

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Torisel 30 mg innrennslisþykkni og leysir, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 30 mg af temsirolimus.

Eftir fyrstu þynningu innrennslisþykkni með 1,8 ml af leysi inniheldur lausnin 10 mg/ml (sjá kafla 4.2).

### Hjálparefni með þekkta verkun

#### *Etanól*

- 1 hettuglas af innrennslisþykkni inniheldur 474 mg af vatnsfríu etanóli sem samsvarar 394,6 mg/ml (39,46% w/v).
- 1,8 ml af leysi inniheldur 358 mg af vatnsfríu etanóli sem samsvarar 199,1 mg/ml (19,91% w/v).

#### *Própýlenglýkól*

- 1 hettuglas af innrennslisþykkni inniheldur 604 mg af própýlenglýkóli sem samsvarar 503,3 mg/ml (50,33% w/v).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni og leysir, lausn (sæft innrennslisþykkni).

Innrennslisþykknið er tær, litlaus eða ljósgul lausn, laus við sjáanlegar agnir.

Leysirinn er tær eða svolítið gruggug, ljósgul eða gul lausn, laus við sjáanlegar agnir.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Nýrnafrumkrabbamein

Torisel er ætlað til notkunar sem fyrsta meðferð við dreifðu nýrnafrumkrabbameini (RCC, renal cell carcinoma) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa a.m.k. þrjá af sex forspáráhættuþáttum (sjá kafla 5.1).

#### Möttulfrumu eitlaæxli

Torisel er ætlað til meðferðar við endurkomnu og/eða þrálátu möttulfrumu eitlaæxli (MCL, mantle cell lymphoma) hjá fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lyfið ber að gefa undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af notkun krabbameinslyfja.

## Skammtar

Gefa skal sjúklingum 25 mg til 50 mg af dífenhýDRAMÍNI (eða svipuðu andhistamíni) í bláæð um 30 mínútum áður en byrjað er að gefa hvern skammt af temsirolimus (sjá kafla 4.4).

Meðferð með Torisel á að halda áfram þar til sjúklingur hefur ekki lengur klínískan ávinning af meðferðinni eða óviðunandi eituráhrif koma fram.

### Nýrnafrumukrabbamein

Ráðlagður skammtur af temsirolimus, sem gefinn er í æð, við dreifðu nýrnafrumukrabbameini er 25 mg innrennsli í bláæð á 30 til 60 mínútum einu sinni í viku.

Tímabundið getur þurft að stöðva meðferð og/eða minnka temsirolimus skammta til að meðhöndla grunaðar aukaverkanir. Ef grunuð aukaverkun er ekki viðráðanleg með frestun skammta má minnka gjöf temsirolimus um 5 mg/viku.

### Möttulfrumu eitlaæxli

Ráðlögð skammtaáætlun temsirolimus við möttulfrumu eitlaæxli er 175 mg sem gefin eru með innrennsli á 30 til 60 mínútum einu sinni í viku í 3 vikur og síðan vikulegir skammtar sem nema 75 mg, gefnir með innrennsli á 30 til 60 mínútum. Upphafsskammturinn sem nemur 175 mg tengdist marktækri tíðni aukaverkana og nauðsynlegum skammtaminnkunum/-frestunum hjá meirihluta sjúklinga. Ekki er enn vitað hvert framlag 175 mg upphafsskammtanna er á verkunina.

Tímabundið getur þurft að stöðva meðferð og/eða minnka temsirolimus skammta til að meðhöndla grunaðar aukaverkanir í samræmi við leiðbeiningar í eftirfarandi töflum. Ef grunuð aukaverkun er ekki viðráðanleg með frestun skammta og/eða ákjósanlegustu lyfjameðferð, á að minnka skammt temsirolimus í samræmi við eftirfarandi skammtaminnkunartöflu.

### Skammtaminnkunarstig

Skammtaminnkunarstig	Upphafsskammtur 175 mg	Áframhaldandi skammtur <sup>a</sup> 75 mg
-1	75 mg	50 mg
-2	50 mg	25 mg

<sup>a</sup> Í klínísku rannsókninni á möttulfrumu eitlaæxli (MCL) var leyfilegt að minnka skammt fyrir hvern sjúkling allt að tvisvar sinnum.

### Skammtabreytingar fyrir temsirolimus á grundvelli vikulegrar talningar á heildardaufkyrninga- og blóðflagnafjölda

Heildardaufkyrningafjöldi	Blóðflögur	Skammtur temsirolimus
$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$	100% áætlaðs skammts
$< 1,0 \times 10^9/l$	$< 50 \times 10^9/l$	Bið <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Þegar heildardaufkyrningafjöldi er aftur orðinn  $\geq 1,0 \times 10^9/l$  (1.000 frumur/mm<sup>3</sup>) og blóðflögur  $\geq 50 \times 10^9/l$  (50.000 frumur/mm<sup>3</sup>), á að breyta skömmtum í næsta skammtastig fyrir neðan í samræmi við framangreinda töflu. Ef sjúklingnum tekst ekki að halda heildardaufkyrningafjölda  $> 1,0 \times 10^9/l$  og blóðflögum  $> 50 \times 10^9/l$  á nýja skammtaminnkunarstiginu, á að gefa næsta skammt fyrir neðan þegar búið er að ná upp fjöldanum.

## Sérstakir sjúkingahópar

### Aldraðir

Ekki er sérstök nauðsyn á að aðlaga skammta fyrir aldraða.

### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Tamsirolimus ber að nota með varúð hjá sjúklingum sem hafa alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

### *Skert lifrarstarfsemi*

Tamsirolimus ber að nota með varúð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).

Ekki er mælt með skammtaaðlögun hjá sjúklingum með dreift nýrnafrumukrabbamein og væga eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi. Ráðlagður skammtur handa sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein og alvarlega skerta lifrarstarfsemi og eru með grunnlínugildi blóðflagna  $\geq 100 \times 10^9/l$  er 10 mg í bláæð einu sinni í viku gefið með 30 til 60 mínútna innrennsli (sjá kafla 5.2).

Ekki er mælt með skammtaaðlögun hjá sjúklingum með möttulfrumu eitlaæxli og vægt skerta lifrarstarfsemi. Ekki skal nota tamsirolimus hjá sjúklingum með möttulfrumu eitlaæxli og miðlungi eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

### *Börn*

Engin viðeigandi notkun er fyrir tamsirolimus hjá börnum sem meðferð við nýrnafrumukrabbameini eða möttulfrumu eitlaæxli.

Ekki er mælt með notkun tamsirolimus fyrir börn sem meðferð við taugakímfrumuæxli, rákvöðvasarkmeini eða langt gengnu tróðæxli, vegna efasemda um virkni byggðum á fyrirbyggjandi gögnum (sjá kafla 5.1).

### Lyfjagjöf

Torisel á aðeins að gefa í bláæð. Þynntu lausnina verður að gefa með innrennsli í bláæð.

Innrennslisþykknið í hettuglasinu verður að þynna fyrst með 1,8 ml af leysinum sem fylgir til að ná 10 mg/ml þéttni tamsirolimus. Draga verður úr það magn af tamsirolimus-leysis blöndu (10 mg/ml) sem þarf og dæla því svo hratt í 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyf, lausn.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu og undirbúning lyfsins fyrir gjöf.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir tamsirolimus, hvarfefnum þess (þ.m.t. sirolimus), pólýsorbit 80 eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Notkun tamsirolimus hjá sjúklingum með möttulfrumu eitlaæxli sem eru með miðlungi mikla eða alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Tíðni og alvarleiki aukaverkana eru skammtaháð. Fylgjast þarf gaumgæfilega með sjúklingum sem fá 175 mg upphafsskammt vikulega til meðferðar við möttulfrumu eitlaæxli ef taka þarf ákvörðun um að minnka skammta eða fresta þeim.

### Börn

Ekki er mælt með notkun tamsirolimus fyrir börn (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.1).

### Aldraðir

Samkvæmt niðurstöðum fasa 3 rannsóknar á nýrnafrumukrabbameini er líkleggra að aldraðir sjúklingar ( $\geq 65$  ára aldri) fái tilteknar aukaverkanir, þ.m.t. bjúg, niðurgang og lungnabólgu. Samkvæmt

niðurstöðum fasa 3 rannsóknar á möttulfrumu eitlaæxli er líklegra að aldraðir sjúklingar ( $\geq 65$  ára aldri) fái tilteknar aukaverkanir, þ.m.t. fleiðruvökva (pleural effusion), kvíða, þunglyndi, svefnleysi, mæði, hvítkornafæð, eítulfrumnafæð, vöðvaþrautir, liðverki, bragðtruflun, svima, sýkingu í efri hluta öndunarveggar, slímhúðarbólgu og nefkvef.

### Skert nýrnastarfsemi/nýrnabilun

Útskilnaður temsirolimus um nýru er hverfandi; ekki hafa farið fram rannsóknir hjá sjúklingum með mismikið skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2). Temsirolimus hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem eru í blóðskilun.

Vart hefur orðið við nýrnabilun (sem m.a. leiddi til dauða) hjá sjúklingum sem fengu temsirolimus við dreifðu nýrnafrumukrabbameini og/eða voru með skerta nýrnastarfsemi fyrir (sjá kafla 4.8).

### Skert lifrarstarfsemi

Gæta skal varúðar við meðhöndlun sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi.

Temsirolimus útskilst einkum um lifur. Í opinni rannsókn í fasa 1 þar sem 110 einstaklingar með langt gengið krabbamein og annaðhvort eðlilega eða skerta lifrarstarfsemi fengu vaxandi skammta, var þéttni temsirolimus og umbrotsefnisins sirolimus aukin hjá sjúklingum með hækkuð gildi aspartat amínótransferasa (AST) eða gallrauða. Mælt er með mælingu á AST og gallrauða áður en meðferð með temsirolimus er hafin og reglulega eftir það. Aukin tíðni dauðsfalla sást hjá sjúklingum með miðlungi eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Meðal þessara dauðsfalla voru þau sem leiddi af framgangi sjúkdómsins, en ekki er hægt að útiloka orsakasamhengi.

Á grundvelli fasa 1 rannsóknarinnar er ekki mælt með skammtaaðlögun fyrir temsirolimus hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein og grunnlínugildi blóðflagna  $\geq 100 \times 10^9/l$  og væga eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi (heildar bílírúbín allt að þrefalt efra gildi eðlilegra marka og óeðlileg AST, eða skilgreint sem Child-Pugh flokkur A eða B). Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga með nýrnafrumukrabbamein og alvarlega skerta lifrarstarfsemi (heildar bílírúbín  $>3$  falt efra gildi eðlilegra marka og óeðlilegt AST, eða skilgreint sem Child Pugh flokkur C) og eru með grunnlínugildi blóðflagna  $\geq 100 \times 10^9/l$  er 10 mg í bláæð einu sinni í viku gefið með 30 til 60 mínútna innrennsli (sjá kafla 4.2).

### Heilablæðing

Sjúklingar með æxli í miðtaugakerfi (frumæxli eða meinvörp) og/eða fá meðferð með segavarnarlyfjum kunna að vera í aukinni hættu á heilablæðingu (þ.m.t. banvænni) meðan á meðferð með temsirolimus stendur.

### Blóðflagnafæð, daufkyrningafæð og blóðleysi

Vart hefur orðið við 3. og 4. gráðu blóðflagnafæð og/eða daufkyrningafæð í klínísku rannsókninni á möttulfrumu eitlaæxli (sjá kafla 4.8). Sjúklingar á temsirolimus sem þróa með sér blóðflagnafæð geta verið í aukinni hættu á að fá blæðingar, að meðtöldum blóðnösnum (sjá kafla 4.8). Sjúklingar á temsirolimus með daufkyrningafæð við grunnlínu geta verið í hættu á að þróa með sér daufkyrningafæð með hita. Tilkynt hefur verið um tilfelli blóðleysis hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein og möttulfrumu eitlaæxli (sjá kafla 4.8). Ráðlagt er að hafa eftirlit með heildarblóðkornatalningu áður en meðferð með temsirolimus er hafin og reglulega þar á eftir.

### Sýkingar

Sjúklingar geta verið ónæmisbældir og á að fylgjast vel með hvort þeir fá sýkingar, að meðtöldum tækifærissýkingum. Meðal sjúklinga sem fengu 175 mg/viku til meðferðar við möttulfrumu eitlaæxli var marktæk aukning á sýkingum (að meðtöldum 3. og 4. gráðu sýkingum) samanborið við minni

skammta og hefðbundna krabbameinslyfjameðferð. Greint hefur frá tilfellum pneumocystis jiroveci lungnabólgu sem sum hafa leitt til dauða sjúklinga sem fengu temsirolimus. Margir þeirra fengu einnig barkstera eða önnur ónæmisbælandi lyf. Íhuga á fyrirbyggjandi meðferð við lungnabólgu af völdum Pneumocystis jiroveci hjá sjúklingum sem þurfa samtímis að nota barkstera eða önnur ónæmisbælandi lyf, samkvæmt gildandi meðferðarleiðbeiningum.

### Starblinda

Dæmi er um starblindu (cataracts) hjá sjúklingum sem gefið hefur verið temsirolimus ásamt interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ).

### Ofnæmis-/innrennslisviðbrögð

Ofnæmis-/innrennslisviðbrögð (að meðtöldum nokkrum lífshættulegum og mjög sjaldgæfum, banvænum viðbrögðum) sem taka meðal annars til andlitsroða, verks fyrir brjósti, mæði, lágþrýstings, öndunarstöðvunar, meðvitundarleysis, ofnæmis og bráðaofnæmis, hafa tengst gjöf temsirolimus (sjá kafla 4.8). Þessi viðbrögð geta komið fram mjög snemma í fyrsta innrennslinu, en geta líka komið fram við síðari innrennslisgjafir. Fylgjast á gaumgæfilega með sjúklingum snemma í innrennslisferlinu og viðeigandi stuðningsúræði eiga að vera tiltæk. Rjúfa á innrennslis temsirolimus hjá öllum sjúklingum með alvarleg innrennslisviðbrögð og veita viðeigandi lækni meðferð. Gera á mat á ávinningi og áhættu áður en haldið er áfram meðferð með temsirolimus hjá sjúklingum með alvarleg eða lífshættuleg viðbrögð.

Ef sjúklingur fær ofnæmisviðbrögð við innrennslis temsirolimus, þrátt fyrir lyfjaforgjöf, ber að stöðva innrennslis og fylgjast með sjúklingnum í 30 til 60 mín. (eftir því hve svæsin viðbrögðin eru). Að vali læknis má halda meðferð áfram eftir gjöf H<sub>1</sub>-viðtakablokka (difenhýdrámins eða sambærilegs andhístamíns) og H<sub>2</sub>-viðtakablokka (20 mg af famótídíni í æð eða 50 mg af ranítídíni í æð) u.þ.b. 30 mín. áður en innrennslis temsirolimus er haldið áfram. Íhuga má gjöf barkstera; virkni barkstera við þessar aðstæður hefur hins vegar ekki verið staðfest. Innrennslis er þá gefið hægar (á allt að 60 mín.) og skal vera lokið innan sex klukkustunda frá því að temsirolimus er fyrst bætt við natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn.

Vegna þess að mælt er með því að H<sub>1</sub> andhístamín sé gefið sjúklingum fyrir upphaf innrennslis temsirolimus í æð ber að nota temsirolimus með varúð hjá sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir andhístamíni eða hjá sjúklingum sem ekki má gefa andhístamín af öðrum lækni fræðilegum ástæðum.

Ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögð/bráðaofnæmislik viðbrögð, ofsabjúgur, skinnflögnunarbólga og ofnæmisæðabólga, hafa komið fram við inntöku sirolimus um munn.

### Blóðsykurshækkun/glúkósaóþol/sykursýki

Segja ber sjúklingum að meðferð með temsirolimus kunni að valda blóðsykurshækkun hjá sjúklingum með sykursýki og einnig hjá sjúklingum sem ekki hafa sykursýki. Í klínísku rannsókninni á nýrnafrumkrabbameini, sem var fasa 3 klínísk rannsókn á nýrnafrumkrabbameini, sögðu 26% sjúklinga frá hækkuðum blóðsykri sem aukaverkun. Í klínísku rannsókninni á möttulfrumu eitlaæxli, sem var fasa 3 klínísk rannsókn á möttulfrumu eitlaæxli, sögðu 11% sjúklinga frá hækkuðum blóðsykri sem aukaverkun. Slíkt kann að valda þörf á hærri insulínkammti og/eða blóðsykurslækkandi lyfi eða að hafin sé meðferð með insúlíni og/eða blóðsykurslækkandi lyfi. Sjúklingum skyldi ráðlagt að segja frá óhóflegum þorsta eða teljandi aukningu á magni eða tíðni þvagláta.

### Millivefslungnasjúkdómur

Dæmi eru um ósértæka millivefslungnabólgu, þ.m.t. dauðsföll, hjá sjúklingum sem gefið var temsirolimus í æð vikulega. Sumir sjúklingar voru einkennalausir eða höfðu lágmarks einkenni þegar lungnabólga fannst við tölvusneiðmyndatöku (CT) eða röntgenmynd af brjóstholi. Aðrir fengu

einkenni svo sem mæði, hósta og sótthita. Sumir sjúklingar þörfnuðust þess að gjöf temsirolimus væri hætt eða að þeim væru gefnir barksterar og/eða sýklalyf en meðferð annarra sjúklinga gat haldið áfram án frekari inngripa. Mælt er með því að sjúklingar gangist undir myndgreiningu með tölvusneiðmynd af lungum eða röntgenmynd af brjóstholi áður en meðferð með temsirolimus hefst til að gefa mynd af ástandi lungna fyrir meðferð. Íhuga má reglulegt eftirlit með myndgreiningu. Mælt er með að fylgjast vandlega með hvort klínísk einkenni í öndunarferum koma fram hjá sjúklingum og sjúklingum skal ráðlagt að tilkynna tafarlaust öll ný eða versnandi einkenni frá öndunarferum. Ef klínískt marktæk einkenni frá öndunarferum koma fram má fresta frekari gjöf temsirolimus þar til einkennin hafa gengið til baka og lungnabólgutengd einkenni sem sjást við myndgreiningu hafa batnað. Taka skal tillit til tækifærissýkinga á borð við Pneumocystis jiroveci lungnabólgu við samanburðargreiningu. Íhuga má að veita meðferð, byggða á reynslu, með barksterum og/eða sýklalyfjum. Ef sjúklingar þurfa að nota barkstera skal íhuga að hefja fyrirbyggjandi meðferð við Pneumocystis jiroveci samkvæmt gildandi meðferðarleiðbeiningum.

### Blóðfituhækkun

Við notkun temsirolimus kom fram aukning á þríglyseríðum og kólesteróli í sermi. Í klínísku rannsókninni á nýrnafrumukrabbameini kom fram blóðfituhækkun sem aukaverkun hjá 27% sjúklinga. Í klínísku rannsókninni á möttulfrumu eitlaæxli kom fram blóðfituhækkun sem aukaverkun hjá 9,3% sjúklinga. Slíkt kann að krefjast gjafar eða aukningar á skammti af blóðfitulækkandi lyfjum. Mæla skal kólesteról og þríglyseríð í sermi áður en meðferð með temsirolimus hefst og meðan á henni stendur. Þekktu tengslin á milli temsirolimus og blóðfituhækkunar geta aukið líkur á hjartadrepni.

### Vandi við sárgræðslu

Dæmi eru um óeðlilegan gróanda sára við notkun temsirolimus. Þess vegna ber að viðhafa varúð við notkun temsirolimus í tengslum við skurðaðgerðir.

### Illkynja sjúkdómar

Ónæmisbæling getur hugsanlega leitt til myndunar á eitlaæxli og öðrum illkynja sjúkdómum, sérstaklega í húð. Eins og á við um sjúklinga sem eru í aukinni hættu á að fá húðkrabbamein skal takmarka útsetningu fyrir sól og útfjólubláum geislum með því að klæðast hlífðarfatnaði og nota sólarvörn með háum varnarstuðli.

### Samtímis notkun temsirolimus og súnítíníbs

Þegar temsirolimus var gefið ásamt súnítíníbi komu fram eituráhrif sem voru skammtaháð. Vart varð við skammtaháð eituráhrif (gráðu 3/4 roðapöt með dröfnuörðuútbrotum (erythematous maculopapular rash), þvagsýrugigt/húðbeðsbólgu (cellulitis) sem kallaði á sjúkrahússinnlögn) hjá 2 af hverjum 3 sjúklingum sem fengu meðferð í fyrsta rannsóknarhópnum í fasa 1 rannsókn við 15 mg skammta í bláæð af temsirolimus á viku ásamt 25 mg af súnítíníbi til inntöku á dag (1.-28. dag og síðan tveggja vikna hvíld) (sjá kafla 4.5).

### Samtímisnotkun ACE hemla og/eða kalsíumgangaloka

Gæta skal varúðar þegar temsirolimus er gefið samtímis ACE hemlum (t.d. ramípríli) og/eða kalsíumgangalokum (t.d. amlódípíni). Aukin hætta á ofsabjúg (þar með talin síðbúin viðbrögð sem komu fram tveimur mánuðum eftir upphaf meðferðar) er möguleg hjá sjúklingum sem fá temsirolimus samtímis ACE hemlum og/eða kalsíumgangalokum (sjá kafla 4.5 og 4.8).

### Efni sem örva CYP3A umbrot

Efni, svo sem karbamasepín, fenemal, fenýtóín, rifampicín og jóhannesarjurt (St. John's Wort), örva mjög CYP3A4/5 og kunna að draga úr samverkandi áhrifum virku lyfjaefnanna, temsirolimus og hvarfefnis þess, sirolimus. Hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein ætti þess vegna að forðast

samfellda gjöf umfram 5-7 daga með efnum sem kunna að örva CYP3A4/5 virkni. Hjá sjúklingum með möttulfrumu eitlaæxli er ráðlegt að forðast samhliða gjöf efna sem örva CYP3A4/5 vegna stærri skammts temsirolimus (sjá kafla 4.5).

#### Efni sem hamla CYP3A umbrot

Efni, svo sem próteasahemlar (nelfínavír, ritónavír), sveppaeyðandi lyf (t.d. ítrakónasól, ketókónasól, voríkónasól) og nefasódón, eru öflugir CYP3A4-hemlar og kunna að hækka blóðgildi virkra lyfjaefna, temsirolimus og hvarfefnis þess, sirolimus. Þess vegna ber að forðast samtímis meðferð með efnum sem geta verkað sem sterkir CYP3A4-hemlar. Samtímismeðferð með meðalmiklum CYP3A4-hemlum (t.d. aprepítanti, erýtrómýcíní, flúkónazólí, verapamíli, greipsafa) skal gefin með varúð hjá sjúklingum sem fá 25 mg og hana á að forðast hjá sjúklingum sem fá temsirolimus í stærri skömmtum en 25 mg (sjá kafla 4.5). Til greina kemur meðferð með efnum sem verka ekki sem CYP3A4-hemlar (sjá kafla 4.5).

#### Efni sem hafa áhrif á P-glykóprótín

Samtímisnotkun mTOR hemla með P-glykóprótín (P-gp) hemlum getur aukið gildi mTOR hemilsins í blóði. Gæt skal varúðar þegar temsirolimus er gefið samtímis lyfjum sem hamla P-glykóprótíni. Fylgjast skal náið með klínísku ástandi sjúklingsins. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta temsirolimus (sjá kafla 4.5).

#### Bólusetningar

Ónæmisbælandi lyf kunna að hafa áhrif á viðbrögð við bólusetningu. Bólusetning kann að vera áhrifaminni meðan á meðferð stendur með temsirolimus. Forðast ber lifandi bóluefni meðan á meðferð með temsirolimus stendur. Dæmi um lifandi bóluefni eru: bóluefni gegn mislingum, hettusótt, rauðum hundum, mænusóttarbóluefni til inntöku, Bacillus Calmette-Guérin (BCG), bóluefni gegn mýgulúsótt, hlaupabólu og TY21a-taugaveikibóluefni.

#### Hjálparefni

##### *Etanól*

Eftir fyrstu þynningu þykkisins með 1,8 ml af leysinum sem fylgir er blanda innrennslisþykkis og leysis 35% etanól (alkóhól) að rúmmáli, þ.e. allt að 0,693 g í hverjum 25 mg skammti af temsirolimus sem samsvarar 18 ml af bjór eða 7 ml af léttvíni fyrir hvern skammt. Sjúklingar sem fá hærri skammt, 175 mg af temsirolimus, til upphafsmeðferðar við möttulfrumu eitlaæxli, geta fengið allt að 4,85 g af etanóli (samsvarar 122 ml af bjór eða 49 ml af léttvíni fyrir hvern skammt).

Dæmi um útsetningu fyrir etanóli byggt á stökum hámarks dagskammti (sjá kafla 4.2) er eins og hér kemur fram:

- Hærri skammturinn, 175 mg af temsirolimus, til upphafsmeðferðar við möttulfrumu eitlaæxli, gefinn fullorðnum einstaklingi sem vegur 70 kg myndi leiða til 69,32 mg/kg útsetningar fyrir etanóli sem getur leitt til hækkunar á blóðþéttni alkóhóls um 11,5 mg/100 ml.

Til samanburðar, ef fullorðinn einstaklingur drekkur eitt glas af léttvíni eða 500 ml af bjór, er líklegt að blóðþéttni alkóhóls verði u.þ.b. 50 mg/100 ml.

Magn etanóls í lyfinu er ekki líklegt til að hafa áhrif hjá unglingum og fullorðnum, og ólíklegt er að áhrifa verði vart hjá börnum. Vera má að einhver áhrif komi fram, til dæmis svefnhöfgi hjá nýburum og ungum börnum.

Huga skal vandlega að magni etanóls í lyfinu hjá eftirfarandi sjúklingahópum sem geta verið í aukinni hættu á að fá aukaverkanir tengdar etanóli:

- Þungaðar konur og konur með barn á brjósti (sjá kafla 4.6)
- Áfengissjúklingar.

Hafa ber það í huga hjá þunguðum konum eða konum með barn á brjósti, börnum og tilteknum hópum, svo sem sjúklingum með lifrarveiki eða flogaveiki. Magn alkóhóls í þessu lyfi getur haft áhrif á verkun annarra lyfja.

Samhliðagjöf með lyfjum sem innihalda t.d. própýlenglýkól eða etanól getur leitt til uppsöfnunar etanóls og valdið aukaverkunum, einkum hjá ungum börnum sem eru með hæg eða ófullþroskuð efnaskipti.

Magn alkóhóls í lyfinu getur skert hæfni til aksturs eða notkunar véla (sjá kafla 4.7).

#### *Própýlenglýkól*

Torisel inniheldur própýlenglýkól (sjá kafla 2). Dæmi um útsetningu fyrir própýlenglýkóli byggt á stökum hámarks dagsskammti (sjá kafla 4.2) er eins og hér kemur fram: Hærri skammturinn, 175 mg af temsirolimus, til upphafsmeðferðar við möttulfrumu eitlaæxli, gefinn fullorðnum einstaklingi sem vegur 70 kg myndi valda própýlenglýkól útsetningu 50,33 mg/kg/dag.

Þörf er á eftirliti læknis, þ.m.t. mælingum á osmósu- og/eða anjónabili, hjá sjúklingum með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi sem fá  $\geq 50$  mg/kg/dag af própýlenglýkóli. Greint hefur verið frá ýmsum aukaverkunum sem tengdar hafa verið própýlenglýkóli, eins og skertri nýrnastarfsemi (bráðu nýrnapipludrepi), bráðri nýrnabilun og truflunum á lifrarstarfsemi.

Langvarandi notkun lyfja sem innihalda própýlenglýkól svo og samhliða notkun með öðrum hvarfefnum alkóhóldehýdrógenasa (t.d. etanól) auka hættuna á uppsöfnun própýlenglýkóls og eiturverkunum, einkum hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.

Skammtar af própýlenglýkóli  $\geq 1$  mg/kg/dag geta valdið alvarlegum aukaverkunum hjá nýburum. Skammtar af própýlenglýkóli  $\geq 50$  mg/kg/dag geta valdið aukaverkunum hjá börnum yngri en 5 ára og skal aðeins nota í einstökum tilvikum.

Gjöf  $\geq 50$  mg/kg/dag af própýlenglýkóli handa þunguðum konum eða konum með barn á brjósti skal meta í hverju tilviki fyrir sig (sjá kafla 4.6).

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

##### Samtímisnotkun temsirolimus og súnítíníbs

Þegar temsirolimus var gefið ásamt súnítíníbi komu fram eituráhrif sem voru skammtaháð. Vart varð við skammtaháð eituráhrif (gráðu 3/4 roðapöt með dröfnuörðuútbrotum (erythematous maculopapular rash), þvagsýrugigt/húðbeðsbólgu (cellulits) sem kallaði á sjúkrahússinnlögn) hjá 2 af hverjum 3 sjúklingum sem fengu meðferð í fyrsta rannsóknarhópnum í fasa 1 rannsókn við 15 mg skammta í bláæð af temsirolimus á viku ásamt 25 mg af súnítíníbi til inntöku á dag (1.-28. dag og síðan tveggja vikna hvíld) (sjá kafla 4.4).

##### Samtímisnotkun ACE hemla og/eða kalsíumgangaloka

Aukin tíðni ofsabjúgs (þar með talin síðbúin viðbrögð sem komu fram tveimur mánuðum eftir upphaf meðferðar) hefur komið fram hjá sjúklingum sem fengu temsirolimus eða aðra mTOR hemla ásamt ACE hemli (t.d. ramípríli) og/eða kalsíumgangaloka (t.d. amlódipíni) (sjá kafla 4.4 og 4.8).

### Efni sem örva CYP3A-efnaskipti

Samtímisgjöf temsirolimus og rifampisíns, öflugs CYP3A4/5 örva, höfðu ekki marktæk áhrif á hámarksþéttni temsirolimus ( $C_{max}$ ) og flatarmál undir blóðþéttiferli (AUC) eftir gjöf í æð, en minnkaði sirolimus  $C_{max}$  um 65% og flatarmál undir blóðþéttiferli (AUC) um 56% miðað við meðferð með temsirolimus einu. Því skyldi forðast samtímismeðferð með efnum sem kunna að verka sem CYP3A4/5-hvatar [t.d. karbamazepín, fenóbarbítal, fenýtóín, rifampicín og jóhannesarjurt] (sjá kafla 4.4).

### Efni sem hamla CYP3A-efnaskiptum

Samtímisnotkun 5mg af temsirolimus og ketókónasóls, sem er öflugur CYP3A4-hemill, hafði ekki marktæk áhrif á temsirolimus  $C_{max}$  eða flatarmál undir blóðþéttiferli (AUC); hins vegar jókst flatarmál undir blóðþéttiferli sirolimus 3,1-falt og heildarflatarmál undir blóðþéttiferli (AUCsum) (temsirolimus + sirolimus) jókst 2,3-falt miðað við temsirolimus eitt. Áhrifin á óbundið magn sirolimus hefur ekki verið ákvarðað en gert er ráð fyrir að þau séu meiri en áhrifin á heilblóðþéttni vegna mettanlegrar bindingar við rauð blóðkorn. Áhrifin kunna einnig að vera meiri við 25 mg skammt. Efni, sem eru öflugir hemlar á CYP3A4-verkun (t.d. nelfínávír, rítónávír, ítrakónazól, ketókónazól, vórikónazól, nefazódón), auka því sirolimusstyrk í blóði. Forðast skyldi samtímismeðferð temsirolimus með þessum efnum (sjá kafla 4.4).

Samtímismeðferð með meðalmiklum CYP3A4 hemlum (t.d. dílítazem, verapamíl, klarítrómýcín, etýtrómýcín, aprepítant, amíódarón) skal aðeins gefin með varúð hjá sjúklingum sem fá 25 mg og hana á að forðast hjá sjúklingum sem fá temsirolimus í stærri skömmtum en 25 mg.

### Kannabídíól (P-gp hemill)

Greint hefur verið frá auknum gildum annars mTOR hemils í blóði við samtímisnotkun með kannabídíóli. Samtímisgjöf kannabídíóls með öðrum mTOR hemli til inntöku í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi til u.þ.b. 2,5-faldrar aukningar á útsetningu fyrir mTOR hemlinum fyrir bæði  $C_{max}$  og AUC, vegna hömlunar kannabídíóls á útfærði P-gp í þörmum. Sýnt var fram á að temsirolimus væri hvarfefni P-gp *in vitro*. Gæta skal varúðar þegar kannabídíól er gefið samhliða með temsirolimus, fylgjast skal náið með aukaverkunum og aðlaga skammt temsirolimus eins og þarf (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### Milliverkun við lyf sem hvarfast af völdum CYP2D6 eða CYP3A4/5

Hjá 23 heilbrigðum einstaklingum var þéttni desipramíns, CYP2D6 hvarfefni, óbreytt þegar 25 mg af temsirolimus voru gefin samhliða. Áhrif CYP2D6 hömlunar eftir gjöf eins 175 mg eða 75 mg skammts af temsirolimus voru rannsökuð hjá 36 sjúklingum með möttulfrumu eitlaæxli (MCL), þar með talið hjá 4 einstaklingum með hægt umbrot. Lyfjahvarfagreining byggð á fáeinum sýnum (sparse sampling) benti ekki til klínískt marktækra milliverkanaáhrifa á AUC og  $C_{max}$  fyrir CYP2D6 hvarfefni desipramíns. Ekki er gert ráð fyrir klínískum marktækum áhrifum þegar temsirolimus er gefið samhliða lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6.

Áhrif 175 eða 75 mg skammts af temsirolimus á CYP3A4/5 hvarfefni hafa ekki verið rannsökuð. *In vitro* rannsóknir á frymisbólum í lifur manna sem fylgt var eftir með lífeðlisfræðilegu lyfjahvarfamódeli, benda til þess að blóðþéttni sem næst eftir 175 mg skammt af temsirolimus geti þó líklega valdið viðeigandi hömlun á CYP3A4/5 (sjá kafla 5.2). Því er ráðlegt að gæta varúðar við samhliðagjöf temsirolimus skammts sem nemur 175 mg og lyfja sem hvarfast aðallega fyrir tilstilli CYP3A4/5 og eru með þröngan lækningarlegan stuðul.

### Milliverkun við lyf sem eru hvarfefni P-glykóprótíns

Í *in vitro* rannsókn hamlaði temsirolimus flutningi hvarfegna P-glykóprótíns (P-gp) með 2  $\mu$ M  $IC_{50}$  gildi. Áhrif P-gp hömlunar hafa ekki verið rannsökuð í klínískum rannsóknum á milliverkunum *in*

*vivo*. Nýlegar bráðabirgðaniðurstöður úr fasa 1 klínískri rannsókn á samtímisgjöf lenalidomíðs (25 mg skammtur) og temsirolimus (20 mg skammtur) virðast hins vegar styðja niðurstöður úr *in vitro* rannsóknum og benda til aukinnar hættu á aukaverkunum. Þegar temsirolimus er gefið samhliða lyfjum sem eru P-gp hvarfefni (t.d. dígoxíni, vinkristíni, colchícíni, dabigatrani, lenalidomíði og paklítaxeli), á því að fylgjast grannt með aukaverkunum sem tengjast lyfjunum sem gefin eru samhliða.

#### Yfirborðsvirk efnasambönd

Temsirolimus hefur tengst uppsöfnun fosfólípíða (phospholipidosis) í rottum. Uppsöfnun fosfólípíða hefur ekki sést hjá músum eða öpum, sem gefið var temsirolimus, né heldur eru dæmi um það hjá sjúklingum sem gefið var temsirolimus. Þótt ekki hafi verið sýnt fram á að uppsöfnun fosfólípíða valdi hættu hjá sjúklingum, sem gefið er temsirolimus, er hugsanlegt að samtímisgjöf temsirolimus og annarra yfirborðsvirkra efnasambanda svo sem amíódaróns eða statína, valdi aukinni hættu á eiturverkun á lungunum af völdum yfirborðsvirkra efnasambanda.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir karla og kvenna

Vegna óþekktrar hættu á áhrifum snemma á meðgöngu skal konum á barneignaraldri ráðlagt að verða ekki þungaðar meðan þær taka Torisel.

Karlmenn, sem hafa samneyti við konur á barneignaraldri, ættu að nota læknisfræðilega viðurkenndar getnaðarvarnir meðan þeir nota Torisel (sjá kafla 5.3).

#### Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun temsirolimus hjá þunguðum konum. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi. Í rannsóknum á æxlun dýra olli temsirolimus fósturvísis- og fóstureitrun sem kom fram í dauðsföllum og minni fósturþyngd (ásamt tengdum töfum á beinmyndun) hjá rottum og kaninum. Myndun vanskapnaðar (naflahauls) kom fram hjá kaninum (sjá kafla 5.3).

Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Ekki má nota Torisel á meðgöngu nema búist sé við ávinningi fyrir móðurina sem réttlæti áhættuna fyrir fóstrið. Hafa skal í huga magn etanóls í þessu lyfi hjá þunguðum konum (sjá kafla 4.4).

Torisel inniheldur própýlenglýkól (sjá kafla 4.4). Ekki hefur verið sýnt fram á að própýlenglýkól valdi eiturverkunum á æxlun eða þroska dýra eða manna, hins vegar gæti það borist í fóstur. Gjöf própýlenglýkóls  $\geq 50$  mg/kg/dag handa þunguðum konum skal meta í hverju tilviki fyrir sig.

#### Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort temsirolimus útskilst í brjóstamjólki. Útskilnaður temsirolimus í mjólk hefur ekki verið rannsakaður hjá dýrum. Hins vegar útskilst sirolimus, meginhvarfefni temsirolimus, í mjólk hjá mjólkandi rottum. Vegna hugsanlegrar hættu á aukaverkunum hjá brjóstmylkingum af völdum temsirolimus ætti að hætta brjóstgjöf meðan á meðferð stendur. Hafa skal í huga magn etanóls í þessu lyfi hjá konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.4).

Torisel inniheldur própýlenglýkól (sjá kafla 4.4). Ekki hefur verið sýnt fram á að própýlenglýkól valdi eiturverkunum á æxlun eða þroska dýra eða manna, hins vegar hefur það fundist í mjólk og getur borist um munn í brjóstmylkinga. Gjöf própýlenglýkóls  $\geq 50$  mg/kg/dag handa konum með barn á brjósti skal meta í hverju tilviki fyrir sig.

## Frjósemi

Tilkynnt hefur verið um minnkaða frjósemi og fækkun sæðisfrumna, sem að hluta gekk til baka, hjá karlkyns rottum (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Fyrirliggjandi gögn benda til þess að temsirolimus hafi engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Hjá sjúklingum sem fá hærri skammt, 175 mg af temsirolimus gefið í bláæð, til meðferðar við möttulfrumu eitlaæxli, getur magn etanóls í lyfinu haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla (sjá kafla 4.4).

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt öryggisupplýsinga

Alvarlegustu aukaverkanirnar sem fram hafa komið vegna temsirolimus í klínískum rannsóknum eru ofnæmis-/innrennsliviðbrögð (þar með talin lífshættuleg viðbrögð og mjög sjaldgæf banvæn viðbrögð), of háar blóðsykur/glúkósaóþol, sýkingar, millivefslungnasjúkdómur (millivefslungnabólga), of háar blóðfitur, innankúpublæðing, nýrnabilun, þarmarof, truflanir á gróanda sára, blóðflagnafæð, daufkyrningafæð (þ.m.t. daufkyrningafæð með hita) og lungnabjúgur.

Meðal aukaverkana (óháð því hve alvarlegar þær voru) sem fram komu hjá a.m.k. 20% sjúklinga sem þátt tóku í rannsóknum sem lágu til grundvallar markaðsleyfi lyfsins til notkunar við nýrnafrumkrabbameini og möttulfrumu eitlaæxli voru blóðleysi, ógleði, útbrot (þ.á m. útbrot, útbrot með kláða, dröfnuörðuútbrot, þrymlaútbrot,), lysterleysi, bjúgur, þróttleysi, þreyta, blóðflagnafæð, niðurgangur, hiti, blóðnasir, bólga í slímhúð, munnbólga, uppköst, hækkaður blóðsykur, hækkað kólesteról í blóði, bragðtruflanir, kláði, hósti, sýking, lungnabólga og mæði.

Starblinda (cataracts) hefur komið fram hjá sumum sjúklingum sem hefur verið gefin blanda af temsirolimus og IFN- $\alpha$ .

Niðurstöður úr fasa 3 klínískum rannsóknum benda til þess að aldraðir sjúklingar geti verið líklegri til að fá tilteknar aukaverkanir, þ.m.t. andlitsbjúg, lungnabólgu, brjósthimnuútfæði (pleural effusion), kvíða, þunglyndi, svefnleysi, mæði, hvítfrumnafæð, eitilfrumnafæð, vöðvaverki, liðverki, tap á bragðskyni, sundl, sýking í efri hluta öndunarveg, slímhúðarbólga og nefslímubólga.

Alvarlegar aukaverkanir sem fram komu í klínískum rannsóknum á notkun temsirolimus við dreifðu nýrnafrumkrabbameini en ekki í klínískum rannsóknum á notkun temsirolimus við möttulfrumu eitlaæxli voru: bráðaofnæmi, skertur gróandi sára, nýrnabilun með banvænum afleiðingum og blóðtappi í lunga.

Alvarlegar aukaverkanir sem fram komu í klínískum rannsóknum á notkun temsirolimus við möttulfrumu eitlaæxli en ekki í klínískum rannsóknum á notkun temsirolimus við dreifðu nýrnafrumkrabbameini voru: blóðflagnafæð og daufkyrningafæð (þ.m.t. daufkyrningafæð með hita).

Sjá frekari upplýsingar um alvarlegar aukaverkanir í kafla 4.4, þ.m.t. viðeigandi aðgerðir sem grípa skal til ef tilteknar aukaverkanir koma fram.

Tíðni aukaverkana sem fram komu eftir 175 mg skammta af temsirolimus á viku við möttulfrumu eitlaæxli, t.d. 3. eða 4. gráðu sýkingar eða blóðflagnafæð, var meiri en eftir 75 mg skammta af temsirolimus á viku eða hefðbundna krabbameinslyfjameðferð.

## Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein eða möttulfrumu eitlaæxli í fasa 3 klínískum rannsóknum eru taldar upp hér að neðan (Tafla 1) eftir líffæraflokkum, tíðni og alvarleika (NCI-CTCAE). Tíðni er skilgreind með eftirfarandi hætti: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $< 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 1: Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum á nýrnafrumkrabbameini (rannsókn 3066K1-304) og möttulfrumu eitlaæxli (rannsókn 3066K1-305)**

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir	Allar gráður n (%)	Af gráðu 3 & 4 n (%)
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	Mjög algengar	Bakteríu- og veirusýkingar (þ.m.t. sýking, veirusýking, húðbeðsbólga, ristill, áblástur, inflúensa, kynfæraáblástur, ristill á augnsvæði, herpes veirusýking, bakteríusýking, berkjubólga*, ígerð, sýking í sárum, sýking í sárum eftir aðgerðir)	91 (28,3)	18 (5,6)
		Lungnabólga <sup>a</sup> (þ.m.t. millivefslungnabólga)	35 (10,9)	16 (5,0)
	Algengar	Sýklasótt (sepsis)* (þ.m.t. sýklasóttarlost)	5 (1,6)	5 (1,6)
		Candidasýking (þ.m.t. í munni og endaparmi) og sveppasýking/sveppasýking í húð	16 (5,0)	0 (0,0)
		Þvagfærasýking (þ.m.t. blöðrubólga)	29 (9,0)	6 (1,9)
		Sýking í efri hluta öndunarvegjar	26 (8,1)	0 (0,0)
		Hálsbólga	6 (1,9)	0 (0,0)
		Skútabólga	10 (3,1)	0 (0,0)
		Nefslímubólga	7 (2,2)	0 (0,0)
		Hárslíðursbólga	4 (1,2)	0 (0,0)
	Sjaldgæfar	Barkabólga	1 (0,3)	0 (0,0)
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Daufkyrningafæð	46 (14,3)	30 (9,3)
		Blóðflagnafæð**	97 (30,2)	56 (17,4)
		Blóðleysi	132(41,1)	48 (15)
	Algengar	Hvítfrumnafæð**	29 (9,0)	10 (3,1)
		Eitilfrumnafæð	25 (7,8)	16 (5,0)
Ónæmiskerfi	Algengar	Ofnæmisviðbrögð/lyfjaofnæmi	24 (7,5)	1 (0,3)
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Blóðsykurhækkun	63 (19,6)	31 (9,7)
		Kólesterólhækkun í blóði	60 (18,7)	1 (0,3)
		Þriglýseríðhækkun í blóði	56 (17,4)	8 (2,5)
		Lystarleysi	107 (33,3)	9 (2,8)
		Kalíumbrestur	44 (13,7)	13 (4,0)
	Algengar	Sykursýki	10 (3,1)	2 (0,6)
		Vessaþurrð	17 (5,3)	8 (2,5)
		Blóðkalsíumlækkun	21 (6,5)	5 (1,6)
		Blóðfosfatlækkun	26 (8,1)	14 (4,4)
		Blóðfituaukning	4 (1,2)	0 (0,0)
Geðræn vandamál	Mjög algengar	Svefnleysi	45 (14,0)	1 (0,3)

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir	Allar gráður n (%)	Af gráðu 3 & 4 n (%)
	Algengar	Þunglyndi	16 (5,0)	0 (0,0)
		Kviði	28 (8,7)	0 (0,0)
Taugakerfi	Mjög algengar	Bragðtruflun	55 (17,1)	0 (0,0)
		Höfuðverkur	55 (17,1)	2 (0,6)
	Algengar	Sundl	30 (9,3)	1 (0,3)
		Náladofi	21 (6,5)	1 (0,3)
		Svefnhöfgi	8 (2,5)	1 (0,3)
		Bragðleysi	6 (1,9)	0 (0,0)
Sjaldgæfar	Innankúpublæðing	1 (0,3)	1 (0,3)	
Augu	Algengar	Tárubólga (conjunctivitis) (þ.m.t. tárubólga, táraseytingarvandi)	16 (5,0)	1 (0,3)
	Sjaldgæfar	Blæðing frá auga***	3 (0,9)	0 (0,0)
Hjarta	Sjaldgæfar	Vökvi í gollurhúsi	3 (0,9)	1 (0,3)
Æðar	Algengar	Segarek í bláæðum (þ.m.t. segamyndun í djúplægum bláæðum, segamyndun í bláæðum)	7 (2,2)	4 (1,2)
		Segabláæðabólga	4 (1,2)	0 (0,0)
		Háþrýstingur	20 (6,2)	3 (0,9)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Mæði <sup>a</sup>	79 (24,6)	27 (8,4)
		Blóðnasir**	69 (21,5)	1 (0,3)
		Hósti	93 (29,0)	3 (0,9)
	Algengar	Millivefjalungnasjúkdómur****	16 (5,0)	6 (1,9)
		Brjósthimnuútfæði <sup>a,b</sup>	19 (5,9)	9 (2,8)
	Sjaldgæfar	Lungnasegarek <sup>a</sup>	2 (0,6)	1 (0,3)
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði	109 (34,0)	5 (1,6)
		Niðurgangur	109(34,0)	16 (5,0)
		Munnbólga	67 (20,9)	3 (0,9)
		Uppköst	57 (17,8)	4 (1,2)
		Hægðatregða	56 (17,4)	0 (0,0)
		Kviðverkir	56 (17,4)	10 (3,1)
	Algengar	Blæðingar frá meltingarvegi (þ.m.t. blæðing frá endaþarmi, endaþarmsopi, gyllinæð, vörum og munn og blæðing frá tannholdi)	16 (5,0)	4 (1,2)
		Magabólga**	7 (2,1)	2 (0,6)
		Kyngingarörðugleikar	13 (4,0)	0 (0,0)
		Uppþemba	14 (4,4)	1 (0,3)
		Munnangur	15 (4,7)	1 (0,3)
		Munnverkur	9 (2,8)	1 (0,3)
		Tannholdsbólga	6 (1,9)	0 (0,0)
		Sjaldgæfar	Götun á þörmum <sup>a</sup> eða skeifugörn	2 (0,6)

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir	Allar gráður n (%)	Af gráðu 3 & 4 n (%)
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Útbrot (þ.m.t. útbrot, kláðaútbrot, dröfnuörðuútbrot, almenn útbrot, dröfnuútbrot, örðuútbrot)	138 (43,0)	16 (5,0)
		Kláði (þ.m.t. almennur kláði)	69 (21,5)	4 (1,2)
		Húðþurrkur	32 (10,0)	1 (0,3)
	Algengar	Húðbólga	6 (1,9)	0 (0,0)
		Flögnunarútbrot	5 (1,6)	0 (0,0)
		Þrymlabólur	15 (4,7)	0(0,0)
		Naglakvilli	26 (8,1)	0 (0,0)
		Flekkblæðing***	5 (1,6)	0 (0,0)
Depilblæðingar***	4 (1,2)	0 (0,0)		
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Liðverkur	50 (15,6)	2 (0,6)
		Bakverkur	53 (16,5)	8 (2,5)
	Algengar	Vöðvaverkir	19 (5,9)	0 (0,0)
Nýru og þvafæri	Algengar	Nýrnabilun <sup>a</sup>	5 (1,6)	0 (0,0)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta	133 (41,4)	31 (9,7)
		Bjúgur (þ.m.t. almennur bjúgur, andlitsbjúgur, útlímabjúgur, bjúgur á pung, bjúgur á kynfærum)	122 (38,0)	11 (3,4)
		Þróttleysi <sup>a</sup>	67 (20,9)	16 (5,0)
		Bólgin slímhúð	66 (20,6)	7 (2,2)
		Hiti	91 (28,3)	5 (1,6)
		Verkur	36 (11,2)	7 (2,2)
		Kuldahrollur	32 (10,0)	1 (0,3)
		Brjóstverkur	32 (10,0)	1 (0,3)
	Sjaldgæfar	Skertur gróandi sára	2 (0,6)	0 (0,0)
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Hækkað kreatíníngildi í blóði	35 (10,9)	4 (1,2)
	Algengar	Hækkað gildi aspartat amínótransferasa	27 (8,4)	5 (1,6)
	Algengar	Hækkað gildi alanín amínótransferasa	17 (5,3)	2 (0,6)

a: Eitt banvænt tilvik

b: Greint var frá einu banvænu tilviki vegna brjósthimnuútlæðis í þeim hópi rannsóknarinnar á möttulfrumu eitlaæxli sem fékk lítinn skammt (175/25 mg).

\* Flestar aukaverkanir af NCI-CTC gráðu 3 og hærri sem sáust í klínískum rannsóknum á notkun temsirolimus við möttulfrumu eitlaæxli

\*\* Flestar aukaverkanir af öllum NCI-CTC gráðum sem sáust í klínískum rannsóknum á notkun temsirolimus við möttulfrumu eitlaæxli

\*\*\* Allar aukaverkanir af NCI-CTC gráðu 1 og 2 sem sáust í klínískum rannsóknum á notkun temsirolimus við möttulfrumu eitlaæxli

\*\*\*\* Millivefjalungnasjúkdómur er skilgreindur sem klasi skyldra hugtaka (Preferred Terms): millivefjalungnasjúkdómur (n=6), lungnabólga<sup>a</sup> (n=7), lungnablöðrubólga (n=1), ofnæmislungnablöðrubólga (n=1), lungnatrefjun (n=1) og rauðkyrninga lungnabólga (eosinophilic pneumoni) (n=0).

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu lyfsins eru taldar upp hér fyrir neðan (Tafla 2).

**Tafla 2: Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu lyfsins**

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	Mjög sjaldgæfar	Pneumocystis jiroveci lungnabólga
Ónæmiskerfi	Ekki þekkt	Viðbrögð sem líkjast ofsabjúg
Húð og undirhúð	Ekki þekkt	Stevens-Johnson heilkenni
Stoðkerfi og bandvefur	Ekki þekkt	Rákvöðvalýsa

#### Lýsing á tilteknum aukaverkunum

##### *Aukaverkanir eftir markaðssetningu lyfsins*

Greint hefur verið frá viðbrögðum sem líkjast ofsabjúg hjá sumum sjúklingum sem fengu temsirolimus og ACE-hemla samtímis.

Greint hefur verið frá tilfellum um pneumocystis jiroveci lungnabólgu (PCP) og sum þeirra hafa leitt til dauða (sjá kafla 4.4).

#### Börn

Í fasa 1/2 rannsókn, fékk 71 sjúklingur (59 sjúklingar á aldrinum 1 til 17 ára og 12 sjúklingar á aldrinum 18 til 21 árs) temsirolimus í skömmtum frá 10 mg/m<sup>2</sup> til 150 mg/m<sup>2</sup> (sjá kafla 5.1).

Aukaverkanir sem komu hlutfallslega fram hjá flestum sjúklingum tengdust blóðmynd (blóðleysi, hvítkornafæð, daufkyrningafæð og blóðflagnafæð), efnaskiptum (kólesterólhækkun, blóðfituhækkun, blóðsykurshækkun, aukning á sermis aspartat amínó transferasa (AST) og alanín amínótransferasa (ALT) plasmagildum) og meltingu (bólgur í slímhúð, munnbólga, ógleði og uppköst).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Engin sérstök meðferð er til við ofskömmun temsirolimus. Temsirolimus hefur með öryggi verið gefið sjúklingum með nýrnakrabbamein með endurteknum skömmtum í æð allt að 220 mg/m<sup>2</sup>, en við möttulfrumu eitlaæxli ollu tvær gjafir á 330 mg skammti af temsirolimus/viku hjá einum sjúklingi 3. gráðu endaparmsblæðingu og 2. gráðu niðurgangi.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf (antineoplastic agents). Próteínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01E G01

#### Verkunarháttur

Temsirolimus er sértækur hemill mTOR (mammalian target of rapamycin). Temsirolimus bindur innanfrumuprótein (FKBP-12) og prótein-temsirolimus-fléttan bindur og hindrar verkun mTOR sem stjórnar frumuskiptingu. Við mikla þéttni (10-20 µM) getur temsirolimus bundið og hindrað mTOR *in vitro* þegar FKBP-12 er ekki til staðar. Vart varð við tvíþætta skammtasvörun við hömlun á

frumuvexti. Mikil þéttni olli algjöftri hömlun á frumuvexti *in vitro*, en hömlun fyrir tilstilli FKBP-12/temsirolimus fléttunnar einnar sér olli um 50% samdrætti í frumufjölgun.

Hömlun starfsemi mTOR veldur G1-vaxtarfresti við nanómólþéttni og vaxtarstöðvun við míkromólþéttni í æxlisfrumum og stafar af sértæku rofi á umritun próteina sem stjórna frumuhringnum, svo sem D-sýklíni, c-myc og ornítín-dekarboxílasa. Þegar mTOR verkun er hindruð, stöðvast geta þess til að fosfórýlera og þar með að stjórna virkni próteinumritunarþátta (4E-BP1 and S6K, bæði á eftir mTOR í P13-kínasa/AKT-ferlinu) sem stjórna frumuskiptingu.

Auk þess að stjórna frumuhingspróteinum getur mTOR stjórnað umritun vakapátta sem verða til við vefildisskort, HIF-1 og HIF-2 alfa. Þessir umritunarþættir stjórna getu æxla til að aðlaga sig vefildisskortu í örumhverfi og að framleiða æðapelsvaxtarþátt (VEGF). Æxliseyðandi áhrif temsirolimus kunna því að stafa að hluta af getu þess til að lækka gildi HIF og VEGF í æxlinu eða örumhverfi æxlisins og draga þannig úr æðamyndun.

## Verkun og öryggi

### Nýrnafrumukrabbamein

Öryggi og verkun temsirolimus í meðferð á dreifðu nýrnafrumukrabbameini var kannað í eftirtöldum tveim klínískum slembirannsóknum:

#### *Klínísk rannsókn 1 á nýrnafrumukrabbameini*

Klínísk rannsókn 1 á nýrnafrumukrabbameini var fasa 3, þríþætt opin fjölsetrarannsókn hjá sjúklingum með dreift nýrnafrumukrabbamein, sem höfðu ekki fengið meðferð áður og með 3 eða fleiri af 6 forvöldum forspáráhættuþáttum (innan 1 árs frá upphaflegri greiningu nýrnafrumukrabbameins til slembunar, með Karnofsky-færnismati 60 eða 70, blóðrauða undir neðri mörk þess sem eðlilegt er, leiðrétt kalk meira en 10 mg/dl, laktat-dehýdrógenasa > 1,5 sinnum efri mörkum þess sem eðlilegt er og fleiri en 1 meinvarpsstað í líffærum). Aðalendapunktur frumrannsóknar var heildarlífur (OS). Aukaendapunktur voru m.a. lífun án versunar sjúkdóms (PFS), hlutlæg svörunartíðni (ORR), klínísk ávinningstíðni, tímabil til meðferðarþrests (TTF) og gæðaaðlöguð lífunarmæling. Sjúklingar voru flokkaðir eftir fyrri nýrnanámsstöðu innan 3 landfræðilegra staðsetninga og ákveðið var með slembiaðferð hvort þeim væri gefið (1:1:1) IFN- $\alpha$  eitt sér (n=207), temsirolimus eitt sér (25 mg vikulega; n=209), eða sambland af IFN- $\alpha$  og temsirolimus (n=210).

Í klínískri rannsókn 1 á nýrnafrumukrabbameini tengdust 25 mg af temsirolimus tölfræðilega marktækum ábata umfram IFN- $\alpha$  varðandi aðalendapunktinn heildarlífunar (OS) í annarri fyrirfram ákveðinni milligreiningu (n=446 tilvik, p=0,0078). Temsirolimus -hópurinn leiddi í ljós 49% aukningu miðgildis heildarlífunar (OS) í samanburði við IFN- $\alpha$  hópinn. Temsirolimus tengdist einnig tölfræðilega marktækum ábata umfram IFN- $\alpha$  í aukaendapunktunum PFS, TTF og klínískri ávinningstíðni.

Meðferð með blöndu af temsirolimus og IFN- $\alpha$  leiddi ekki til marktækrar aukningar á heildarlífun í samanburði við notkun IFN- $\alpha$  eingöngu, hvort sem var við milligreiningu (að meðaltali 8,4 á móti 7,3 mánuðum, áhættuhlutfall = 0,96, p = 0,6965) eða lokagreiningu (að meðaltali 8,4 á móti 7,3 mánuðum), áhættuhlutfall = 0,93, p = 0,4902). Meðferð með blöndu af temsirolimus og IFN- $\alpha$  leiddi til tölfræðilega marktækrar aukningar á tíðni 3.-4.-gráðu aukaverkana (þyngdartaps, blóðleysis, dauftykningafæðar, blóðflagnafæðar og slímhúðarbólgu) í samanburði við aukaverkanir sem sáust þegar IFN- $\alpha$  eða temsirolimus voru notuð eingöngu.

**Yfirlit yfir verkunarárangur í klínískri rannsókn 1 á nýrnafrumukrabbameini með temsirolimus**

<b>Mælistærð</b>	<b>Temsirolimus n = 209</b>	<b>IFN-<math>\alpha</math> n = 207</b>	<b>P-gildi<sup>a</sup></b>	<b>Áhættuhlutfall (95% CI)<sup>b</sup></b>
<b>Fyrirfram ákveðin milligreining</b>				
<b>Miðgildi heildarlifunar</b> Mánuðir (95% CI)	10,9 (8,6; 12,7)	7,3 (6,1; 8,8)	0,0078	0,73 (0,58; 0,92)
<b>Lokagreining</b>				
<b>Miðgildi heildarlifunar</b> Mánuðir (95% CI)	10,9 (8,6; 12,7)	7,3 (6,1; 8,8)	0,0252	0,78 (0,63; 0,97)
<b>Miðgildi framvindulausrar lifunar, skv. óháðu mati</b> Mánuðir (95% CI)	5,6 (3,9; 7,2)	3,2 (2,2; 4,0)	0,0042	0,74 (0,60; 0,91)
<b>Miðgildi framvindulausrar lifunar, skv. mati rannsakenda</b> Mánuðir (95% CI)	3,8 (3,6; 5,2)	1,9 (1,9; 2,2)	0,0028	0,74 (0,60; 0,90)
<b>Heildarsvörunartíðni skv. óháðu mati</b> í % (95% CI)	9,1 (5,2; 13,0)	5,3 (2,3; 8,4)	0,1361 <sup>c</sup>	NA

CI = öryggismörk; NA = á ekki við.

<sup>a</sup> Byggt á logprófun flokkaðri eftir fyrra nýrnanámi og svæði.

<sup>b</sup> Byggt á hlutfallslegu Cox-áhættulíkani flokkuðu eftir fyrra nýrnanámi og svæði (95% CI er eingöngu lýsandi).

<sup>c</sup> Byggt á Cochran-Mantel-Hansel-prófi flokkuðu eftir fyrra nýrnanámi og svæði.

Í klínískri rannsókn 1 á nýrnafrumukrabbameini var 31% sjúklinga, sem fengu meðferð með temsirolimus, 65 ára eða eldri. Hjá sjúklingum yngri en 65 ára var miðgildi heildarlifunar 12 mánuðir (95% CI 9,9; 14,2) með áhættuhlutfallinu 0,67 (95% CI 0,52; 0,87) í samanburði við þá sem gefið var IFN- $\alpha$ . Hjá sjúklingum 65 ára eða eldri var miðgildi heildarlifunar 8,6 mánuðir (95% CI 6,4, 11,5) með áhættuhlutfalli 1,15 (95% CI 0,78; 1,68) í samanburði við þá sem gefið var IFN- $\alpha$ .

*Klínísk rannsókn 2 á nýrnafrumukrabbameini*

Klínísk rannsókn 2 á nýrnafrumukrabbameini var slembuð, tvíblind, fjölsetraprófun hjá göngudeildarsjúklingum til að meta verkun, öryggi og lyfjahlæðni þriggja skammtastærða af temsirolimus sem gefnar voru sjúklingum með dreift nýrnafrumukrabbamein og höfðu fengið meðferð áður. Upphaflegur endapunktur virkni var ORR en heildarlifun (OS) var einnig metin. Eitt hundrað og ellefu (111) sjúklingar voru flokkaðir í hlutfallinu 1:1:1 til að fá 25 mg, 75 mg eða 250 mg af temsirolimus í bláæð vikulega. Í 25 mg-hópnum (n=36) höfðu allir sjúklingarnir meinvarpssjúkdóm; 4 (11%) höfðu ekki fengið krabbameinslyfja- eða ónæmismeðferð áður; 17 (47%) höfðu fengið eina meðferð áður og 15 (42%) höfðu fengið 2 eða fleiri meðferðir áður við nýrnafrumukrabbameini. Tuttugu og sjö (27, 75%) höfðu undirgengist nýrnanám. Tuttugu og fjórir (24, 67%) voru í hópnum Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) með færnismat (PS) = 1, og 12 (33%) höfðu ECOG PS = 0.

Hjá sjúklingum, sem fengu meðferð vikulega með 25 mg af temsirolimus, var OS 13,8 mánuðir (95% CI: 9,0; 18,7 mánuðir); ORR var 5,6% (95% CI: 0,7; 18,7%).

## Möttlfrumu eitlaæxli

Öryggi og verkun temsirolimus í bláæð við meðferð á endurkomnu og/eða þrálátu möttlfrumu eitlaæxli voru rannsökuð í eftirfarandi fasa 3 klínískri rannsókn.

### *Klínísk rannsókn á möttlfrumu eitlaæxli*

Klínísk rannsókn á möttlfrumu eitlaæxli er slembiröðuð, opin, fjölsetra samanburðarrannsókn á göngudeildarsjúklingum þar sem bornar eru saman 2 mismunandi skammtaáætlanir með temsirolimus og meðferð að vali rannsakenda hjá sjúklingum með endurkomið og/eða þrálátt möttlfrumu eitlaæxli. Einstaklingar með möttlfrumu eitlaæxli (staðfest með vefjafræði, ónæmissvipgerð og cýklín D1 greiningu) sem höfðu áður fengið 2 til 7 meðferðir með antracýklíni og alkýlerandi efnum og rítúxímabi (og gátu innifalið stofnfrumuígræðslu til blóðmyndunar) og þar sem sjúkdómurinn hafði komið aftur og/eða var þrálátur komu til greina sem rannsóknarþýði. Einstaklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 til að fá temsirolimus 175 mg í bláæð (3 samfellda, vikulega skammta) og síðan 75 mg á viku (n = 54), temsirolimus 175 mg í bláæð (3 samfellda, vikulega skammta) og síðan 25 mg á viku (n=54), eða val rannsakenda á einlyfja meðferð (skv. tilgreiningu í rannsóknaráætlun; n = 54). Meðferðir að vali rannsakenda voru: gemcítabín (í bláæð: 22 [41,5%]), flúdarabín (í bláæð: 12 [22,6%]) eða til inntöku: 2 [3,8%]), klórambúvíl (til inntöku: 3 [5,7%]), kladríbín (í bláæð: 3 [5,7%]), etópósíð (í bláæð: 3 [5,7%]), cýklófosfamíð (til inntöku: 2 [3,8%]), talidómíð (til inntöku: 2 [3,8%]), vinblastín (í bláæð: 2 [3,8%]), alemtúzúmab (í bláæð: 1 [1,9%]) og lenalídómíð (til inntöku: 1 [1,9%]). Aðalendapunktur rannsóknarinnar var PFS skv. mati óháðs geislalæknis og krabbameinsskoðunar. Aukaendapunktur verkunar voru OS og ORR.

Niðurstöður úr klínísku rannsókninni á möttlfrumu eitlaæxli koma fram í eftirfarandi töflu. Temsirolimus 175/75 (temsirolimus 175 mg á viku í 3 vikur og síðan 75 mg á viku) leiddi til framfara í PFS samanborið við val rannsakenda hjá sjúklingum með endurkomið og/eða þrálátt möttlfrumu eitlaæxli sem voru tölfraðilega marktækar (áhættuhlutfall = 0,44; p-gildi = 0,0009). Miðgildis PFS hjá hópnum sem fékk temsirolimus 175/75 mg (4,8 mánuðir) lengdist um 2,9 mánuði samanborið við hóp skv. vali rannsakenda (1,9 mánuðir). OS var svipuð.

Með temsirolimus fékkst einnig tölfraðilega marktækur ávinningur umfram val rannsakenda hvað varðar aukaendapunktinn ORR. Mat á PFS og ORR byggðist á blinduðu, óháðu mati geislalækna á æxlissvörun með notkun alþjóðlegu viðmiðanna (International Workshop Criteria).

### **Yfirlit yfir verkunarárangur í klínískri rannsókn á möttlfrumu eitlaæxli með temsirolimus**

<b>Mælistærð</b>	<b>temsirolimus 175/75 mg n = 54</b>	<b>Val rannsakenda (val rann.) n = 54</b>	<b>P-gildi</b>	<b>Áhættuhlutfall (97,5% CI)<sup>a</sup></b>
<b>Miðgildis framvindulaus lifun<sup>b</sup></b> Mánuðir (97,5% CI)	4,8 (3,1, 8,1)	1,9 (1,6, 2,5)	0,0009 <sup>c</sup>	0,44 (0,25, 0,78)
<b>Hlutlæg svörunartíðni<sup>b</sup></b> % (95% CI)	22,2 (11,1, 33,3)	1,9 (0,0, 5,4)	0,0019 <sup>d</sup>	NA
<b>Heildarlifun</b> Mánuðir (95% CI)	12,8 (8,6, 22,3)	10,3 (5,8, 15,8)	0,2970 <sup>c</sup>	0,78 (0,49, 1,24)
<b>Eins árs lifunartíðni</b> % (97,5% CI)	0,47 (0,31, 0,61)	0,46 (0,30, 0,60)		

<sup>a</sup> Samanborið við val rannsakenda byggt á Cox líkani um hlutfallslega áhættu.

<sup>b</sup> Sjúkdómamat byggist á skoðun niðurstaðna óháðra geislalækna og rýni óháðra krabbameinlækna á klínískum upplýsingum.

<sup>c</sup> Samanborið við val rannsakennda byggt á logprófun.

<sup>d</sup> Samanborið við val rannsakennda eitt sér byggt á Fishers nákvæmnisprófun.

Skammstafanir: CI = öryggismörk; NA = á ekki við

Hjá hópnum sem fékk meðferð með temsirolimus 175 mg (3 samfelldir, vikulegir skammtar) og síðan 25 mg vikulega varð ekki marktæk aukning á framvindulausri lifun samanborið við val rannsakennda (miðgildi 3,4 á móti 1,9 mánuðum, áhættuhlutfall = 0,65, öryggismörk = 0,39, 1,10,  $p = 0,0618$ ).

Í klínísku rannsókninni á möttulfrumu eitlaæxli kom ekki fram neinn munur á verkun milli sjúklinga með tilliti til aldurs, kyns, kynþáttar, landsvæðis eða sjúkdómseiginleika við grunnlínu.

## Börn

Í fasa 1/2 öryggis og virkni rannsókn, fékk 71 sjúklingur (59 sjúklingar á aldrinum 1 til 17 ára og 12 sjúklingar á aldrinum 18 til 21 árs) temsirolimus sem 60 mínútna innrennsli í bláæð einu sinni í viku í þriggja vikna lotum. Í fyrsta hluta fengu 14 sjúklingar á aldrinum 1 til 17 ára með langt gengið versnandi/þrálát æxli temsirolimus í skömmtum frá 10 mg/m<sup>2</sup> til 150 mg/m<sup>2</sup>. Í öðrum hluta fengu 45 sjúklingar á aldrinum 1 til 17 ára með versnandi/endurkomið rákvöðvasarkmein, taugakímfrumuæxli eða langt gengið tróðæxli temsirolimus í vikulegum 75 mg/m<sup>2</sup> skömmtum. Aukaverkanir voru almennt svipaðar þeim sem hafa sést hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8).

Temsirolimus var óvirkt hjá börnum með taugakímfrumuæxli, rákvöðvasarkmein og langt gengið tróðæxli ( $n=52$ ). Hjá sjúklingum með taugakímfrumuæxli var hlutfallsleg svörun 5,3% (95% CI: 0,1%, 26,0%). Eftir 12 vikna meðferð kom ekki fram nein svörun hjá einstaklingum með rákvöðvasarkmein eða langt gengið tróðæxli. Enginn hópanna þriggja náðu viðmiðum til að halda áfram yfir á annað stig af Simon 2-þrepa uppsetningu.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Torisel hjá öllum undirhópum barna við möttulfrumu eitlaæxli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahlvörð**

### Frásög

Eftir gjöf staks 25 mg skammts af temsirolimus í æð hjá sjúklingum með krabbamein var meðal hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) heilblóðs 585 ng/ml (frávikshlutfall, [CV] = 14%) og meðal flatarmál undir blóðþéttiferli (AUC) 1627 ng•klst./ml (CV= 26%). Hvað varðar sjúklinga sem fengu 175 mg á viku í 3 vikur og síðan 75 mg á viku var áætlað  $C_{max}$  í öllu blóðinu í lok innrennslis 2457 ng/ml í 1. viku og 2574 ng/ml í 3. viku.

### Dreifing

Temsirolimus sýnir margveldisvísislækkun í heilblóðsstyrk og dreifingu má rekja til forgangsbindingar við FKBP-12 í blóðfrumum. Meðal ± staðalfrávik (SD) sundrunarstuðull ( $K_d$ ) bindingar var  $5,1 \pm 3,0$  ng/ml, sem gefur til kynna styrkleika þar sem 50% af bindistöðum á blóðfrumum voru setin. Temsirolimus-dreifing er skammtaháð með meðal-(10., 90. hundraðsmark)-hámarks-sértæka bindingu blóðfrumna 1,4 mg (0,47 til 2,5 mg). Eftir einn 25 mg skammt af temsirolimus, sem gefinn var í æð, reyndist jafnvægisrúmmál dreifingar í heilblóði hjá krabbameinssjúklingum vera 172 lítrar.

### Umbrot

Í ljós kom að sirolimus, sem er jafnöflugt hvarfefni og temsirolimus, var meginhvarfefnið í mönnum eftir meðferð með gjöf í æð. Í rannsóknum á efnaskiptum temsirolimus í tilraunaglassi (*in vitro*) sást sirolimus, seco-temsirolimus og seco-sirolimus; aðrar efnaskiptaleiðir voru hýdroxýltenging, afoxun

og metýlsneyðing. Eftir gjöf eins 25 mg skammts í æð hjá krabbameinssjúklingum var flatarmál undir blóðþéttiferli (AUC) sirolimus 2,7 sinnum meira en flatarmál undir blóðþéttiferli (AUC) hjá temsirolimus, einkum vegna lengri helmingunartíma sirolimus.

### Brotthvarf

Eftir gjöf eins 25 mg skammts af temsirolimus í æð reyndist meðalstaðalfrávik ( $\pm$ SD) almennrar úthreinsunar úr heilblóði  $11,4 \pm 2,4$  l/klst. Meðalhelmingunartími temsirolimus var 17,7 klst. og meðalhelmingunartími sirolimus var 73,3 klst. Eftir gjöf [ $^{14}$ C] temsirolimus reyndist útskilnaður einkum vera í saur (78%), en nýrnaútskilnaður virka efnisins og hvarfefna var 4,6% af gefnum skammti. Súlfat- eða glúkúroníðafleiður fundust ekki í saursýnum úr mönnum sem bendir til þess að súlfun og glúkúronun séu ekki aðalleiðir við útskilnað temsirolimus. Því er ekki búist við að hemlar á þessar umbrotaleiðir hafi áhrif á brotthvarf temsirolimus.

Spágildi úthreinsunarlíkana úr plasma eftir að 175 mg skammtur hafði verið gefinn í 3 vikur og síðan 75 mg í 3 vikur gefa til kynna að lágmarkþéttni temsirolimus sé um 1,2 mg/ml og sirolimus umbrotsefnisins um 10,7 ng/ml.

Í ljós kom að temsirolimus og sirolimus voru ensímhvarfefni P-gp í tilraunaglassi (*in vitro*).

### Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

#### *Hömlun CYP ísóforma*

Í *in vitro* rannsóknum á frymisbólum í lifur manna hamlaði temsirolimus virkni CYP3A4/5 með Ki gildi 3,1  $\mu$ M, CYP2D6 með Ki gildi 1,5  $\mu$ M, CYP2C9 með Ki gildi 14  $\mu$ M og CYP2C8 með Ki gildi 27  $\mu$ M.

IC<sub>50</sub> gildi fyrir hömlun hvors um sig, CYP2B6 og CYP2E1, af völdum temsirolimus voru 48 og 100  $\mu$ M. Á grundvelli meðal C<sub>max</sub> þéttni í heilblóði sem nemur 2,6  $\mu$ M fyrir temsirolimus hjá sjúklingum með möttulfrumu eitlaæxli sem fá 175 mg skammtinn er möguleiki á milliverkunum við lyf gefin samhliða sem eru hvarfefni CYP3A4/5 hjá sjúklingum sem fá 175 mg skammtinn af temsirolimus. Lífeðlisfræðilegt lyfjahvarfamódel hefur sýnt að eftir fjögurra vikna meðferð með temsirolimus, getur AUC fyrir mídazólám aukist 3- til 4-falt og C<sub>max</sub> u.þ.b. 1,5-falt þegar mídazólám er tekið innan nokkurra klukkustunda frá upphafi temsirolimus innrennslis. Þó er ólíklegt að þéttni temsirolimus í heilblóði eftir gjöf temsirolimus í bláæð hamli umbrotaúthreinsun lyfja sem gefin eru samhliða og eru hvarfefni CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 eða CYP2E1.

### Sérstakir sjúkingahópar

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Gæta skal varúðar við notkun temsirolimus þegar sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi eru meðhöndlaðir.

Úthreinsun temsirolimus er aðallega um lifur.

Lyfjahvörf temsirolimus og sirolimus hafa verið könnuð í opinni rannsókn, með vaxandi skömmtum hjá 110 sjúklingum með langt gengið krabbamein og annaðhvort eðlilega eða skerta lifrarstarfsemi. Hjá 7 sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (ODWG hópur D) sem fengu 10 mg skammta af temsirolimus, var meðaltal flatarmáls undir kúrfu (AUC) fyrir temsirolimus  $\sim$ 1,7 sinnum hærra borið saman við 7 sjúklinga með vægt skerta lifrarstarfsemi (ODWG, hópur B). Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi er mælt með lækkun á temsirolimus skammti í 10 mg til að ná fram temsirolimus og sirolimus gildum í blóði (meðalgildi AUC<sub>sum</sub> u.þ.b. 6510 ng klst./ml; n=7), sem er nálægt því sem fæst eftir 25 mg skammt (meðalgildi AUC<sub>sum</sub> u.þ.b. 6580 ng klst./ml; n=6) hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Gildi  $AUC_{sum}$  fyrir temsirolimus og sirolimus á 8. degi hjá sjúklingum með væga eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi sem fengu 25 mg temsirolimus var svipað og hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi sem fengu 75 mg (meðalgildi  $AUC_{sum}$  væg skerðing: u.þ.b. 9770 ng\*klst./ml, n=13; miðlungs skerðing: u.þ.b. 12380 ng\*klst./ml, n=6; eðlileg: u.þ.b. 10580 ng\*klst./ml, n=4).

#### *Kyn, þyngd, kynþáttur, aldur*

Kyn, eða líkamsþyngd hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf temsirolimus og sirolimus. Ekki kom fram neinn munur, sem skiptir máli, þegar borin voru saman gögn um hvíta kynstofninn og japanska og svarta kynstofninn.

Í greiningu á þýðistengdum lyfjahvarfagögnum tengdist aukin líkamsþyngd (milli 38,6 og 158,9 kg) tvöfaldri lágmarksþéttni sirolimus í heilblóði.

Gögn um lyfjahvörf temsirolimus og sirolimus eru fyrir hendi hjá sjúklingum allt að 79 ára aldri. Aldur virðist ekki hafa marktæk áhrif á lyfjahvörf temsirolimus og sirolimus.

#### *Börn*

Hjá börnum var útskilnaður temsirolimus lægri og útsetning (AUC) var hærri en hjá fullorðnum. Á hinn bóginn var sirolimus útsetning jafn mikið minni hjá börnum þannig að heildar útsetning með því að leggja saman temsirolimus og sirolimus AUC ( $AUC_{sum}$ ) var sambærileg því sem er hjá fullorðnum.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Aukaverkanir, sem komu ekki fram í klínískum rannsóknum, heldur hjá dýrum, sem voru útsett jafnvel í minna mæli en gert var í klínískum rannsóknum og hafa hugsanlega gildi varðandi klíníska notkun, voru sem hér segir: frymisbólumyndun í briskirtlseyjum (í rottum), hrörnun í eistnapípum (í músum, rottum og öpum), rýrnun eitilvefjar (í músum, rottum og öpum), blönduð frumuíferð í ristli/botnrístli (í öpum) og uppsöfnun fosfólípíða í lungum (í rottum).

Niðurgangur með blandaðri frumuíferð í botnrístli eða ristli sást hjá öpum og tengdist bólguviðbrögðum og kann að vera af völdum truflunar á eðlilegri þarmaflóru.

Almenn bólguviðbrögð, svo sem aukið fibrínógen og hlutleysiskyrningar og/eða breytingar í sermispróteini, koma fram hjá músum, rottum og öpum, en í sumum tilvikum voru slíkar sjúklegar breytingar raktar til bólgu í húð eða görnum eins og getið er um hér að framan. Hjá sumum dýrum komu ekki ljós nein sérstök einkenni eða vefjabreytingar sem gáfu til kynna bólgu.

Temsirolimus hafði ekki eituráhrif á erfðafni við samstæðu mælinga í tilraunaglassi (*in vitro*) (á bakstökkbreytingum af völdum baktería í *Salmonella typhimurium* og *Escherichia coli*, framstökkbreytingum í eitlaæxlisfrumum í músum og litningagöllum í eggjastokkafrumum í kínverskum hömstrum) og í lifandi líkama (*in vivo*) (í músasmákjörnum).

Rannsókn hefur ekki farið fram á krabbameinsvaldandi áhrifum temsirolimus en hins vegar hefur sirolimus, meginhvarfefni temsirolimus í mönnum, reynst krabbameinsmyndandi í músum og rottum. Eftirtalin áhrif komu fram í músum og/eða rottum í rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum: kyrningahvítblæði, eitilæxli, lifrarfrumukirtlæxli og lifrarfrumukrabbamein og kirtlæxli í eistum.

Minnkuð þyngd eistna og/eða breytingar á vefjum (t.d. visnun pípla og risafrumuvöxtur pípla) komu fram hjá músum, rottum og öpum. Hjá rottum fylgdi einnig minnkuð þyngd annarra líffæra (eistnalypa, blöðruhálskirtils, sáðblaðra). Í rannsóknum á æxlunareitrun hjá dýrum kom fram minnkuð frjósemi og að hluta afturkræf fækkun á fjölda sæðisfrumna hjá karlrottum. Útsetning dýra var minni en hjá mönnum sem gefnir voru klínískt viðeigandi skammtar af temsirolimus.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Innrennslisþykkni

Vatnsfrítt etanól  
all-*rac*- $\alpha$ -Tókóferol (E 307)  
Própýlenglýkól (E 1520)  
Sítrónusýra (E 330)

#### Leysir

Pólýsorbit 80 (E 433)  
Makrógól 400  
Vatnsfrítt etanól

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

Torisel 30 mg innrennslisþykkni má ekki bæta beint í vatnsinnrennslislausnir. Bein viðbót Torisel 30 mg innrennslisþykknis við vatnslausnir veldur útfellingu lyfsins.

Þynnið ávallt Torisel 30 mg innrennslisþykkni með meðfylgjandi 1,8 ml leysi áður en því er bætt í innrennslislausnir. Þessa innrennslisþykkni-leysiblöndu má aðeins gefa í 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn.

Þegar Torisel hefur verið þynnt inniheldur það pólýsorbit 80 sem vitað er að örvar tví-(2-etylhexýl)-þalat-útdrátt (DEHP) úr pólývínýlklóríði (PVC). Þennan ósamrýmanleika verður að hafa í huga við undirbúning og gjöf Torisel. Mikilvægt er að fyrirmælum í köflum 4.2 og 6.6 sé fylgt nákvæmlega.

Poka og lækningatæki úr pólývínýlklóríði (PVC) má ekki nota við gjöf lyfja, sem innihalda pólýsorbit 80, vegna þess að pólýsorbit 80 skolar DEHP úr pólývínýlklóríði.

### 6.3 Geymsluþol

#### Órofið hettuglas

3 ár.

Eftir fyrstu þynningu Torisel 30 mg innrennslisþykknisins með 1,8 ml af leysinum sem fylgir 24 klst. þegar lyfið er geymt við lægri hita en 25°C og varið gegn ljósi.

Eftir frekari blöndun með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn 6 klst. þegar lyfið er geymt við lægri hita en 25°C og varið gegn ljósi.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglösín í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

### Innrennslisþykkni

Glært hettuglas úr gleri (gerð 1), með bútýlgúmmítappa og plastsmelluloki sem innsiglað er með álþynnu, sem inniheldur 1,2 ml af þykkni.

### Leysir

Glært hettuglas úr gleri (gerð 1), með bútýlgúmmítappa og plastsmelluloki sem innsiglað er með álþynnu, sem inniheldur 2,2 ml af leysi.

Pakkningarstærð: 1 hettuglas af innrennslisþykkni og 1 hettuglas af leysi.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Við meðhöndlun og undirbúning blöndunar ber að vernda Torisel gegn sterku innljósi og sólarljósi.

Þegar Torisel hefur verið þynnt inniheldur það pólýsorbat 80 og þess vegna verður að nota viðeigandi tæki við lyfjagjöfina (sjá kafla 6.1 og 6.2).

Pokar/ílát, sem komast í snertingu við Torisel, skulu vera úr gleri, pólýólefini eða pólýetýleni.

Skoða á Torisel þykkni og leysi fyrir gjöf með tilliti til agna og mislitunar.

**Ekki má nota lyfið ef agnir eru til staðar eða ef það er mislitað. Notið nýtt hettuglas.**

### Þynning

**Innrennslisþykknið, lausnina verður að þynna með meðfylgjandi leysi fyrir gjöf í natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn.**

Athugið: Hvað varðar möttulfrumu eitlaæxli, þarf fleiri en eitt hettuglas fyrir hvern skammt yfir 25 mg. Þynna verður hvert hettuglas af Torisel í samræmi við eftirfarandi leiðbeiningar. Blanda verður því magni af þykkni og leysi úr hverju hettuglasi sem þörf er á í eina sprautu og sprauta því hratt í 250 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn (sjá kafla 4.2).

Skoða á þykkni-leysi blönduna fyrir gjöf með tilliti til agna og mislitunar.

**Ekki má nota lyfið ef agnir eru til staðar eða ef það er mislitað.**

Við þynningu lausnarinnar verður að fylgja eftirfarandi tveggja þrepa ferli með smitgát í samræmi við leiðbeiningar á hverjum stað um meðhöndlun frumuskemmandi/frumuhemjandi lyfja:

#### SKREF 1: ÞYNNING INNRENNSLISÞYKKNIS, LAUSNAR MEÐ MEÐFYLGJANDI LEYSI

- Dragið upp 1,8 ml af meðfylgjandi leysi.
- Dælið 1,8 ml af leysinum inn í hettuglasið með Torisel 30 mg innrennslisþykkninu.
- Blandið leysinn og innrennslisþykknið vel með því að hvolfa glasinu. Gefa skal nægan tíma til þess að loftbólur hverfi. Lausnin á að vera tær eða lítilla gruggug, litlaus eða ljósgul eða gul og nánast laus við sjáanlegar agnir.

Eitt hettuglas af Torisel, inniheldur 30 mg af temsirolimus; þegar 1,2 ml af innrennslisþykkni er blandað við 1,8 ml af leysinum sem fylgir, fæst 3,0 ml heildarmagn, og styrkleiki temsirolimus verður 10 mg/ml. Blandan af innrennslisþykkni og leysi helst í jafnvægi undir 25°C hita í allt að 24 klst.

**SKREF 2: GJÖF BLÖNDU INNRENNSLISÞYKKNIS, LAUSNAR OG LEYSIS Í NATRÍUMKLÓRÍÐ 9 MG/ML (0,9%) STUNGULYFI, LAUSN**

- Dragið rétt magn af innrennslisþykkni-leysi (sem inniheldur temsirolimus 10 mg/ml) upp úr hettuglasinu, þ.e. 2,5 ml til að fá temsirolimus skammt sem er 25 mg.
- Dælið uppþregnu rúmmáli hratt út í 250 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn til að tryggja nægilega blöndun.

Íblöndunarefnið skal blanda með því að hvolfa pokanum eða flöskunni en forðast ber að hrista hana um of vegna þess að slíkt kann að valda því að hún freyði.

Skoða ber endanlega þynnta lausn í pokanum eða flöskunni sjónrænt hvort í henni séu agnir eða hún sé upplituð. áður en hún er gefin. Blöndu Torisel og 9 mg/ml (0.9%) lausnar af natríumklóríði stungulyfi, lausn ætti að vernda gegn sterku inniljósi og sólarljósi.

Hvað varðar möttulfrumu eitlaexli þarf fleiri en eitt hettuglas fyrir hvern skammt yfir 25 mg.

**Lyfjagjöf**

- Lyfjagjöf endanlega þynntrar lausnar ber að ljúka innan sex klukkustundum frá þeim tíma þegar Torisel var fyrst bætt við 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríði stungulyf, lausn.
- Torisel á að gefa með innrennsli á 30 til 60 mín. einu sinni í viku. Mælt er með notkun innrennslisdælu við lyfjagjöfina til að tryggja nákvæma gjöf lyfsins.
- Nota verður viðeigandi tæki við lyfjagjöfina til að forðast óhóflegt tap lyfsins og draga úr hraða dí-(2-etylhexýl)-þalat-útdráttar. Efnið í leiðslur við lyfjagjöfina mega ekki vera úr dí-(2-etylhexýl)-þalati (DEHP) né úr pólývínýlklóríði (PVC) og með viðeigandi síu. Mælt er með eintengdri pólýetersúlfón síu með möskvastærð ekki meiri en 5 míkrón við lyfjagjöfina til að koma í veg fyrir möguleikann á að agnir stærri en 5 míkrón séu í innrennslinu. Ef innrennslissettið sem notað er hefur ekki innbyggða síu, skal bæta við síu við enda innrennslissettsins (þ.e. endasíu) áður en innrennslið berst í æð sjúklingsins. Hægt er að nota mismunandi endasíur með mismunandi möskvastærð frá 0,2 míkrón upp í 5 míkrón. Ekki er mælt með því að nota bæði innbyggða síu og endasíu (sjá kafla 6.1 og 6.2).
- Þegar Torisel er blandað inniheldur það pólýsorbat 80 og þess vegna verður að nota viðeigandi tæki við lyfjagjöfina (sjá kafla 6.1 og 6.2). Mikilvægt er að fylgt sé nákvæmlega ráðleggingum í kafla 4.2.

**Förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/424/001

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. nóvember 2007  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 13. júlí 2017

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIDSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjagáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Torisel 30 mg innrennslisþykkni og leysir, lausn  
temsirolimus

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas með 1,2 ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 30 mg af temsirolimus.

Eftir fyrstu þynningu á innrennslisþykkninu með 1,8 ml af leysinum sem fylgir inniheldur lausnin 10 mg/ml af temsirolimus.

### 3. HJÁLPAEFNI

Í innrennslisþykkninu eru einnig: vatnsfrítt etanól, all-*rac*- $\alpha$ -tókóferól (E 307), própýlenglýkól (E 1520) og sítrónusýra (E 330).

Leysirinn inniheldur: pólýsorbit 80 (E 433), makrógól 400 og vatnsfrítt etanól.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni og leysir, lausn

Eitt hettuglas af 1,2 ml innrennslisþykkni.

Eitt hettuglas af 2,2 ml leysi.

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Þynnist fyrir notkun.  
Gefið með innrennsli.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun og fyrir leiðbeiningar um þynningu.  
Til notkunar í bláæð.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF**

Frumuskemmandi: Meðhöndlið með varúð.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Lesið fylgiseðilinn fyrir geymsluþol þynnts lyfs.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglösín í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/424/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS MEÐ INNRENNSLISÞYKKNI**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐIR**

Torisel 30 mg sæft innrennslisþykkni  
temsirolimus  
Til notkunar í bláæð

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Þynnið fyrir notkun

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1,2 ml

**6. ANNAD**

Frumuskemmandi

Geymið í kæli

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum.

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS MEÐ LEYSI**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐIR**

Leysir fyrir Torisel.  
Til notkunar í bláæð

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Sjá fylgiseðil

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

2,2 ml

**6. ANNAD**

Inniheldur: pólýsorbat 80 (E 433), makrógól 400 og vatnsfrítt etanól.

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Torisel 30 mg innrennslisþykkni og leysir, lausn temsirolimus

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Torisel og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Torisel
3. Hvernig nota á Torisel
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Torisel
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Torisel og við hverju það er notað

Torisel inniheldur virka efnið temsirolimus.

Temsirolimus er sértækur hemill á mTOR ensímið (sem hamlar endurvinnslu frumna í spendýrum með rapamysíni) sem hamlar frumuvexti og skiptingu í æxlum.

Torisel er notað til meðferðar á eftirfarandi krabbameinsgerðum hjá fullorðnum:

- Langt gengið krabbamein í nýrum (nýrnakrabbamein)
- Möttulfrumu eitlaæxli sem hefur áður verið meðhöndlað. Möttulfrumu eitlaæxli er krabbamein sem hefur áhrif á eitlana.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Torisel

##### Ekki má nota Torisel

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir temsirolimus, pólýsorbit 80 eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með ofnæmi fyrir sirolimus (sem notað er til að hindra að líkaminn hafni ígræddum nýrum) vegna þess að sirolimus myndast úr temsirolimus í líkamanum.
- ef þú ert með möttulfrumu eitlaæxli og lifrarvandamál.

#### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Torisel er notað

- **ef þú ert með ofnæmi fyrir andhistamínum eða getur ekki notað andhistamín** af öðrum læknisfræðilegum ástæðum. Andhistamín eru gefin til að koma í veg fyrir ofnæmisviðbrögð við Torisel, þ.m.t. sum lífshættuleg og sjaldgæf ofnæmisviðbrögð. Ræddu önnur úrræði við lækni þinn.

- **ef þú ert með eða hefur verið með æxli í heila eða mænu, blæðingavandamál eða mar, eða ef þú tekur lyf sem koma í veg fyrir blóðstorknun (svo sem warfarín og acenókkúmaról).** Torisel getur leitt til aukinnar hættu á blæðingum í heila. Segðu læknum frá því ef þú tekur blóðþynnningarlyf eða færð blæðingar eða mar meðan þú tekur Torisel.
- **ef þú ert með mæði, hósta og/eða hita.** Torisel getur veiklað ónæmiskerfið. Þú getur átt á hættu að fá sýkingar í blóð, húð, efri hluta öndunarveggar (þ.m.t. lungnabólgu) og/eða þvagfæri meðan þú tekur Torisel. Segðu læknum frá því ef þú finnur fyrir nýjum einkennum eða ef einkenni sem fyrir eru versna, eða ef þú tekur eða hefur nýlega tekið lyf sem veikja ónæmiskerfið.
- **ef þú ert með eða hefur verið með lungnabólgu.** Torisel getur valdið ósértækri millivefslungnabólgu. Sumir sjúklingar eru einkennalausir eða með lágmarks einkenni. Af þessum sökum gæti lækurinn ráðlagt lungnarannsókn með sneiðmyndatöku eða röntgenmynd af brjóstholi áður en meðferð með Torisel hefst og meðan á henni stendur. Segðu læknum tafarlaust frá nýjum eða versnandi einkennum, svo sem mæði eða öndunarerfiðleikum.
- **ef þú neytir áfengis eða ert áfengissjúklingur.** Torisel inniheldur alkóhól og getur verið skaðlegt þeim sem neyta áfengis og áfengissjúklingum. Segðu læknum frá því ef þú átt við áfengisvandamál að stríða eða neytir áfengis (sjá kaflann „Torisel inniheldur etanol [alkóhól]“).
- **ef þú ert með eða hefur verið með nýrnvandamál.** Lækurinn mun fylgjast með nýrnastarfsemi þinni.
- **ef þú ert með eða hefur verið með lifrарvandamál.** Segðu læknum frá því ef þú finnur fyrir einhverju eftirtalinnu einkenna lifrарvandamála meðan á meðferð með Torisel stendur: kláða, gulum augum eða húð, dökku þvagi eða verk eða óþægindum hægra megin í efri hluta kviðarholis. Lækurinn mun taka blóðsýni til að rannsaka lifrарstarfsemi þína og gæti síðan ákveðið að minnka skammta af Torisel.
- **ef þú ert með eða hefur verið með hátt kólesteról í blóði.** Torisel kann að hækka þriglyseríð og/eða kólesteról og það kann að krefjast meðferðar með fitulækkandi lyfjum (lyfi sem notað er til að lækka kólesteról í blóði).
- **ef þú þarft að undirgangast skurðaðgerð eða hefur nýlega undirgengist skurðaðgerð.** Torisel getur valdið vanda við sáragræðslu. Yfirleitt er þér sagt að hætta að taka Torisel ef þú þarft að gangast undir skurðaðgerð. Lækurinn ákveður hvenær þú byrjar aftur að taka Torisel.
- **ef þú hyggst fá bólusetningu á meðan þú færð meðferð með Torisel.** Bólusetningin kynni að koma að minna gagni og forðast skyldi tiltekna bólusetningar meðan á meðferð með Torisel stendur.
- **ef þú ert eldri en 65 ára.** Líklegra er að þú fái tiltekna aukaverkanir, þ.m.t. andlitsþrota, niðurgang, lungnabólgu, kvíða, þunglyndi, mæði, lækkun á hvítum blóðkornum, vöðvaþrautir, breytt bragðskyn og sýkingu í efri hluta öndunarveggar, vökva í kringum lungun, sár og bólgur í munni og/eða meltingarvegi og nefrennsli, svima og sýkingar.
- **Torisel kann að hækka blóðsykursgildi og gera sykursýki verri.** Það kann að valda þörf á meðferð með insúlíni og/eða öðru blóðsykurslækkandi lyfi. Segðu læknum frá því ef þú verður var/vör við óhóflegan þorsta eða tíðari og aukin þvaglát.
- **Torisel getur valdið fækkun blóðfrumna sem taka þátt í blóðstorknun og vörnum gegn sýkingum.** Það getur aukið hættu á blæðingu/mari og sýkingum (sjá kaflann „Hugsanlegar aukaverkanir“).
- **ef þú ert með eða hefur verið með augnvandamál svo sem starblindu.** Lækurinn gæti ákveðið augnskoðun áður en meðferð með Torisel hefst eða meðan á henni stendur.
- **ef þú færð Torisel** getur verið meira hættu á krabbameini eins og húðkrabbameini og eitilfrumukrabbameini (eitlaæxli).
- **ef þú færð Torisel** getur verið meiri hættu á hjartaáfalli. Láttu lækinn vita ef þú finnur fyrir einkennum eins og sársauka eða þrýstingstilfinningu í brjósti, handlegg, öxlum eða kjálka, mæði, vanlíðan (ógleði), kvíða, svita eða sundli.

Ræddu við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn ef þú hefur einhverjar áhyggjur.

## Börn og unglingar

Þar sem langt gengið nýrnakrabbamein og möttulfrumu eitlaæxli eiga ekki við um þennan sjúklingahóp og lyfið verkar ekki á önnur krabbamein er þetta lyf ekki ætlað börnum og unglिंगum yngri en 18 ára.

## Notkun annarra lyfja samhliða Torisel

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sum lyf kunna að trufla niðurbrot eða efnaskipti Torisel og því gæti þurft að aðlaga skammta af Torisel. Þér ber sérstaklega að segja læknum eða lyfjafræðingi frá því ef þú ert að taka eitthvert af eftirtöldum lyfjum:

- próteasahemla sem notaðir eru í meðferð gegn alnæmisveiru (HIV)
- sýklalyf (þ.m.t. rifampín) eða sveppalyf (þ.m.t. itrakónasól, ketókónasól og vorikónasól) sem notað er við meðferð á sýkingum
- nefasódón eða sértæka serótónín-endurupptökuhemla sem notaðir eru í meðferð við þunglyndi
- flogaveikilyf, þ.m.t. karbamasepín, fenýtóín og fenemal
- rifabútín sem notað er í meðferð við sýkingu hjá sjúklingum með HIV og aðra sjúkdóma
- jurtalyf eða náttúrulyf sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) sem notað er við vægu þunglyndi
- ACE hemla (svo sem enalapríl, ramípríl, lísínópríl) eða kalsíumgangaloka (svo sem amlódipín) sem notaðir eru í meðferð við háþrýstingi og öðrum hjartasjúkdómum
- yfirborðsvirk lyf sem notuð eru til að meðhöndla hjartsláttartruflanir (eins og amíódarón) eða statín notuð til að meðhöndla of hátt kólesteról
- sunitinib sem notað er við nýrnakrabbameini
- lyf sem eru hvarfefni fyrir P-gp (svo sem digoxín, vincristín, colchicín, dabigatran, lenalidomíð, paclítaxel)
- kannabídíól (notað meðal annars til meðferðar á flogum)

## Notkun Torisel með mat eða drykk

Greipaldin og greipaldinsafi kunna að auka styrk Torisel í blóði og ber því að forðast.

## Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Torisel hefur ekki verið rannsakað hjá þunguðum konum og má ekki nota á meðgöngu, nema það sé algerlega nauðsynlegt.

Konur á barneignaraldri skulu forðast að verða þungaðar með því að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Torisel stendur. Karlmenn, sem hafa samneyti við konur á barneignaraldri, ættu að nota læknisfræðilega viðurkenndar getnaðarvarnir meðan þeir fá Torisel.

Konur ættu ekki að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Torisel stendur vegna þess að lyfið kann að hafa áhrif á vöxt og þroska barnsins.

Torisel inniheldur alkóhól (etanól). Við meðgöngu og brjóstgjöf skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Torisel inniheldur própýlenglýkól. Þungaðar konur mega ekki nota lyfið nema að ráðleggingum læknisins (sjá kaflann „Torisel inniheldur própýlenglýkól“). própýlenglýkól getur borist í

brjóstamjólk. Konur með barn á brjósti mega ekki nota lyfið nema að ráðleggingum læknisins (sjá kaflann „Torisel inniheldur própýlenglýkól“).

### **Akstur og notkun véla**

Ólíklegt er að Torisel hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar eru ógleði og uppköst ásamt erfíðleikum við að sofna eða sofa meðal algengustu aukaverkana. Ef þú finnur fyrir ógleði eða uppköstum eða átt í erfíðleikum með að sofna eða sofa verður þú að gæta varúðar við akstur eða notkun véla.

Hjá sjúklingum sem fá hærri skammt af Torisel til meðferðar við möttulfrumu eitlaæxli, getur magn alkóhóls í lyfinu haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla (sjá eftirfarandi kafla „Torisel inniheldur etanól [alkóhól]“).

### **Torisel inniheldur etanól (alkóhól)**

Lyfið inniheldur etanól (alkóhól) sem samsvarar 18 ml af bjór, 7 ml af léttvíni í hverjum 25 mg skammti. Sjúklingar sem fá hærri skammt, 175 mg af Torisel, til meðferðar við möttulfrumu eitlaæxli, geta fengið etanólskammt sem samsvarar allt að 122 ml af bjór eða 49 ml af léttvíni fyrir hvern skammt. Það er skaðlegt ef þú ert háð/ur alkóhóli og hafa ber þetta í huga hjá þunguðum konum eða konum með barn á brjósti, börnum, svo og hópum með mikla áhættu, svo sem sjúklingum með lifrarsjúkdóma eða flogaveiki.

Magn alkóhóls í lyfinu er ekki líklegt til að hafa áhrif hjá unglingum og fullorðnum, og ólíklegt er að áhrifa verði vart hjá börnum. Vera má að einhver áhrif komi fram hjá ungbörnum og ungum börnum, til dæmis syfja. Áfengissjúklingar eiga að leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Magn alkóhóls í lyfinu getur breytt áhrifum annarra lyfja. Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð.

Magn alkóhóls í lyfinu getur skert hæfni þína til aksturs eða haft áhrif á verkun annarra lyfja (sjá kaflana „Varnaðarorð og varúðarreglur“ og „Akstur og notkun véla“).

### **Torisel inniheldur própýlenglýkól**

Torisel inniheldur 503,3 mg af própýlenglýkóli í hverjum 25 mg skammti sem jafngildir 201,33 mg/ml í þynntri lausn. Ef barn er yngra en 5 ára skal ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en það fær lyfið, sérstaklega ef barninu eru gefin önnur lyf sem innihalda própýlenglýkól eða etanól. Þungaðar konur og konur með barn á brjósti eða þeir sem eru með lifrar- eða nýrnasjúkdóm mega ekki nota lyfið nema að ráðleggingum læknisins. Læknirinn gæti framkvæmt viðbótarprófanir á meðan lyfið er notað.

## **3. Hvernig nota á Torisel**

Torisel er ávallt útbúið og gefið af lækni eða öðrum heilbrigðisstarfsmanni sem innrennsli í bláæð.

Þú átt að fá inngjöf andhistamíns (til að reyna að koma í veg fyrir ofnæmisviðbrögð við Torisel) beint í bláæð u.þ.b. 30 mínútum fyrir Torisel skammtinn.

Torisel innrennslisþykkið verður að þynna fyrst með 1,8 ml af leysinum sem fylgir til að fá þéttina 10 mg/ml áður en það er gefið í natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn (sjá leiðbeiningar um þynningu aftast í fylgiseðlinum).

Ráðlagður skammtur við nýrnakrabbameini er 25 mg af innrennsli (með dreypi) á 30-60 mínútum einu sinni í viku.

Ráðlagður skammtur við möttulfrumu eitlaæxli er 175 mg af innrennsli (með dreypi) á 30 til 60 mínútum einu sinni í viku í 3 vikur og síðan einn 75 mg skammtur á viku af innrennsli (með dreypi) á 30 til 60 mínútum.

Torisel meðferð á að halda áfram þar til ekki er lengur ávinningur af meðferðinni eða þar til óásættanlegar aukaverkanir koma fram.

Þar eð lyfið er útbúið og gefið af heilbrigðisstarfsmanni er ólíklegt að þú fái stærra skammt en mælt er fyrir eða að skammtur gleymist.

Ef þú hefur áhyggjur af þessu áttu að segja læknum frá því án tafar.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir geta verið meira áberandi með stærra skammtinum sem nemur 175 mg á viku við upphafsmeðferð á möttulfrumu eitlaæxli.

Mikilvægustu aukaverkanir sem upp gætu komið meðan á meðferð með Torisel stendur eru taldar upp hér að neðan. Leitaðu tafarlaust til læknis ef þú finnur fyrir einhverri þeirra.

#### **Ofnæmisviðbrögð**

**Gerðu lækni eða hjúkrunarfræðingi tafarlaust viðvart** ef þú færð einkenni ofsabjúgs, svo sem þrota í andliti, tungu eða koki og öndunarerfiðleika.

Ef þú finnur fyrir einhverju þessara einkenna meðan á gjöf Torisel stendur mun lækningurinn eða hjúkrunarfræðingurinn stöðva innrennslið.

#### **Blæðing í heila**

Þú átt að **leita lækni aðstoðar tafarlaust** ef þú finnur fyrir rugli, óvenjulegri þreytu, átt í erfiðleikum með að tala eða kyngja eða ef sjáöldur þín eru misstór. Þessi einkenni gætu stafað af blæðingu í heila.

#### **Göt eða rifur á þörmum**

Þú átt að **leita lækni aðstoðar tafarlaust** ef vart verður við bráða kviðverki, háan hita, ógleði og uppköst eða blóð í hægðum. Þessi einkenni gætu stafað af götun á þörmum.

#### **Nýrnabilun**

**Þú átt að leita lækni aðstoðar tafarlaust** ef þú finnur fyrir almennum þrota, mæði eða þreytu. Þessi einkenni gætu stafað af skyndilegri versnun nýrnastarfsemi.

#### **Lungnasegarek**

Þú átt að **leita lækni aðstoðar tafarlaust** ef vart verður við mæði, brjóstverk, blóðhósta, hraðan hjartslátt, ógleði, yfirlið, svitamyndun, hvæsandi öndunarhljóð og þvala eða bláleita húð. Þessi einkenni gætu stafað af blóðtappa í lungum.

## **Þú átt einnig að láta lækni þinn vita tafarlaust**

- ef þú ert með hósta, brjóstverk eða öndunarerfiðleika. Læknirinn gæti ákveðið að láta taka röntgenmynd af brjóstholinu.
- ef hvítum blóðkornum hefur fækkað í blóðinu. Það getur aukið hættu á hita og sýkingum.
- ef blóðflögum (tegund blóðfrumna sem tekur þátt í blóðstorknun) hefur fækkað. Það getur aukið hættu á blæðingum.
- ef magn kólesteróls eða þríglýseríða hefur aukist í blóðinu.
- ef þú finnur fyrir auknum þorsta eða aukinni tíðni og rúmmáli þvagláta. Læknirinn gæti ávísað handa þér insúlíni og/eða sykursýkilyfi til inntöku.
- ef þú hefur nýlega gengist undir skurðaðgerð. Læknirinn gæti frestað því að gefa þér Torisel þar til sár eru að fullu gróin, þar sem lyfið getur haft áhrif á hvernig sár gróa.

## **Meðal annarra aukaverkana af Torisel geta verið**

### **Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10)**

Almenn tilfinning um slappleika, hrollur, bjúgur vegna vökvasöfnunar, verkur (þ.m.t. kviðverkir, bakverkir, brjóstverkir og liðverkir), magaveiki (ógleði og uppköst), niðurgangur, hægðatregða, höfuðverkur, sótthiti, sár og bólga í munni og/eða meltingarvegi, hósti, lungnabólga, blóðnasir, útbrot, kláði, húðþurrkur, lysterleysi, mæði, lítið kalíum í blóði (sem veldur vöðvaslappleika), rauðkornafæð, fækkun tiltekinnar tegundar hvítra blóðkorna sem tengist aukinni hættu á sýkingum, hár blóðsykur, hátt kólesteról, há gildi þríglýseríða, ígerð, sýkingar (þ.m.t. augnsýkingar, influensa, veirusýkingar og berkjubólga), óeðlileg nýrnastarfsemi (þ.m.t. nýrnabilun), blóðrannsóknir, sem leiða í ljós breytingar á starfsemi nýrna, breyting á bragðskyni, erfiðleikar við að sofna, fækkun blóðflagna sem getur valdið blæðingum og marblettum.

### **Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10)**

Nefrennsli, roði og bólga í tannholdi, munnverkur (þ.m.t. sár í munni), uppþemba, hálsbólga, háþrýstingur, rauð augu þ.m.t. tárarennsliskvilli, bragðstol, roði og bólga í hársökkjum í húð, ofnæmisviðbrögð, alvarleg húðflögnun, aukin blóðstorknun (þ.m.t. segamyndun í bláæðum), lág kalsíumgildi í blóði, lág fosfatgildi í blóði, sýkingar í efri hluta öndunarvegjar, lungnabólga, vökvi í brjóstholi, blóðsýking, ofþornun, æsingur, þunglyndi, náladofi, svimi, syfja, blæðing (frá vörum, munni, maga eða þörmum), bólga í magaslímhúð, kyngingarerfiðleikar, húðblæðing (marblettir), depilblæðingar, naglakvilli, þrymlabólur, gersveppasýking, sveppasýking, þvagfærasýking, blöðrubólga og blóðrannsóknir, sem leiða í ljós breytingar á starfsemi lifrar, há gildi blóðfitu annarra en þríglýseríða, sykursýki, vöðvaverkir.

### **Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100)**

Vökvi í gollurhúsi (vökvi í kringum hjarta sem getur þurft að veita burt og getur haft áhrif á afkastagetu hjartans).

Blæðing í heila hjá sjúklingum með heilaæxli eða þeim sem eru á blóðþynningarlyfjum, blæðing í auga.

Lungnasegarek, götun á þörmum, vandamál við sáragræðslu eftir skurðaðgerð, bólga og þroti í barkakýli.

### **Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000)**

Lungnasýking af völdum *Pneumocystis jiroveci* (*Pneumocystis jiroveci* lungnabólga).

**Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)**

Proti í andliti, vörum, tungu og hálsi sem veldur hugsanlega öndunarerfiðleikum.

Alvarleg viðbrögð í húð og/eða slímhúð, sem geta m.a. falist í blöðrum með verkjum og sótthita (*Stevens-Johnson heilkenni*).

Óútskýrðir vöðvaverkir, eymsli eða slappleiki sem geta bent til vöðvaskemmda (rákvöðvasundrun).

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Torisel**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á hettuglasinu og á öskjunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).  
Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir fyrstu þynningu innrennslisþykkisins með 1,8 ml af leysinum sem fylgir má geyma blönduna við lægri en 25°C hita í allt að 24 klst. ef hún er varin fyrir ljósi áður en hún er þynnt frekar.

Eftir að blandan af innrennslisþykkni-leysi hefur verið þynnt frekar með 9 mg/ml (0,9%) af natríumklóríð stungulyfi, lausn má geyma hana við lægri en 25°C hita í allt að 6 klst. ef hún er varin fyrir ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Torisel inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er temsirolimus.

Hvert hettuglas innrennslisþykkni inniheldur 30 mg af temsirolimus.

Eftir fyrstu þynningu þykkisins með 1,8 ml af leysinum sem fylgir er þéttni temsirolimus 10 mg/ml.

- Önnur innihaldsefni í þykkninu eru vatnsfrítt etanól, all-*rac*- $\alpha$ -tókóferól (E 307), própýlenglýkól (E 1520) og sítrónusýra (E 330). Leysirinn inniheldur pólýsorbat 80 (E 433), makrógól 400 og vatnsfrítt etanól (sjá kafla 2 „Torisel inniheldur etanól [alkóhól]“ og „Torisel inniheldur própýlenglýkól“).

### **Lýsing á útliti Torisel og pakkningastærðir**

Torisel er innrennslisþykkni og leysir, lausn.

Innrennslisþykknið er tær, litlaus eða ljósgul lausn. Leysirinn er tær eða örlítið gruggug, ljósgul eða gul lausn. Lausnirnar eru nánast lausar við sýnilegar agnir.

Hver pakki af Torisel inniheldur eitt hettuglas úr gleri með 1,2 ml af innrennslisþykkni og eitt hettuglas úr gleri með 2,2 ml af leysi.

#### **Markaðsleyfishafi**

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

#### **Framleiðandi**

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### **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 2 10 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  
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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í <{MM/ÁÁÁÁ}>**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>). Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

---

## Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum

Við meðferð og undirbúning Torisel blöndu ber að vernda hana fyrir sterku inniljósi og sólarljósi.

Pokar/ílát, sem komast í snertingu við Torisel, verða að vera úr gleri, pólýólefini eða pólýetýleni.

Poka og lækningatæki úr pólývínýlklóríði (PVC) má ekki nota við gjöf lyfja, sem innihalda pólýsorbat 80, vegna þess að pólýsorbat 80 skolar dí-2-etylhexýlþalati (DEHP) úr pólývínýlklóríði.

Skoða á Torisel þykkni og leysi fyrir gjöf með tilliti til agna og mislitunar.

**Ekki má nota lyfið ef agnir eru til staðar eða ef það er mislitað. Notið nýtt hettuglas.**

### Þynning

**Innrennslisþykknið, lausnina verður að þynna með meðfylgjandi leysi fyrir gjöf í 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn.**

Athugið: Við möttulfrumu eitlaæxli þarf fleiri en eitt hettuglas fyrir hvern skammt yfir 25 mg. Þynna verður hvert hettuglas af Torisel í samræmi við eftirfarandi leiðbeiningar. Blanda verður því magni af þykkni-leysi úr hverju hettuglasi sem þörf er á í eina sprautu og sprauta því hratt í 250 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

Skoða á þykkni-leysi blönduna með tilliti til agna og mislitunar.

**Ekki má nota lyfið ef agnir eru til staðar eða ef það er mislitað.**

Við þynningu lausnarinnar verður að fylgja eftirfarandi tveggja þrepa ferli með smitgát í samræmi við leiðbeiningar á hverjum stað um meðhöndlun frumuskemmandi/frumuhemjandi lyfja:

#### SKREF 1:      ÞYNNING INNRENNSLISÞYKKNIS, LAUSNAR MEÐ MEÐFYLJANDI LEYSI

- Dragið upp 1,8 ml af meðfylgjandi leysi.
- Dælið þeim 1,8 ml sem dregnir voru upp af leysinum inn í hettuglasið með Torisel 30 mg innrennslisþykkninu.
- Blandið leysinn og innrennslisþykknið vel með því að hvolfu glasinu. Gefa skal nægan tíma til þess að loftbólur hverfi. Lausnin á að vera tær eða lítillaga gruggug, litlaus eða ljósgul eða gul og nánast laus við sjáanlegar agnir.

Eitt hettuglas af Torisel innrennslisþykkni, inniheldur 30 mg af temsirolimus; þegar 1,2 ml af innrennslisþykkni er blandað við 1,8 ml af leysinum sem fylgir fæst 3,0 ml heildarmagn, og styrkleiki temsirolimus verður 10 mg/ml. Blandan af innrennslisþykkni-leysi helst í jafnvægi undir 25°C hita í allt að 24 klst.

#### SKREF 2:      GJÖF BLÖNDU INNRENNSLISÞYKKNIS, LAUSNAR OG LEYSIS Í NATRÍUMKLÓRÍÐ 9 MG/ML (0,9%) STUNGULYFI, LAUSN

- Dragið rétt magn af innrennslisþykkni-leysi blöndunni (sem inniheldur temsirolimus 10 mg/ml) upp úr hettuglasinu, þ.e. 2,5 ml til að fá temsirolimus skammt sem er 25 mg.
- Dælið uppdregnu rúmmáli hratt út í 250 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn til að tryggja nægilega blöndun.

Íblöndunarefnið skal blanda með því að hvolfu poka eða flöskunni en forðast ber að hrista hana um of vegna þess að slíkt kann að valda því að hún freyði.

Skoða ber endanlega þynnta lausn í pökunum eða flöskunni sjónrænt hvort í henni séu agnir eða hún sé upplituð áður en hún er gefin. Blöndu Torisel og 9 mg/ml (0,9%) lausnar af natríumklóríði stungulyfi, lausn ætti að vernda gegn sterku innljósi og sólarljósi.

Hvað varðar möttulfrumu eitlaexli þarf fleiri en eitt hettuglas fyrir hvern skammt yfir 25 mg.

### **Lyfjagjöf**

- Lyfjagjöf endanlega þynntrar lausnar ber að ljúka innan sex klst. frá þeim tíma þegar Torisel var fyrst bætt við 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn.
- Torisel á að gefa með innrennsli á 30 til 60 mín. einu sinni í viku. Mælt er með notkun innrennslisdælu við lyfjagjöfina til að tryggja nákvæma gjöf lyfsins.
- Nota verður viðeigandi tæki við lyfjagjöfina til að forðast óhóflegt tap lyfsins og draga úr hraða dí-(2-etylhexýl)-þalat-útdráttar. Leiðslur notaðar við lyfjagjöfina mega ekki vera úr dí-(2-etylhexýl)-þalati (DEHP) né úr pólývínýlklóríði (PVC) og með viðeigandi síu. Mælt er með eintengdri pólýetersúlfón síu með möskvastærð ekki meiri en 5 míkrón við lyfjagjöfina til að koma í veg fyrir möguleikann á að agnir stærri en 5 míkrón séu í innrennslinu. Ef innrennslissettið sem notað er hefur ekki innbyggða síu, skal bæta við síu við enda innrennslissettsins (þ.e. endasíu) áður en innrennslið berst í æð sjúklingsins. Hægt er að nota mismunandi endasíur með mismunandi möskvastærð frá 0,2 míkrón upp í 5 míkrón. Ekki er mælt með því að nota bæði innbyggða síu og endasíu.
- Þegar Torisel er blandað inniheldur það pólýsorbat 80 og þess vegna verður að nota viðeigandi tæki við lyfjagjöfina. Mikilvægt er að fylgt sé nákvæmlega ráðleggingunum í köflum 4.2 og 6.6 af samantekt á eiginleikum lyfs.

### **Förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.