaka biverkningar, särskilt hos yngre barn med låg eller outvecklad metaboliseringsförmåga.

Mängden alkohol i detta läkemedel kan försämra förmågan att köra bil eller använda maskiner (se avsnitt 4.7).

Propylenglykol

Torisel innehåller propylenglykol (se avsnitt 2). Ett exempel på propylenglykolexponering baserat på daglig maximal enstaka daglig dos (se avsnitt 4.2) är enligt följande: Administrering av den högre dosen 175 mg temsirolimus för initial behandling av MCL till en vuxen som väger 70 kg resulterar i en propylenglykolexponering på 50,33 mg/kg/dygn.

Monitorering, inklusive mätning av osmolärt gap och/eller anjongap, krävs hos patienter med nedsatt leverfunktion och/eller nedsatt njurfunktion som får ≥ 50 mg/kg/dygn propylenglykol. Biverkningar orsakade av propylenglykol har rapporterats, såsom njurdysfunktion (akut tubulär nekros), akut njursvikt och leverdysfunktion.

Långvarig administrering av läkemedel som innehåller propylenglykol, samt samtidig användning av andra substrat för enzymet alkoholdehydrogenas (t.ex. etanol) ökar risken för ansamling av propylenglykol och toxicitet, i synnerhet hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Propylenglykoldoser på ≥ 1 mg/kg/dygn kan inducera allvarliga biverkningar hos nyfödda, medan doser på ≥ 50 mg/kg/dygn kan inducera biverkningar hos barn som är yngre än 5 år och ska endast ges efter en individuell bedömning.

Administrering av ≥ 50 mg/kg/dygn propylenglykol till gravida eller ammande kvinnor ska endast övervägas efter en individuell bedömning (se avsnitt 4.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Samtidig användning av temsirolimus och sunitinib

Kombinationen av temsirolimus och sunitinib resulterade i dosbegränsande toxicitet. Dosbegränsande toxicitet (grad 3/4 erytematösa, makulopapulösa utslag, gikt/cellulit som krävde sjukhusvistelse) observerades hos 2 utav 3 patienter som behandlades i den första kohorten i en fas 1 studie med doser på 15 mg intravenöst temsirolimus per vecka och 25 mg oralt sunitinib per dag (dag 1-28 följt av ett uppehåll på två veckor) (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av angiotensin converting enzyme (ACE)-hämmare och/eller kalciumkanalblockerare

En ökad incidens av angioneurotiskt ödem (inklusive fördröjda reaktioner som uppstår två månader efter påbörjad behandling) har observerats hos patienter som behandlats med temsirolimus eller andra mTOR-hämmare i kombination med en ACE-hämmare (t.ex. ramipril) och/eller en kalciumkanalblockerare (t.ex. amlodipin) (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Medel som inducerar CYP3A-metabolism

Samtidig administrering av temsirolimus och rifampicin, en potent CYP3A4/5-inducerare, hade ingen signifikant effekt på maximal koncentration ($C_{\max}$) och arean under koncentration-tid-kurvan (AUC) för temsirolimus efter intravenös administrering, men det minskade $C_{\max}$ och AUC för sirolimus med 65 % respektive 56 %, jämfört med behandling med temsirolimus enbart. Därför ska samtidig behandling med medel som har CYP3A4/5-inducerande potential undvikas (t.ex. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin och johannesört) (se avsnitt 4.4).

Medel som hämmar CYP3A-metabolism

Samtidig administrering av temsirolimus 5 mg och ketokonazol, en potent CYP3A4-hämmare, hade ingen signifikant effekt på $C_{\max}$ eller AUC för temsirolimus, medan AUC för sirolimus ökade 3,1 gånger och AUC-summan (temsirolimus + sirolimus) ökade 2,3 gånger jämfört med temsirolimus enbart. Effekten på den obundna koncentrationen av sirolimus har inte fastställts, men den förväntas vara större än effekten på helblodskoncentrationen, på grund av den mättningsbara bindningen till röda blodkroppar. Effekten kan också vara mer uttalad vid en dos på 25 mg. Substanser som är potenta hämmare av CYP3A4-aktivitet (t.ex. nelfinavir, ritonavir, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, nefazodon) ökar därför koncentrationen av sirolimus i blodet. Samtidig behandling med temsirolimus och dessa medel ska undvikas (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med medelstarka CYP3A4-hämmare (t.ex. diltiazem, verapamil, klaritromycin, erytromycin, aprepitant, amiodarone) ska endast ges med försiktighet till patienter som får 25 mg och bör undvikas till patienter som får temsirolimusdoser över 25 mg.

Cannabidiol (P-gp-hämmare)

Förhöjda nivåer av andra mTOR-hämmare i blodet har rapporterats vid samtidig användning med cannabidiol. Samtidig administrering av cannabidiol och en annan oralt administrerad mTOR-hämmare i en studie med friska frivilliga ledde till att exponeringen för mTOR-hämmaren ökade cirka 2,5 gånger för både $C_{\max}$ och AUC, på grund av cannabidiols hämning av utflödet av intestinalt P-gp. Temsirolimus visades vara ett substrat för P-gp *in vitro*. Samtidig administrering av cannabidiol med temsirolimus ska utföras med försiktighet, med noggrann övervakning av biverkningar och justering av temsirolimusdosen efter behov (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Interaktion med läkemedel som metaboliseras av CYP2D6 eller CYP3A4/5

Hos 23 friska försökspersoner påverkades inte koncentrationen av desipramin, ett CYP2D6-substrat, när 25 mg temsirolimus administrerades samtidigt. Effekten av hämning av CYP2D6 efter administrering av en engångsdos av temsirolimus på 175 mg och 75 mg undersöktes hos 36 patienter, inkluderande fyra dåliga metaboliserare, med MCL. Den populationsbaserade farmakokinetikanalysen baserad på glesa provtagningar indikerade inte någon klinisk signifikant interaktionseffekt på AUC och $C_{\max}$ för CYP2D6-substratet desipramin. Ingen klinisk signifikant effekt förväntas när temsirolimus administreras samtidigt med medel som metaboliseras av CYP2D6.

Effekten på CYP3A4/5-substrat av en dos temsirolimus på 175 eller 75 mg har inte studerats. Dock indikerar *in vitro*-studier på humana levermikrosomer följt av fysiologiskt baserad farmakokinetisk modellering att den blodkoncentration som uppnås efter en 175 mg dos av temsirolimus troligen leder till en relevant hämning av CYP3A4/5 (se avsnitt 5.2). Därför rekommenderas försiktighet vid

samtidig administrering av temsirolimusdoser på 175 mg och läkemedel som metaboliseras i huvudsak via CYP3A4/5 och som har ett smalt terapeutiskt index.

Interaktioner med läkemedel som är P-glykoprotein substrat

Temsirolimus hämmade transporten av P-glykoprotein (P-gp) substrat i en *in vitro* studie med ett IC₅₀ värde på 2 µM. Effekten av P-gp hämning har inte undersökts *in vivo* i en klinisk interaktionsstudie, men nya preliminära data från en fas 1-studie med en kombination av lenalidomid (dos på 25 mg) och temsirolimus (dos på 20 mg) verkar stödja *in vitro*-data och tyda på en ökad risk för biverkningar. Därför ska noggrann monitorering av biverkningar relaterade till samtidigt administrerade läkemedel göras, när temsirolimus administreras tillsammans med läkemedel som är P-gp substrat (t.ex. digoxin, vinkristin, kolkicin, dabigatran, lenalidomid och paklitaxel).

Amfifila ämnen

Temsirolimus har associerats med fosfolipidos hos råttor. Fosfolipidos har inte observerats hos möss eller apor behandlade med temsirolimus, och det har inte heller dokumenterats hos patienter behandlade med temsirolimus. Även om det inte är visat att fosfolipidos utgör en risk för patienter som behandlas med temsirolimus, är det möjligt att kombinerad tillförsel av temsirolimus och andra amfifila ämnen, t.ex. amiodaron eller statiner, skulle kunna medföra ökad risk för amfifil lungtoxicitet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/ Födelsekontroll hos män och kvinnor

På grund av att den risk som är relaterad till potentiell exponering tidigt i graviditeten är okänd, ska kvinnor i fertil ålder tillrådas att inte bli gravida medan de behandlas med Torisel.

Män med partner i fertil ålder ska använda medicinskt godtagbar preventivmetod medan de behandlas med Torisel (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med temsirolimus saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. I reproduktionsstudier på djur gav temsirolimus upphov till embryo-/fostertoxicitet, vilken kom till uttryck i form av mortalitet och minskad fostervikt (och därmed sammanhängande fördröjningar av skelettossifikationen) hos råttor och kaniner. Teratogena effekter (omfaloceler) noterades hos kaniner (se avsnitt 5.3).

Den potentiella risken för människa är okänd. Torisel ska inte användas under graviditet om inte den förväntade fördelen för modern överväger risken för embryot. Etanolinnehållet i denna produkt ska också tas i beaktande för gravida kvinnor (se avsnitt 4.4).

Torisel innehåller propylenglykol (se avsnitt 4.4). Propylenglykol har inte visats orsaka negativa reproduktionseffekter eller negativa effekter på utveckling i djur eller människa men kan dock passera över till fostret. Administrering av ≥ 50 mg/kg/dygn propylenglykol till gravida kvinnor ska endast övervägas efter en individuell bedömning.

Amning

Det är inte känt huruvida temsirolimus passerar över i human bröstmjolk. Utsöndringen av temsirolimus i mjölk har inte studerats på djur. Sirolimus, temsirolimus huvudmetabolit, passerar dock över i mjölk hos lakterande råttor. På grund av risken för att temsirolimus ska ge upphov till biverkningar hos barn som ammas ska amningsuppehåll göras under pågående terapi. Etanolinnehållet i denna produkt ska tas i beaktande för kvinnor som ammar (se avsnitt 4.4).

Torisel innehåller propylenglykol (se avsnitt 4.4). Propylenglykol har inte visats orsaka negativa reproduktionseffekter eller negativa effekter på utveckling i djur eller människa men har dock påvisats i bröstmjolk och kan tas upp oralt av det ammande barnet. Administrering av ≥ 50 mg/kg/dygn propylenglykol till ammande kvinnor ska endast övervägas efter en individuell bedömning.

Fertilitet

Hos råttor av manligt kön rapporterades minskad fertilitet och delvis reversibla minskningar av antalet spermier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Baserat på tillgängliga data har temsirolimus ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

För patienter som får den högre dosen 175 mg intravenöst av temsirolimus för behandling av MCL kan mängden alkohol i detta läkemedel försämra förmågan att köra bil eller använda maskiner (se avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

De allvarligaste reaktionerna som observerats i kliniska studier med temsirolimus är överkänslighets-/infusionsreaktioner (inklusive några livshotande reaktioner och sällsynta fall med dödlig utgång), hyperglukemi/glukosintolerans, infektioner, interstitiell lungsjukdom (pneumonit), hyperlipidemi, intrakraniell blödning, njursvikt, tarmperforation, sårläkningskomplikationer, trombocytopeni, neutropeni (inklusive febril neutropeni), pulmonär emboli.

De biverkningarna (alla grader) som observerats hos minst 20 % av patienterna i registreringsstudierna för RCC och MCL är anemi, illamående, utslag, (inkluderande utslag, kliande utslag, makulopapulärt utslag, pustulöst utslag), minskad aptit, ödem, asteni, fatigue, trombocytopeni, diarré, feber, näsblod, inflammation i slemhinnan, stomatit, kräkning, hyperglykemi, hyperkolesterolemi, smakrubbing, pruritus, hosta, infektion, pneumoni, dyspné.

Katarakt har observerats hos vissa patienter som fick kombinationen temsirolimus och IFN- α .

Baserat på resultaten från studierna i fas 3 så kan äldre patienter ha större sannolikhet att drabbas av vissa biverkningar inklusive ansiktsödem, pneumoni, pleuravätska, ångest, depression, insomni, dyspné, leukopeni, lymfopeni, myalgi, artralgi, ageusi, yrsel, övre luftvägsinfektion, mukosit och rinit.

Allvarliga biverkningar som observerats i kliniska studier med temsirolimus vid avancerad RCC men inte vid kliniska studier med temsirolimus vid MCL inkluderar: anafylaxi, försämrade sårhäkning, njursvikt med dödlig utgång och lungemboli.

Allvarliga biverkningar som observerats i kliniska studier med temsirolimus vid MCL men inte vid kliniska studier med temsirolimus vid avancerad RCC inkluderar: trombocytopeni och neutropeni (inkluderat febril neutropeni).

Se avsnitt 4.4 för ytterligare information angående allvarliga biverkningar, inkluderande adekvata åtgärder om specifika reaktioner uppstår.

Förekomsten av biverkningar efter en dos på 175 mg temsirolimus/vecka för MCL t.ex. grad 3 eller 4 infektioner eller trombocytopeni, är förenat med en högre incidens än den som observerats med antingen 75 mg temsirolimus/vecka eller konventionell cellgiftsbehandling.

Tabell över biverkningar

Biverkningar som har rapporterats hos RCC och MCL patienter i fas 3 studier är listade nedan (tabell 1), sorterade efter klassificering av organsystem, frekvens och allvarlighetsgrad (NCI-CTCAE).

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras i fallande allvarlighetsgrad inom varje frekvensgrupp.

Tabell 1: Biverkningar från kliniska studier vid RCC (studie 3066K1-304) och vid MCL (studie 3066K1-305)

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar	Alla grader n (%)	Grad 3 & 4 n (%)
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Bakteriella och virala infektioner (inklusive infektion, viral infektion, cellulit, herpes zoster, oralherpes, influensa, herpes simplex, herpes zoster oftalmicus, herpesvirusinfektion, bakterieinfektion, bronkit*, abscess, sårinfektion, postoperativa sårinfektioner)	91 (28,3)	18 (5,6)
		Pneumoni ^a (inklusive interstitiell pneumoni)	35 (10,9)	16 (5,0)
	Vanliga	Sepsis* (inklusive septisk chock)	5 (1,6)	5 (1,6)
		Candidiasis (inklusive oral och anal candidiasis) och svampinfektioner/svampinfektioner i huden	16 (5,0)	0 (0,0)
		Urinvägsinfektion (inklusive cystit)	29 (9,0)	6 (1,9)
		Övre luftvägsinfektion	26 (8,1)	0 (0,0)
		Faryngit	6 (1,9)	0 (0,0)
		Sinusit	10 (3,1)	0 (0,0)
		Rinit	7 (2,2)	0 (0,0)
		Folliculit	4 (1,2)	0 (0,0)
	Mindre vanliga	Laryngit	1 (0,3)	0 (0,0)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Neutropeni	46 (14,3)	30 (9,3)
		Trombocytopeni**	97 (30,2)	56 (17,4)
		Anemi	132(41,1)	48 (15)
	Vanliga	Leukopeni **	29 (9,0)	10 (3,1)
		Lymfopeni	25 (7,8)	16 (5,0)
Immunsystemet	Vanliga	Överkänslighetsreaktioner/läkemedels utlösta reaktioner	24 (7,5)	1 (0,3)
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Hyperglykemi	63 (19,6)	31 (9,7)
		Hyperkolesterolemi	60 (18,7)	1 (0,3)
		Hypertriglyceridemi	56 (17,4)	8 (2,5)
		Minskad aptit	107 (33,3)	9 (2,8)
		Hypokalemi	44 (13,7)	13 (4,0)
	Vanliga	Diabetes mellitus	10 (3,1)	2 (0,6)
		Dehydrering	17 (5,3)	8 (2,5)
		Hypokalcemi	21 (6,5)	5 (1,6)
		Hypofosfatemi	26 (8,1)	14 (4,4)
		Hyperlipidemi	4 (1,2)	0 (0,0)

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar	Alla grader n (%)	Grad 3 & 4 n (%)
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Insomni	45 (14,0)	1 (0,3)
	Vanliga	Depression	16 (5,0)	0 (0,0)
		Ångest	28 (8,7)	0 (0,0)
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Smakrubbning	55 (17,1)	0 (0,0)
		Huvudvärk	55 (17,1)	2 (0,6)
	Vanliga	Yrsel	30 (9,3)	1 (0,3)
		Parestesi	21 (6,5)	1 (0,3)
		Somnolens	8 (2,5)	1 (0,3)
		Förlorad smakförmåelse	6 (1,9)	0 (0,0)
	Mindre vanliga	Intrakraniell blödning	1 (0,3)	1 (0,3)
Ögon	Vanliga	Konjunktivit (inklusive konjunktivit, sjukdomar i tårapparaten)	16 (5,0)	1 (0,3)
	Mindre vanliga	Blödning i ögat***	3 (0,9)	0 (0,0)
Hjärtat	Mindre vanliga	Perikardvätska	3 (0,9)	1 (0,3)
Blodkärl	Vanliga	Venös tromboembolism (inklusive djup ventrombos, venös trombos)	7 (2,2)	4 (1,2)
		Tromboflebit	4 (1,2)	0 (0,0)
		Hypertension	20 (6,2)	3 (0,9)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Dyspné ^a	79 (24,6)	27 (8,4)
		Näsblödning **	69 (21,5)	1 (0,3)
		Hosta	93 (29,0)	3 (0,9)
	Vanliga	Interstitiell lungsjukdom ^{a****}	16 (5,0)	6 (1,9)
		Pleuravätska ^{a,b}	19 (5,9)	9 (2,8)
	Mindre vanliga	Lungemboli ^a	2 (0,6)	1 (0,3)
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående	109 (34,0)	5 (1,6)
		Diarré	109 (34,0)	16 (5,0)
		Stomatit	67 (20,9)	3 (0,9)
		Kräkningar	57 (17,8)	4 (1,2)
		Förstoppning	56 (17,4)	0 (0,0)
		Buksmärta	56 (17,4)	10 (3,1)
	Vanliga	Gastrointestinal blödning (inklusive anal-, rektal-, haemorroidal-, läpp- och munblödning, blödning i tandkött)	16 (5,0)	4 (1,2)
		Gastrit **	7 (2,1)	2 (0,6)
		Dysfagi	13 (4,0)	0 (0,0)
		Utspänd buk	14 (4,4)	1 (0,3)
		Aftös stomatit	15 (4,7)	1 (0,3)
		Oral smärta	9 (2,8)	1 (0,3)
		Gingivit	6 (1,9)	0 (0,0)
	Mindre vanliga	Tarmperforation (intestinal ^a /duodenal)	2 (0,6)	1 (0,3)

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar	Alla grader n (%)	Grad 3 & 4 n (%)
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag (inklusive hudutslag, kliande hudutslag, makulopapulöst hudutslag, allmänt utbrett hudutslag, makulärt hudutslag, papulärt hudutslag)	138 (43,0)	16 (5,0)
		Pruritus (inklusive generaliserad pruritus)	69 (21,5)	4 (1,2)
		Torr hud	32 (10,0)	1 (0,3)
	Vanliga	Dermatit	6 (1,9)	0 (0,0)
		Exfoliativa utslag	5 (1,6)	0 (0,0)
		Akne	15 (4,7)	0 (0,0)
		Nagelsjukdom	26 (8,1)	0 (0,0)
		Blåmärken***	5 (1,6)	0 (0,0)
		Petekier***	4 (1,2)	0 (0,0)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Ledvärk	50 (15,6)	2 (0,6)
		Ryggsmärta	53 (16,5)	8 (2,5)
	Vanliga	Muskelsmärta	19 (5,9)	0 (0,0)
Njurar och urinvägar	Vanliga	Njursvikt ^a	5 (1,6)	0 (0,0)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet	133 (41,4)	31 (9,7)
		Ödem (inklusive generaliserat ödem, ansiktsödem, perifert ödem, pungödem, genitalt ödem)	122 (38,0)	11 (3,4)
		Asteni ^a	67 (20,9)	16 (5,0)
		Mukosit	66 (20,6)	7 (2,2)
		Feber	91 (28,3)	5 (1,6)
		Smärta	36 (11,2)	7 (2,2)
		Frossa	32 (10,0)	1 (0,3)
		Bröstmärta	32 (10,0)	1 (0,3)
	Mindre vanliga	Försämrad sårhäkning	2 (0,6)	0 (0,0)
Undersökningar	Mycket vanliga	Förhöjt blodkreatinin	35 (10,9)	4 (1,2)
	Vanliga	Förhöjt aspartataminotransferas	27 (8,4)	5 (1,6)
	Vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas	17 (5,3)	2 (0,6)

a: Ett dödsfall

b: En händelse med dödlig utgång på grund av pleuravätska förekom i MCL-studiearmen med låg dos (175/25 mg)

*De flesta reaktioner för NCI-CTC grad 3 och över detta observerades vid kliniska studier med temsirolimus vid MCL

** De flesta reaktioner NCI-CTC alla grader observerades vid kliniska studier med temsirolimus vid MCL

*** Alla reaktioner för NCI-CTC Grad 1 och 2 observerades vid kliniska studier med temsirolimus vid MCL

**** Interstitiell lungsjukdom definieras av en samling relaterade händelser: interstitiell lungsjukdom (n = 6), pneumonit^a (n = 7), alveolit (n = 1), allergisk alveolit (n = 1), pulmonär fibros (n = 1) och eosinofil pneumoni (n = 0).

Biverkningar som har rapporterats efter lansering är listade nedan (tabell 2).

Tabell 2: Biverkningar som rapporterats efter lansering

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Sällsynta	<i>Pneumocystis jiroveci</i> -pneumoni
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Angioneurotiskt ödemliknande reaktioner
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	Stevens-Johnson syndrom
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ingen känd frekvens	Rabdomyolys

Beskrivning av utvalda biverkningarErfarenheter efter lansering

Angioneurotiskt ödemliknande reaktioner har rapporterats hos vissa patienter som fick samtidig behandling med temsirolimus och ACE-hämmare.

Fall av PJP, vissa med dödlig utgång, har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

I en fas 1/2 studie administrerades temsirolimus till 71 patienter (59 patienter i åldrarna 1 till 17 år, och 12 patienter i åldrarna 18 till 21 år) i doser från 10 mg/m² till 150 mg/m² (se avsnitt 5.1).

Biverkningarna, som rapporterades av störst andel patienter, var hematologiska (anemi, leukopeni, neutropeni och trombocytopeni), metabola (hyperkolesterolemi, hyperlipemi, hyperglycemi, ökning av serum aspartataminotransferas (AST) och serum alaninaminotransferas (ALT) nivåer) och biverkningar från mag-tarmkanalen (mukosit, stomatit, illamående och kräkningar).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling för överdosering med temsirolimus. Temsirolimus har utan risk givits till patienter med avancerad njurcancer i upprepade intravenösa doser så höga som 220 mg/m², dock resulterade två administreringar av 330 mg temsirolimus/vecka hos en patient med MCL i rektala blödningar av grad 3 och diarré av grad 2.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiskt medel, proteinkinashämmare ATC kod: L01E G01

Verkningsmekanism

Temsirolimus är en selektiv hämmare av mTOR (mammalian target of rapamycin). Temsirolimus binder till ett intracellulärt protein (FKBP-12), och protein–temsirolimuskomplexet binder till och hämmar den mTOR-aktivitet som kontrollerar celldelningen. *In vitro*, vid höga koncentrationer (10–20 µM), kan temsirolimus binda till och hämma mTOR i avsaknad av FKBP-12. Ett bifasiskt dossvar av celltillväxthämning sågs. Höga koncentrationer resulterade i fullständig celltillväxthämning *in vitro*,

medan hämning som är medierad av enbart FKBP-12/temsirolimus-komplexet resulterade i en ungefär 50 % minskning av cellproliferationen. Hämning av mTOR-aktiviteten medför en fördröjning av cellcykeln vid nanomolära koncentrationer och att cellcykeln stannar upp vid mikromolära koncentrationer i G1-fas i behandlade tumörceller, som ett resultat av selektiv rubbning av translationen av cellcykelns regulatoriska proteiner, t.ex. D-typ-cykliner, c-myc och ornitindekarboxylas. När mTOR aktiviteten hämmas, blockeras dess förmåga att fosforylera, och därigenom kontrollera aktiviteten hos de proteintranslationsfaktorer (4E-BP1 och S6K, båda nedströms om mTOR i P13-kinas/AKT-signalkedjan) som kontrollerar celldelningen.

Förutom att reglera cellcykelns proteiner kan mTOR reglera translationen av de hypoxi inducerbara faktorerna HIF-1 och HIF-2 alpha. Dessa transkriptionsfaktorer reglerar tumörens förmåga att anpassa sig till hypoxiska mikromiljöer och producera den angiogena faktorn vaskulär endotelial tillväxtfaktor (VEGF; vascular endothelial growth factor). Antitumöreffekten hos temsirolimus kan därför också delvis ha sin grund i ämnets förmåga att hålla nere nivåerna av HIF och VEGF i tumören eller dess mikromiljö, varigenom kärlbildningen minskar.

Klinisk effekt och säkerhet

Avancerad njurcancer

Säkerhet och effekt hos temsirolimus vid behandling av avancerad RCC undersöktes i följande två randomiserade kliniska prövningar:

RCC klinisk prövning 1

RCC klinisk prövning 1 var en 3-armad, randomiserad, öppen fas 3-studie av multicentertyp på tidigare obehandlade patienter med avancerad RCC och med 3 eller fler av 6 förvalda prognostiska riskfaktorer (mindre än 1 år från det att diagnosen avancerad RCC först ställdes till randomisering, Karnofskyindex på 60 eller 70, hemoglobin under nedre normalgränsen, korrigerat kalcium över 10 mg/dl, laktatdehydrogenas >1,5 gånger övre normalgränsen, metastasering till mer än 1 organ). Studiens primära resultatmått var totalöverlevnad (OS). Till de sekundära resultatmåtten hörde progressionsfri överlevnad (PFS), objektiv responsfrekvens (ORR), klinisk nytta, tid till behandlingssvikt (TTF) samt kvalitetsjusterad överlevnad. Patienterna stratifierades efter tidigare nefrektomistatus inom 3 geografiska regioner och fördelades slumpmässigt (1:1:1) till behandling med IFN- α enbart (n=207), temsirolimus enbart (25 mg en gång i veckan; n=209) eller kombinationen av IFN- α och temsirolimus (n=210).

I RCC klinisk prövning 1 för patienter med avancerad njurcancer fann man en statistiskt signifikant fördel för temsirolimus 25 mg i förhållande till IFN- α i fråga om det primära resultatmålet OS i den andra prespecifierade interimanalysen (n=446 händelser, p=0,0078). Temsirolimus -armen uppvisade en ökning på 49 % av medianvärdet för totalöverlevnaden jämfört med IFN- α -armen. Temsirolimus kunde också sättas i samband med statistiskt signifikanta fördelar i förhållande till IFN- α på de sekundära resultatmåtten PFS, TTF och klinisk nytta.

Kombinationen av temsirolimus 15 mg och IFN- α ledde inte till någon signifikant ökning av totalöverlevnaden jämfört med IFN- α enbart varken i interimanalys (median 8,4 vs 7,3 månader; riskkvot = 0,96; p = 0,6965) eller i slutanalysen (median 8,4 vs 7,3 månader; riskkvot = 0,93; p = 0,4902). Behandling med kombinationen av temsirolimus och IFN- α resulterade i en statistiskt signifikant ökning av incidensen av vissa biverkningar av grad 3–4 (viktnedgång, anemi, neutropeni, trombocytopeni och slemhinneinflammation), då man jämförde med de biverkningar som observerades för armarna med IFN- α eller temsirolimus enbart.

Sammanfattning av effektresultat i temsirolimus RCC klinisk prövning 1 vid avancerad njurcancer

Parameter	temsirolimus n = 209	IFN- α n = 207	P-värde ^a	Riskkvot (95 % CI) ^b
Prespecificerad interimanalys				
Totalöverlevnad median Månader (95 % CI)	10,9 (8,6; 12,7)	7,3 (6,1; 8,8)	0,0078	0,73 (0,58;0,92)
Slutanalys				
Totalöverlevnad median Månader (95 % CI)	10,9 (8,6; 12,7)	7,3 (6,1; 8,8)	0,0252	0,78 (0,63;0,97)
Progressionsfri överlevnad vid oberoende bedömning, median Månader (95 % CI)	5,6 (3,9; 7,2)	3,2 (2,2; 4,0)	0,0042	0,74 (0,60; 0,91)
Median progressionsfri överlevnad vid prövares bedömning, Månader (95 % CI)	3,8 (3,6; 5,2)	1,9 (1,9; 2,2)	0,0028	0,74 (0,60; 0,90)
Total responsfrekvens vid oberoende bedömning % (95 % CI)	9,1 (5,2; 13,0)	5,3 (2,3; 8,4)	0,1361 ^c	NA

CI = konfidensintervall; NA = ej relevant.

^a Baserat på log-rank-test, stratifierat efter tidigare nefrektomi och region.

^b Baserat på Cox proportionella hazardmodell, stratifierat efter tidigare nefrektomi och region (95 % CI är endast deskriptiv).

^c Baserat på Cochran-Mantel-Haensels test, stratifierat efter tidigare nefrektomi och region.

I RCC klinisk prövning 1 för avancerad njurcancer var 31 % av de patienter som behandlades med temsirolimus 65 år eller äldre. Hos patienter yngre än 65 år var medianvärdet för totalöverlevnaden 12 månader (95 % CI 9,9–14,2) med en riskkvot på 0,67 (95 % CI 0,52–0,87) jämfört med dem som behandlades med IFN- α . Hos patienter som var 65 år eller äldre var medianvärdet för totalöverlevnaden 8,6 månader (95 % CI 6,4–11,5) med en riskkvot på 1,15 (95 % CI 0,78–1,68) jämfört med dem som behandlades med IFN- α .

RCC klinisk prövning 2

RCC klinisk prövning 2 var en randomiserad, dubbelblind, multicenterstudie av öppenvårdspatienter, utförd i syfte att utvärdera effekt, säkerhet och farmakokinetik för tre dosnivåer av temsirolimus vid administrering till tidigare behandlade patienter med avancerad RCC. Det primära effektmåttet var ORR, och OS utvärderades också. De deltagande 111 patienterna fördelades slumpmässigt i förhållandet 1:1:1 till behandling med 25 mg, 75 mg, eller 250 mg intravenös temsirolimus en gång i veckan. I 25 mg-armen (n=36) hade alla patienterna metastatisk sjukdom; 4 (11 %) hade inte tidigare

fått kemo- eller immunterapi; 17 (47 %) hade en tidigare behandlingsomgång och 15 (42 %) hade 2 eller fler tidigare behandlingar mot RCC. Det var 27 (75 %) som hade genomgått nefrektomi. Det var 24 (67 %) som hade Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) = 1 och 12 (33 %) som hade ECOG PS = 0.

För de patienter som behandlats en gång i veckan med 25 mg temsirolimus var medianvärdet för OS 13,8 månader (95 % CI: 9,0; 18,7 månader) och ORR var 5,6 % (95 % CI: 0,7; 18,7 %).

Mantelcellslymfom

Säkerhet och effektivitet av intravenöst temsirolimus för behandling av återfall och/eller refraktärt MCL studerades i följande fas 3 klinisk prövning.

MCL klinisk prövning

MCL klinisk prövning är en kontrollerad, randomiserad, öppen, multicentertyp studie av öppenvårdspatienter där man jämför 2 olika dosregimer av temsirolimus med en provares val av terapi hos patienter med återfall och/eller refraktärt MCL. Patienter med MCL som har bekräftats av histologi, immunofenotyp, och cyklin D1 analys) som tidigare har behandlats med 2 till 7 terapier innefattade antracykliner och alkylarer, och rituximab (och kan innefatta hematopoetisk stamcellstransplantation) och de vars sjukdom är återfallande och/eller refraktär var kvalificerade för studien. Patienterna fördelades slumpmässigt (1:1:1) till behandling med intravenös temsirolimus 175 mg (3 efterföljande veckovisa doser) följt av 75 mg per vecka (n=54), intravenös temsirolimus 175 mg (3 efterföljande veckovisa doser) följt av 25 mg per vecka (n=54), eller provarens val av singelterapi (vilket är specificerat i protokollet; n=54). Provarens val av terapi innefattade: gemcitabin (intravenös: 22 [41,5 %]), fludarabin (intravenös: 12 [22,6 %] eller oral: 2 [3,8 %]), klorambucil (oral: 3 [5,7 %]), kladribin (intravenös: 3 [5,7 %]), etoposid (intravenös: 3 [5,7 %]), cyklofosfamid (oral: 2 [3,8 %]), talidomid (oral: 2 [3,8 %]), vinblastin (intravenös: 2 [3,8 %]), alemtuzumab (intravenös: 1 [1,9 %]), och lenalidomid (oral: 1 [1,9 %]). Det primära resultatmåttet för studien var PFS, som bedöms av en oberoende genomgång av en radiolog och onkolog. Det sekundära resultatmåttet för effekt innefattade OS och ORR.

Resultaten för MCL klinisk prövning med avseende på mantelcellslymfom finns summerade i nedanstående tabell. Temsirolimus 175/75 mg (temsirolimus 175 mg per vecka i 3 veckor följt av 75 mg per vecka) gav en förbättrad PFS jämfört med provarens val hos patienter med återfall och/eller refraktärt MCL vilket var statistiskt signifikant (riskkvot = 0,44; p-värde = 0,0009). Medianvärdet för PFS för temsirolimus 175/75 mg gruppen (4,8 månader) förlängdes med 2,9 månader jämfört med gruppen som behandlades med provarens val (1,9 månader). Resultatet för OS var liknande.

Temsirolimus var även förenat med statistiskt signifikanta fördelar jämfört med provarens val i det sekundära resultatmåttet ORR. Utvärderingarna av PFS och ORR baserades på blindade oberoende radiologiska bedömningar av tumorsvar med användning av International Workshop Criteria.

Sammanfattning av effektresultat i temsirolimus MCL klinisk prövning vid mantelcells-lymfom

Parameter	temsirolimus 175/75 mg n = 54	Prövarens val (prv. val) n = 54	P-värde	Riskkvot (97,5 % CI) ^a
Median progressionsfri överlevnad^b Månader (97,5 % CI)	4,8 (3,1, 8,1)	1,9 (1,6, 2,5)	0,0009 ^c	0,44 (0,25, 0,78)
Objektiv responsfrekvens^b % (95 % CI)	22,2 (11,1, 33,3)	1,9 (0,0, 5,4)	0,0019 ^d	NA
Total överlevnad Månader (95 % CI)	12,8 (8,6, 22,3)	10,3 (5,8, 15,8)	0,2970 ^c	0,78 (0,49, 1,24)
Ett års överlevnadsfrekvens % (97,5 % CI)	0,47 (0,31, 0,61)	0,46 (0,30, 0,60)		

^a Jämfört med prövarens val baserat på Cox proportionella hazardmodell.

^b Sjukdomsutvärdering är baserat på radiografisk bedömning av oberoende radiologer och bedömning av kliniska data av oberoende onkologer.

^c Jämfört med prövarens val, baserat på log-rank-test.

^d Jämfört med enbart prövarens val baserat på Fishers exakta test.

Förkortningar: CI = konfidensintervall; NA = ej relevant.

Behandlingsarmen med temsirolimus 175 mg (3 efterföljande veckovisa doser) följt av 25 mg per vecka resulterade inte i en signifikant ökning av PFS jämfört med prövarens val (medianvärde 3,4 jämfört med 1,9 månader, riskkvot = 0,65, CI = 0,39, 1,10, p = 0,0618).

I klinisk prövning för MCL, sågs ingen skillnad i effekt hos patienter med avseende på ålder, kön, etnicitet, geografiskt område eller karaktär av underliggande sjukdom.

Pediatrik population

I en fas 1/2 säkerhets- och explorativ effektstudie fick 71 patienter (59 patienter i åldrarna 1 till 17 år, och 12 patienter i åldrarna 18 till 21 år) temsirolimus som en 60-minuters intravenös infusion en gång i veckan i treveckors cykler. I del 1, fick 14 patienter i åldrarna 1 till 17 år med avancerad recidiverande/refraktär solid tumör temsirolimus som veckobehandling i doser från 10 mg/m² till 150 mg/m². I del 2, administrerades temsirolimus i dosen 75 mg/m² som veckobehandling till 45 patienter i åldrarna 1 till 17 år med recidiverande rhabdomyosarkom, neuroblastom eller höggradigt gliom. Biverkningarna var i allmänhet lika dem som observerades hos vuxna (se avsnitt 4.8).

Temsirolimus visade sig vara ineffektivt hos pediatrika patienter med neuroblastom, rhabdomyosarkom och höggradigt gliom (n = 52). Hos patienter med neuroblastom var den objektiva responsraten 5,3 % (95 % CI: 0,1,26,0 %). Efter 12 veckors behandling observerades ingen effekt hos patienter med rhabdomyosarkom eller höggradigt gliom. Ingen av de 3 kohorterna uppfyllde kriterierna för att gå vidare till det andra steget av Simon 2-steps designen.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Torisel för alla grupper av den pediatrika populationen för MCL (se avsnitt 4.2 pediatrik population).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter administrering av en intravenös engångsdos på 25 mg temsirolimus till patienter med cancer var medelvärdet för $C_{\max}$ i helblod 585 ng/ml (variationskoefficienten, CV=14 %) och medelvärdet för AUC i blod var 1 627 ng•h/ml (CV=26 %). För patienter som behandlades med 175 mg per vecka i 3 efterföljande veckor följt av 75 mg per vecka var uppskattat $C_{\max}$ i helblod i slutet av infusionen 2457 ng/ml under vecka 1, och 2574 ng/ml under vecka 3.

Distribution

Temsirolimus uppvisar en polyexponentiell nedgång i helblodskoncentration, och distributionen kan tillskrivas en preferens för bindning till FKBP-12 i blodkroppar. Den genomsnittliga $\pm$ standardavvikelsen (SD) dissociationskonstanten (K_d) för bindning var $5,1 \pm 3,0$ ng/ml, vilket anger den koncentration där 50 % av bindningsställena på blodkropparna var upptagna. Temsirolimus distribution är dosberoende, med en genomsnittlig (10:e, 90:e percentilerna) maximal specifik bindning till blodkropparna på 1,4 mg (0,47 till 2,5 mg). Efter en intravenös engångsdos på 25 mg temsirolimus uppgick den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady-state i helblod hos cancerpatienter till 172 liter.

Metabolism

Sirolimus, en lika potent metabolit av temsirolimus, befanns vara huvudmetaboliten hos människa efter intravenös behandling. Under metabolismstudier av temsirolimus *in vitro* konstaterades förekomst av sirolimus, sekotemsirolimus och sekosirolimus; andra metabola vägar var hydroxylering, reduktion och demetylering. Efter en intravenös engångsdos på 25 mg till cancerpatienter uppgick AUC för sirolimus till 2,7 gånger AUC för temsirolimus, vilket främst beror på den längre halveringstiden för sirolimus.

Eliminering

Efter en intravenös engångsdos på 25 mg temsirolimus var temsirolimus medelvärde $\pm$ SD för systemisk clearance från helblod $11,4 \pm 2,4$ l/h. Genomsnittliga halveringstider för temsirolimus och sirolimus var 17,7 timmar respektive 73,3 timmar. Efter administrering av [14 C] temsirolimus skedde utsöndring till övervägande delen via feces (78 %), medan renal elimination av aktiv substans och metaboliter svarade för 4,6 % av den tillförda dosen. Sulfatkonjugat eller glukuronidkonjugat har inte detekterats i humana fekalprov vilket tyder på att sulfatering och glukuronidering inte är de huvudsakliga utsöndringsvägarna för temsirolimus. Hämmare av dessa metaboliseringsvägar förväntas därför inte påverka eliminationen av temsirolimus.

Förutspådda värden enligt modell för clearance från plasma efter en tillförd dos på 175 mg i 3 veckor och följande dos på 75 mg i 3 veckor visar på ungefärliga dalvärden av metaboliten för temsirolimus och sirolimus på 1,2 ng/ml respektive 10,7 ng/ml.

Temsirolimus och sirolimus visades vara substrat för P-gp *in vitro*.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Hämmning av CYP-isoformer

I *in vitro* studier på humana levermikrosomer hämmar temsirolimus den katalytiska aktiviteten hos CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C9 och CYP2C8 med K_i -värden motsvarande 3,1, 1,5, 14 och 27 μ M.

IC_{50} värden för temsirolimus hämning av CYP2B6 och CYP2E1 var 48 respektive 100 μ M. Baserat på genomsnittlig $C_{\max}$ koncentration i helblod på 2,6 μ M temsirolimus hos MCL patienter som erhöll

175 mg dos, finns det en risk för interaktion med samtidigt administrerade läkemedel som är substrat för CYP3A4/5 hos patienter som behandlas med temsirolimus 175 mg (se avsnitt 4.5). Fysiologiskt baserad farmakokinetisk modellering har visat att efter fyra veckors behandling med temsirolimus kan AUC för midazolam öka 3 till 4 gånger och C_{max} cirka 1,5 gång när midazolam tas inom några timmar efter påbörjad temsirolimusinfusionen. Det är dock osannolikt att helblodskoncentrationer av temsirolimus efter intravenös administrering kommer att hämma metabolisk clearance av samtidigt administrerade läkemedel som är substrat för CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 eller CYP2E1.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Temsirolimus bör användas med försiktighet vid behandling av patienter med nedsatt leverfunktion.

Temsirolimus elimineras till övervägande del via levern.

Farmakokinetiken för temsirolimus och sirolimus har studerats i en öppen dosökningsstudie på 110 patienter med avancerad malignitet med normal eller nedsatt leverfunktion. För 7 av patienterna med grav leverfunktionsnedsättning (ODWG, grupp D) som gavs en dos på 10 mg temsirolimus, var genomsnittligt AUC för temsirolimus cirka 1,7 gånger högre jämfört med 7 patienter med mild leverfunktionsnedsättning (ODWG, grupp B). För att ge temsirolimus- plus sirolimusexponering i blodet (genomsnittligt AUC_{sum} cirka 6510 ng·h/ml; n=7), som motsvarar en 25 mg dos (genomsnittlig AUC_{sum} cirka 6580 ng·h/ml; n=6) hos patienter med normal leverfunktion ska patienter med grav leverfunktionsnedsättning ges en reducerad dos på 10 mg (se avsnitt 4.2 och 4.4).

AUC_{sum} av temsirolimus och sirolimus på dag 8 hos patienter med mild och måttligt nedsatt leverfunktion som fick 25 mg temsirolimus var likartade den som observerades hos patienter utan nedsatt leverfunktion som fick 75 mg (genomsnittligt AUC_{sum} mild: cirka 9770 ng·h/ml, n=13; måttlig cirka 12380 ng·h/ml, n=6; normal cirka 10580 ng·h/ml, n=4).

Kön, vikt, etnicitet, ålder

Farmakokinetiken för temsirolimus och sirolimus påverkas inte signifikant av kön. Det framkom inga relevanta skillnader i exponering när data från den kaukasiska populationen jämfördes med den japanska eller den svarta populationen.

I en populationsbaserad, farmakokinetisk dataanalys var en ökning av kroppsvikt (mellan 38,6 och 158,9 kg) associerad med en tvåfaldig variationsvidd av dalvärdena av sirolimus i helblod.

Farmakokinetiska data för temsirolimus och sirolimus finns för patienter upp till 79 års ålder. Ålder förefaller inte signifikant påverka farmakokinetiken för temsirolimus och sirolimus.

Pediatrisk population

I den pediatrika populationen var clearance av temsirolimus lägre och exponeringen (AUC) högre än hos vuxna. I motsats till detta var exponeringen för sirolimus på motsvarande sätt minskad hos barn, så att nettoexponeringen, mätt som summan av temsirolimus och sirolimus AUC (AUC_{sum}), var jämförbar med den för vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Biverkningar som ej observerats i kliniska studier, men som setts hos djur vid exponeringar nära, eller till och med lägre än, klinisk exponering och med möjlig relevans för klinisk användning: vakuolisering av öceller i pankreas (råtta), tubulär testikeldegeneration (mus, råtta och apa), lymfoid atrofi (mus, råtta och apa), blandad cellinflammation i kolon/cekum (apa) och pulmonell fosfolipidos (råtta).

Diarré med blandad cellinflammation i cekum eller kolon observerades hos apor. Detta sattes i samband med ett inflammatoriskt svar och kan ha orsakats av en rubbning av den normala tarmfloran.

Generella inflammatoriska svar, indikerat i form av ökning av fibrinogen och neutrofiler och/eller förändringar i serumprotein observerades hos möss, råttor och apor, dock kunde dessa förändringar av klinisk patologi i vissa fall tillskrivas hud- eller tarminflammation enligt vad som beskrivits ovan. För vissa djur fanns det inga specifika kliniska observationer eller histologiska förändringar som tydde på inflammation.

Temsirolimus uppvisade ingen gentoxicitet i ett batteri av analyser *in vitro* (bakteriell omvänd mutation hos *Salmonella typhimurium* och *Escherichia coli*, framåtmutation i lymfomceller hos mus och kromosomavvikelser i ovarieceller från kinesisk hamster) och *in vivo* (mikrokärntest på mus).

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts för temsirolimus, men sirolimus, temsirolimus huvudmetabolit hos människa, var dock karcinogent hos möss och råttor. Följande effekter rapporterades hos möss och/eller råttor i de utförda karcinogenicitetsstudierna: granulocytisk leukemi, lymfom, hepatocellulärt adenom och karcinom samt testikeladenom.

Minskning av testikelvikt och/eller histologiska skador (t.ex. tubulär atrofi och tubulära jätteceller) observerades hos mus, råtta och apa. Hos råtta åtföljdes dessa förändringar av minskad vikt hos de accessoriska könsorganen (bitestiklar, prostata, sädesblåsor). I reproduktionstoxikologiska studier på djur rapporterades minskad fertilitet och delvis reversibla minskningar av spermieantal hos hanråttor. Exponeringen hos djur var lägre än vad som har observerats hos människor som fått kliniskt relevanta doser av temsirolimus.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Koncentrat

Vattenfri etanol

All-*rac*- α -tokoferol (E 307)

Propylenglykol (E 1520)

Citronsyra (E 330)

Vätska

Polysorbat 80 (E 433)

Makrogol 400

Vattenfri etanol

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

Torisel 30 mg koncentrat får inte tillsättas direkt till vattenhaltiga infusionslösningar. Direkt tillsats av Torisel 30 mg koncentrat till vattenlösningar leder till utfällning av läkemedlet.

Späd alltid Torisel 30 mg koncentrat med 1,8 ml av den medföljande vätskan innan det tillsätts en infusionslösning. Blandningen koncentrat-vätska får endast administreras i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), lösning för injektion.

Efter spädning innehåller Torisel polysorbat 80, vilket har den kända egenskapen att påskynda extraktionen av di(2-etylhexyl)ftalat (DEHP) ur polyvinylklorid (PVC). Denna inkompatibilitet måste beaktas vid beredning och administrering av Torisel. Det är viktigt att rekommendationerna i avsnitten 4.2 och 6.6 följs noga.

Påsar och medicintekniska produkter av PVC får inte användas för administrering av beredningar innehållande polysorbat 80, eftersom polysorbat 80 medför urlakning av DEHP från PVC.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad flaska
4 år.

Efter första spädning av Torisel 30 mg koncentrat med 1,8 ml av den medföljande vätskan kan den förvaras vid högst 25 °C i upp till 24 timmar, skyddad från ljus.

När blandningen koncentrat-vätska späts vidare med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning kan den förvaras vid högst 25 °C i upp till 6 timmar, skyddad från ljus.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvara behållaren i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Koncentrat

Injektionsflaska av klarglas (typ I) med propp av butylgummi och flip-top-kapsyl av plast, förseglad med aluminium innehållande 1,2 ml koncentrat.

Vätska

Injektionsflaska av klarglas (typ I) med propp av butylgummi och flip-top-kapsyl av plast, förseglad med aluminium innehållande 2,2 ml vätska.

Förpackningsstorlek: En injektionsflaska med koncentrat och en injektionsflaska med vätska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Under hantering och beredning av blandningen ska Torisel skyddas från stark rumsbelysning och solljus.

Efter spädning innehåller Torisel polysorbat 80 och därför måste lämplig utrustning för administrering användas (se avsnitt 6.1 och 6.2).

Påsar/behållare som kommer i kontakt med Torisel måste vara gjorda av glas, polyolefin eller polyeten.

Torisel koncentrat och vätska ska okulärbesiktigas med avseende på partiklar och missfärgning före administrering.

Administrera inte om partiklar eller missfärgning upptäcks. Använd en ny injektionsflaska.

Spädning

Koncentratet till infusionsvätska, lösning, måste spädas med den medföljande vätskan innan administrering i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Notera: För MCL kommer flera injektionsflaskor att krävas för varje dos över 25 mg. Varje injektionsflaska av Torisel måste spädas enligt instruktionerna nedan. Den erforderliga mängden blandning koncentrat-vätska från varje injektionsflaska ska kombineras i en spruta för en snabb injektion till 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (se avsnitt 4.2).

Blandningen av koncentrat-vätska ska okulärbesiktigas med avseende på partiklar och missfärgning.

Administrera inte om partiklar eller missfärgning upptäcks.

Vid beredning av lösningen måste följande tvåstegsprocess utföras med aseptisk teknik enligt lokal standard för hantering av cytotoxiska läkemedel/cytostatika:

STEG 1: SPÄDNING AV KONCENTRATET TILL INFUSIONSVÄTSKA, LÖSNING, MED DEN MEDFÖLJANDE VÄTSKAN

- Dra upp 1,8 ml av den medföljande vätskan
- Injicera 1,8 ml av vätskan i injektionsflaskan med Torisel 30 mg koncentrat.
- Blanda vätskan och koncentratet väl genom att injektionsflaskan vänds upp och ned. Tillräckligt med tid ska gå så att luftbubblorna hinner försvinna. Lösningen ska vara en klar till lätt grumlig, färglös till ljusgul till gul lösning, väsentligen fri från synliga partiklar.

En injektionsflaska med Torisel koncentrat innehåller 30 mg temsirolimus. När koncentratet på 1,2 ml kombineras med 1,8 ml av den medföljande vätskan blir den totala volymen 3,0 ml, och koncentrationen av temsirolimus blir 10 mg/ml. Blandningen koncentrat-vätska är stabil vid en temperatur av högst 25 °C i upp till 24 timmar.

STEG 2: ADMINISTRERING AV KONCENTRAT TILL INFUSIONSVÄTSKA, LÖSNING-VÄTSKA I NATRIUMKLORID 9 MG/ML (0,9 %) INJEKTIONSVÄTSKA, LÖSNING:

- Dra upp den erforderliga mängden lösning av koncentrat-vätska (innehållande temsirolimus 10 mg/ml) från injektionsflaskan; dvs, 2,5 ml till en dos på 25 mg temsirolimus.
- Injicera den uppdragna volymen snabbt in i 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för att säkerställa fullgod blandning.

Lösningen ska blandas genom att påsen eller flaskan vänds upp och ned; dock ska kraftig skakning undvikas då det kan orsaka skumbildning.

Den färdigberedda lösningen i påsen eller flaskan ska okulärbesiktigas med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Blandningen av Torisel i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning ska skyddas från stark rumsbelysning och solljus.

För MCL krävs flera injektionsflaskor för varje dos över 25 mg.

Administrering

- Administrering av den färdigspädda lösningen ska vara slutförd inom sex timmar från den tidpunkt då Torisel först tillsattes till natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.
- Torisel infunderas under 30 till 60 minuter en gång i veckan. Användning av infusionspump är den administreringsmetod som rekommenderas, för att säkerställa att läkemedlet tillförs med bästa möjliga precision.
- Lämplig utrustning för administrering måste användas, så att man undviker alltför stort svinn av läkemedlet och minskar takten i extraktionen DEHP. Utrustningen för administrering måste bestå av slangar, fria från både DEHP och PVC, försedda med lämpligt filter. Ett inline-filter av polyetersulfon med en porstorlek på högst 5 mikrometer rekommenderas för administrering.

Detta för att undvika risken att partiklar större än 5 mikrometer infunderas. Om den tillgängliga administreringsutrustningen inte har något inbyggt inline-filter ska ett sådant sättas fast längst ut på utrustningen (dvs, ett end-filter) innan blandningen når patientens ven. Olika endfilter kan användas där filtrets porstorlek varierar från 0,2 mikrometer upp till 5 mikrometer. Användningen av både ett in-line och ett endfilter rekommenderas inte (se avsnitt 6.1 och 6.2).

- Efter spädning innehåller Torisel polysorbat 80 och därför måste lämplig utrustning för administrering användas (se avsnitt 6.1 och 6.2). Det är viktigt att rekommendationerna i avsnitt 4.2 följs noga.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/424/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 19 november 2007

Datum för den senaste förnyelsen: 13 juli 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella efterföljande uppdateringar som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Torisel 30 mg koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning.
temsirolimus

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska med 1,2 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 30 mg temsirolimus.

Efter första spädning av koncentratet med 1,8 ml av den medföljande vätskan, är temsirolimuskoncentrationen 10 mg/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Koncentratet innehåller även: vattenfri etanol, all-*rac*- α -tokoferol (E 307), propylenglykol (E 1520) och citronsyra (E 330).

Vätskan innehåller: polysorbat 80 (E 433), makrogol 400 och vattenfri etanol.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning.

En injektionsflaska med 1,2 ml koncentrat.

En injektionsflaska med 2,2 ml vätska.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska spädas före användning.

Administrering i infusion.

Läs bipacksedeln före användning och för spädningsinstruktioner.

För intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Läs bipacksedeln för information om den färdigspädda produktens hållbarhet.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/424/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING**

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA MED KONCENTRAT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Torisel 30 mg sterilt koncentrat
temsirolimus
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Spädes före användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

1,2 ml

6. ÖVRIGT

Cytostatikum

Förvaras i kylskåp

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA MED VÄTSKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vätska för Torisel
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

2,2 ml

6. ÖVRIGT

Innehåller: polysorbat 80 (E 433), makrogol 400, vattenfri etanol.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Torisel 30 mg koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning temsirolimus

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Torisel är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges Torisel
3. Hur Torisel ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Torisel ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Torisel är och vad det används för

Torisel innehåller den aktiva substansen temsirolimus.

Temsirolimus är en selektiv hämmare av enzymet mTOR (mammalian target of rapamycin) och verkar genom att blockera tumörcellernas tillväxt och delning.

Torisel används för att behandla följande typer av cancer hos vuxna:

- Avancerad njurcancer.
- Tidigare behandlat mantelcellslymfom, en typ av cancer som drabbar lymfkörtlarna.

2. Vad du behöver veta innan du ges Torisel

Använd inte Torisel

- om du är allergisk mot temsirolimus, mot polysorbat 80 eller något av övriga innehållsämnen (anges i avsnitt 6).
- om du är allergisk mot sirolimus (används för att förhindra att kroppen stöter bort transplanterade njurar), eftersom sirolimus frisätts från temsirolimus i kroppen.
- om du har mantelcellslymfom och problem med levern.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du ges Torisel

- **om du är allergisk mot antihistaminer eller inte kan använda antihistaminer** av något annat medicinskt skäl. Antihistamin ges för att förhindra en allergisk reaktion av Torisel, inklusive vissa livshotande och sällsynta dödliga allergiska reaktioner. Diskutera alternativ med din läkare.
- **om du har eller har haft tumörsjukdom i hjärnan eller ryggmärgen, blödningsproblem eller blåmärken eller om du använder läkemedel som förhindrar blodproppsbildning (t.ex. warfarin och acenokumarol).** Torisel kan öka risken för hjärnblödning. Berätta för din läkare

- om du tar blodförtunnande läkemedel eller får några blödningar eller blåmärken medan du behandlas med Torisel.
- **om du har andnöd, hosta och/eller feber.** Torisel kan försvaga ditt immunförsvar. Du kan ha en ökad risk för att få infektioner i blodet, huden, övre luftvägarna (inklusive pneumoni) och/eller urinvägarna medan du behandlas med Torisel. Berätta för din läkare om du upplever nya eller förvärrade symtom, eller om du tar eller nyligen har tagit läkemedel som försvagar immunsystemet.
 - **om du har eller har haft en inflammation i lungorna.** Torisel kan orsaka icke-specifik interstitiell pneumonit. Vissa patienter hade inga symtom eller minimala symtom. Av denna anledning kan din läkare rekommendera en undersökning av lungorna med datortomografi eller lungröntgen innan och under din behandling med Torisel. Tala omedelbart med din läkare om några nya eller förvärrade symtom från luftvägarna uppkommer som andnöd eller andningssvårigheter.
 - **om du dricker alkohol eller är alkoholist.** Torisel innehåller alkohol och kan vara skadligt för de som dricker alkohol eller som lider av alkoholism. Berätta för din läkare om du har alkoholproblem eller konsumerar alkohol (se avsnitt ”Torisel innehåller etanol [alkohol]”).
 - **om du har eller har haft problem med njurarna.** Din läkare kommer att övervaka din njurfunktion.
 - **om du har eller har haft problem med levern.** Berätta för din läkare om du utvecklar något av följande symtom av leverproblem under behandling med Torisel; klåda, gula ögon eller hud, mörk urin och smärta eller obehag på den högra sidan i den övre magregionen. Din läkare kommer att ta blodprover på dig för att undersöka din leverfunktion och kan därefter komma att sänka Toriseldosen.
 - **om du har eller har haft högt kolesterolvärde,** eftersom Torisel kan ge en höjning av triglycerider och/eller kolesterol. Detta kan innebära att man behöver behandling med lipidsänkande medel (mediciner som används för att sänka kolesterolhalten i blodet).
 - **om du ska opereras eller nyligen har opererats.** Torisel kan öka risken för problem med sårhäkning. Du kommer vanligtvis att få ett behandlingsavbrott med Torisel om du ska opereras. Din läkare bestämmer när du ska påbörja behandling med Torisel igen.
 - **om du planerar att vaccineras under behandling med Torisel.** Vaccinationen kan få mindre effekt eller vissa vaccinationer ska helt undvikas under behandling med Torisel.
 - **om du är över 65 år** löper du ökad risk att råka ut för vissa biverkningar, t.ex. svullnad i ansiktet, diarré, lunginflammation, ångest, depression, andnöd, minskat antal vita blodkroppar, muskelsmärta, smakförändringar, övre luftvägsinfektion, vätskeansamling i lungsäcken, sår och inflammation i munnen och/eller magtarmkanalen och rinnsnuva, yrsel och infektioner.
 - **Torisel kan höja blodsockerhalten och förvärra diabetes mellitus.** Detta kan medföra ett behov av behandling med insulin och/eller med diabetesmedel i tablettform. Tala om för din läkare om du upplever starkt ökad törst eller ökad urinmängd och ökat behov att kasta vatten.
 - **Torisel kan minska antalet av den typ av blodkroppar som gör att blodet kan levra sig och som försvarar kroppen vid infektioner.** Detta kan ge upphov till ökad risk för blödning/blåmärken och infektioner (se avsnitt ”Eventuella biverkningar”).
 - **om du har eller har haft problem med ögonen som grå starr.** Din läkare kan remittera dig till en ögonundersökning innan eller under behandling med Torisel.
 - **om du ges Torisel** kan du löpa ökad risk för cancer, t.ex. hudcancer och cancer i lymfkörtlarna (lymfom).
 - **om du ges Torisel** kan du löpa ökad risk för hjärtinfarkt. Berätta för din läkare om du upplever symtom som smärta, tryck över bröst, armar, axlar eller käke, andfäddhet, illamående, ångest, svettningar eller yrsel.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du har några frågor.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel är inte avsett för barn och ungdomar under 18 år. Avancerad njurcancer och mantelcellslymfom är inte relevanta för dessa patienter och har ingen effekt på andra cancertyper.

Andra läkemedel och Torisel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Vissa läkemedel kan störa nedbrytningen (metabolismen) av Torisel och därför kan dosjustering av Torisel krävas. Speciellt viktigt är att du informerar din läkare eller apotekspersonal om du använder något av följande:

- Proteashämmare som används vid behandling av humant immunbristvirus (HIV).
- Antibiotika (inkluderande rifampin) eller svampmedel (inklusive itrakonazol, ketokonazol och vorikonazol) som används för att behandla infektioner.
- Nefazodon eller selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-preparat) som används för att behandla depression.
- Medel mot epilepsi, inklusive karbamazepin, fenytoin och fenobarbital.
- Rifabutin som används för att behandla infektioner hos personer med HIV och andra sjukdomar.
- Örtmediciner eller naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) som används för att behandla lindrig depression.
- Angiotensin converting enzyme (ACE)-hämmare (såsom enalapril, ramipril och lisinopril) eller kalciumkanalblockerare (såsom amlodipin) som används för att behandla högt blodtryck eller andra hjärt- och kärlproblem.
- Amfifila läkemedel som används för att behandla hjärtarytmier (rytmrubbningar) (såsom amiodaron) eller statiner som används för att behandla förhöjda blodfetter (kolesterol).
- Sunitinib som används för behandling av njurcancer.
- Läkemedel som är P-gp substrat (t.ex. digoxin, vinkristin, kolkicin, dabigatran, lenalidomid och paklitaxel).
- Cannabidiol (används bland annat för behandling av epileptiska krampanfall).

Torisel med mat och dryck

Grapefrukt och grapefruktjuice kan öka blodkoncentrationerna av Torisel och bör undvikas.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du ges detta läkemedel.

Torisel har inte studerats på gravida kvinnor och får inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Kvinnor i fertil ålder måste undvika att bli gravida genom att använda en effektiv preventivmetod under pågående behandling med Torisel. Män med partner i fertil ålder ska använda medicinskt godtagbar preventivmetod medan de behandlas med Torisel.

Kvinnor ska inte amma under behandling med Torisel, eftersom medlet kan inverka på barnets tillväxt och utveckling.

Torisel innehåller alkohol (etanol). Om du är gravid eller ammar ditt barn, ska du rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Torisel innehåller propylenglykol. Om du är gravid, använd inte läkemedlet annat än på läkares rekommendation (se ”Torisel innehåller propylenglykol”). Propylenglykol kan passera över till bröstmjolk. Om du ammar, använd inte läkemedlet annat än på läkares rekommendation (se ”Torisel innehåller propylenglykol”).

Körförmåga och användning av maskiner

Torisel har sannolikt ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Dock hör illamående och kräkningar, och svårigheter att somna eller sova till de mycket vanliga biverkningarna för detta läkemedel. Var särskilt försiktig om du framför fordon eller använder maskiner om du känner dig illamående och kräks eller om du har svårigheter att somna eller sova.

För patienter som får den högre dosen Torisel för behandling av mantelcellslymfom kan mängden alkohol i detta läkemedel försämra din förmåga att köra bil eller använda maskiner (se avsnittet nedan "Torisel innehåller etanol [alkohol]").

Torisel innehåller alkohol (etanol)

Detta läkemedel innehåller alkohol (etanol), i en mängd motsvarande 18 ml öl eller 7 ml vin per 25 mg dos. Patienter som får den högre dosen 175 mg Torisel för initial behandling av mantelcellslymfom kan uppnå en etanolvätskemängd motsvarande 122 ml öl eller 49 ml vin per dos. Detta är skadligt om du är beroende av alkohol och det ska beaktas av gravida eller ammande kvinnor, barn samt högriskgrupper som patienter med leversjukdom eller epilepsi.

Mängden alkohol i detta läkemedel ger troligtvis inga effekter hos vuxna och ungdomar och dess effekt hos barn är troligtvis inte märkbar. Den kan ha viss effekt hos spädbarn och yngre barn, t.ex. sömnhet. Om du är beroende av alkohol, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Mängden alkohol i detta läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel. Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder andra läkemedel.

Mängden alkohol i detta läkemedel kan försämra din förmåga att framföra fordon och använda maskiner eller påverka effekten av andra läkemedel (se avsnitten "Varningar och försiktighet" och "Körförmåga och användning av maskiner").

Torisel innehåller propylenglykol

Torisel innehåller 503,3 mg propylenglykol per 25 mg dos motsvarande 201,33 mg/ml i färdigspädd produkt. Om ditt barn är yngre än 5 år, kontakta läkare eller apotekspersonal innan barnet använder läkemedlet, särskilt om barnet får andra läkemedel som innehåller propylenglykol eller alkohol. Om du är gravid eller ammar, eller om du har nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion, använd inte läkemedlet annat än på läkares rekommendation. Läkaren kan vilja göra extra kontroller under behandlingen.

3. Hur du använder Torisel

Torisel ska alltid beredas och ges av läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal i form av intravenös infusion (dropp i en ven).

Du bör få en injektion med antihistamin (för att förebygga allergisk reaktion mot Torisel) direkt in i venen ungefär 30 minuter innan du får din dos Torisel.

Torisel-koncentratet ska först spädas med 1,8 ml av den medföljande vätskan för att uppnå koncentrationen 10 mg/ml innan administrering i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (se spädningsinstruktioner i slutet av bipacksedeln).

För avancerad njurcancer är rekommenderad dos 25 mg som ges som dropp under 30 till 60 minuter en gång i veckan.

För mantelcellslymfom är rekommenderad dos 175 mg som ges som dropp under 30 till 60 minuter en gång i veckan i 3 veckor följt av en dos på 75 mg en gång i veckan som ges som dropp under 30 till 60 minuter.

Behandlingen med Torisel bör fortsätta tills du inte längre har någon fördel av behandlingen eller tills oacceptabla biverkningar uppstår.

Eftersom detta läkemedel bereds och tillförs av hälso- och sjukvårdspersonal är det osannolikt att du skulle få för stor dos eller att en dos skulle missas.

Om du är oroad över detta, tala omedelbart om det för din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Biverkningar kan vara mer uttalade med den högre dosen på 175 mg per vecka under den inledande behandlingen av mantelcellslymfom.

De viktigaste biverkningarna som du kan uppleva under behandlingen med Torisel är listade nedan. Sök omedelbar läkarvård om du upplever några av dessa.

Allergiska reaktioner

Du ska **omedelbart kontakta läkare eller sjuksköterska** om du får symtom av angioödem, som svullnad av ansikte, tunga, svalg och får svårt att andas. Om du upplever några av dessa symtom under behandling med Torisel så kommer läkaren eller sjuksköterskan stoppa infusionen.

Hjärnblödning

Du ska **omedelbart söka läkarvård** om du känner dig förvirrad, onormalt trött, har svårt att prata eller att svälja och om dina pupiller har olika storlek. Dessa symtom kan orsakas av hjärnblödning.

Punktering, reva eller hål i tarmen

Du ska **omedelbart söka läkarvård** om du har akuta buksmärter, hög feber, illamående och kräkningar eller blod i avföringen. Dessa symtom kan orsakas av hål i tarmen.

Njursvikt

Du ska **omedelbart söka läkarvård** om du har generell svullnad, andnöd, trötthet. Dessa symtom kan orsakas av en plötslig sänkning av njurfunktionen.

Embolism i lungan

Du ska **omedelbart söka läkarvård** om du har andnöd, bröstsmärta, hostar upp blod, snabb puls, illamående, svimmar, svettas, väsande andning och har klibbig eller blåaktig hud. Dessa symtom kan orsakas av en blodpropp i dina lungor.

Du ska även omedelbart informera din läkare

- om du har hosta, bröstsmärta, svårt att andas. Din läkare kan remittera dig till en lungröntgen.
- om antalet vita blodkroppar har minskat i ditt blod. Detta kan öka risken för att få feber och infektioner.

- om antalet blodplättar (den typ av blodkroppar som gör att blodet kan levra sig) har minskat. Detta kan öka risken för blödningar i din kropp.
- om du har ökade nivåer av kolesterol och triglycerider i blodet.
- om du upplever onormal törst eller en ökad frekvens eller kvantitet av urinering. Din läkare kan ordinera insulin och/eller orala antidiabetiska läkemedel.
- om du nyligen har genomgått en operation. Din läkare kan senarelägga behandling med Torisel tills såret har läkt helt då detta läkemedel kan påverka läkningsprocessen av existerande sår.

Andra biverkningar med Torisel kan inkludera

Mycket vanliga biverkningar (kan uppträda hos fler än 1 av 10 patienter)

Allmän svaghetskänsla, frossa, svullnad orsakad av vätskeansamling, smärta (inklusive buk-, rygg-, bröst- och ledsmärta), sjukdomskänsla i magen (illamående, kräkningar), diarré, förstoppning, huvudvärk, feber, sår och inflammation i munnen och/eller matsmältningskanalen, hosta, lunginflammation, näsblödning, utslag, klåda, torr hud, minskad aptit, andfåddhet, låg kaliumhalt i blodet (vilket kan orsaka muskelsvaghet), låg halt av röda blodkroppar, minskat antal vita blodkroppar som är associerat med ökad risk för infektion, högt blodsockervärde, högt kolesterol, höga triglycerider, bölder, infektioner (inkluderande ögoninfektioner, influensa, virusinfektioner, bronkit), onormal njurfunktion (inklusive njursvikt), förändringar i blodprovsvärden som visar hur njurarna fungerar, förändrat smaksinne, svårigheter att somna, lågt antal blodplättar vilket kan orsaka blödningar och blåmärken.

Vanliga biverkningar (kan uppträda hos 1 till 10 patienter av 100)

Rinnsnuva, rodnad och svullnad av tandköttet, ont i munnen (inklusive sår inne i munnen), uppblåstetskänsla i magen, ont i halsen, högt blodtryck, röda ögon inklusive rinnande ögon, förlust av smaksinnet, rodnad och svullnad i hårsäckarna i huden, allergiska reaktioner, kraftigt fjällande hud, ökad levring av blodet (inklusive ventrombos), låg kalciumhalt i blodet, låg fosfathalt i blodet, övre luftvägsinfektion, lunginflammation, vätska i brösthålan, blodinfektion, vätskebrist, häftig oro, depression, domning och stickningar i huden, yrsel, sömnhet, blödning (från läppar, mun, mage eller tarmar), inflammation i magslemhinnan, svårt att svälja, blödningar i hud (blåmärken), småblödningar, nagelsjukdom, akne, jästinfektion, svampinfektion, urinvägsinfektion, cystit, förändrade värden på blodprover som visar leverns sätt att arbeta, höga blodfettsvärden andra än triglycerider, diabetes, muskelsmärta.

Mindre vanliga biverkningar (kan uppträda hos 1 till 10 patienter av 1000)

Perikardvätska (vätskeansamling i hjärtsäcken som i vissa fall kan kräva dränage och minska hjärtats förmåga att pumpa blod)
 Blödning i hjärnan för patienter med hjärntumörer eller patienter som behandlas med blodförtunnande medel, blödningar i ögon.
 Lungemboli, perforation av tarmen, problem med sårsläkning efter operation, inflammation och svullnad i stämbanden.

Sällsynta biverkningar (kan uppträda hos upp till 1 av 1000 patienter)

Lunginfektion orsakad av *Pneumocystis jiroveci* (*Pneumocystis jiroveci*-pneumoni).

Biverkningar som har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

Svullnad i ansikte, läppar, tunga eller hals som eventuellt kan orsaka svårigheter att andas.
 Allvarliga reaktioner i hud och/eller slemhinnor vilket kan innefatta smärtsamma blåsor och feber (Stevens-Johnson syndrom).
 Oförklarlig muskelsmärta, ömhet eller svaghet som kan tyda på muskelskador (rabdomyolys).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Torisel ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett och på kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskor i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter första spädning av koncentratet med 1,8 ml av den medföljande vätskan kan lösningen förvaras vid högst 25 °C i upp till 24 timmar, och den ska skyddas från ljus före ytterligare spädning.

Efter ytterligare spädning av blandningen med koncentrat-vätska med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning kan lösningen förvaras i upp till 6 timmar vid högst 25 °C, skyddad från ljus.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är temsirolimus.

Varje injektionsflaska med koncentrat innehåller 30 mg temsirolimus.

Efter första spädningen av koncentratet med 1,8 ml av den medföljande vätskan blir koncentrationen av temsirolimus 10 mg/ml.

- Övriga innehållsämnen i koncentratet är vattenfri etanol, all-*rac*- α -tokoferol (E 307), propylenglykol (E 1520) och citronsyra (E 330). Vätskan innehåller polysorbat 80 (E 433), makrogol 400 och vattenfri etanol (se avsnittet 2 "Torisel innehåller alkohol [etanol] och Torisel innehåller propylenglykol").

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Torisel är ett koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning. Koncentratet är en klar, färglös till ljusgul lösning. Vätskan är en klar till lätt grumlig ljusgul till gul lösning. Lösningarna är väsentligen fria från synliga partiklar.

Varje förpackning Torisel innehåller en injektionsflaska av glas med 1,2 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning och en injektionsflaska av glas med 2,2 ml vätska.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 3700

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

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

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}>

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida:

<http://www.ema.europa.eu>

Där finns också länkar till andra hemsidor rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

Under hantering och beredning av blandningen ska Torisel skyddas från stark rumsbelysning och solljus.

Påsar/behållare som kommer i kontakt med Torisel måste vara gjorda av glas, polyolefin eller polyeten.

Påsar och medicinsktekniska produkter av polyvinylklorid (PVC) får inte användas för administrering av beredningar innehållande polysorbat 80, eftersom polysorbat 80 medför urlakning av di-2-etylhexylftalat (DEHP) från PVC.

Torisel koncentrat och vätska ska okulärbesiktigas med avseende på partiklar och missfärgning före administrering.

Administrera inte om partiklar eller missfärgning upptäcks. Använd en ny injektionsflaska.

Spädning

Koncentratet till infusionsvätska, lösning, måste spädas med den medföljande vätskan innan administrering i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Notera: För mantelcellslymfom kommer flera injektionsflaskor att krävas för varje dos över 25 mg. Varje injektionsflaska av Torisel måste spädas enligt instruktionerna nedan. Den erforderliga mängden blandning koncentrat-vätska från varje injektionsflaska ska kombineras i en spruta för en snabb injektion till 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Blandningen av koncentrat-vätska ska okulärbesiktigas med avseende på partiklar och missfärgning. **Administrera inte om partiklar eller missfärgning upptäcks.**

Vid beredning av lösningen måste följande tvåstegsprocess utföras med aseptisk teknik, enligt lokal standard för hantering av cytotoxiska läkemedel/cytostatika:

STEG 1: SPÄDNING AV KONCENTRATET TILL INFUSIONSVÄTSKA, LÖSNING, MED DEN MEDFÖLJANDE VÄTSKAN

- Dra upp 1,8 ml av den medföljande vätskan
- Injicera 1,8 ml av vätskan i injektionsflaskan med Torisel 30 mg koncentrat.
- Blanda vätskan och koncentratet väl genom att injektionsflaskan vänds upp och ned. Tillräckligt med tid ska gå så att luftbubblorna hinner försvinna. Lösningen ska vara en klar till lätt grumlig, färglös till ljusgul till gul lösning, väsentligen fri från synliga partiklar.

En injektionsflaska med Torisel koncentrat innehåller 30 mg temsirolimus: när koncentratet på 1,2 ml kombineras med 1,8 ml av den medföljande vätskan blir den totala volymen 3,0 ml, och koncentrationen av temsirolimus blir 10 mg/ml. Blandningen koncentrat-vätska är stabil vid en temperatur av högst 25 °C i upp till 24 timmar.

**STEG 2: ADMINISTRERING AV BLANDNINGEN AV KONCENTRAT TILL
INFUSIONSVÄTSKA, LÖSNING, I NATRIUMKLORID 9 MG/ML (0,9 %)
INJEKTIONSVÄTSKA, LÖSNING**

- Dra upp den erforderliga mängden lösning av koncentrat-vätska (innehållandes temsirolimus 10 mg/ml) från injektionsflaskan; dvs, 2,5 ml till en dos på 25 mg temsirolimus.
- Injicera den uppdragna volymen snabbt in i 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för att säkerställa fullgod blandning.

Lösningen ska blandas genom att påsen eller flaskan vänds upp och ned; dock ska kraftig skakning undvikas då det kan orsaka skumbildning.

Den färdigberedda lösningen i påsen eller flaskan ska okulärbesiktigas med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Blandningen av Torisel i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning ska skyddas från stark rumsbelysning och solljus.

Vid behandling av mantelcellslymfom kommer flera injektionsflaskor att krävas för varje dos över 25 mg.

Administrering

- Administrering av den färdigspädda lösningen ska vara slutförd inom sex timmar från den tidpunkt då Torisel först tillsattes till natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.
- Torisel infunderas under 30 till 60 minuter en gång i veckan. Användning av infusionspump är den administreringsmetod som rekommenderas, för att säkerställa att läkemedlet tillförs med bästa möjliga precision.
- Lämplig utrustning för administrering måste användas, så att man undviker alltför stort svinn av läkemedlet och minskar takten i extraktionen av DEHP. Utrustningen för administrering måste bestå av slangar, fria från både DEHP och PVC, försedda med lämpligt filter. Ett inline-filter av polyetersulfon med en porstorlek på högst 5 mikrometer rekommenderas för administrering. Detta för att undvika risken att partiklar större än 5 mikrometer infunderas. Om den tillgängliga utrustningen inte har något inbyggt inline-filter ska ett sådant sättas fast längst ut på administreringsutrustningen (dvs, ett end-filter) innan lösningen når patientens ven. Olika end-filter kan användas där filtrets porstorlek varierar från 0,2 mikrometer upp till 5 mikrometer. Användning av både ett in-line och ett end-filter rekommenderas inte.
- Efter spädning innehåller Torisel polysorbat 80, och därför måste lämplig utrustning för administrering användas. Det är viktigt att rekommendationerna i avsnitten 4.2 och 6.6 i produktresumén följs noga.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.