

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temsirolimus Accord, 30 mg, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 30 mg temsirolimusu.

Po pierwszym rozcieńczeniu koncentratu w 1,8 ml rozpuszczalnika stężenie temsirolimusu wynosi 10 mg/ml (patrz punkt 4.2).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Etanol

- 1 fiolka koncentratu zawiera 474 mg bezwodnego etanolu, co odpowiada 395 mg/ml (39,5% w/v).
- 1,8 ml dołączonego rozpuszczalnika zawiera 358,2 mg bezwodnego etanolu, co odpowiada 199,0 mg/ml (19,90% w/v).

Glikol propylenowy

- 1 fiolka koncentratu zawiera 603,6 mg glikolu propylenowego, co odpowiada 503,0 mg/ml (50,30% w/v).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Koncentrat jest przezroczystym, bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem, wolnym od widocznych cząstek stałych.

Rozpuszczalnik jest przezroczystym lub lekko mętnym, jasnożółtym lub żółtym roztworem, wolnym od widocznych cząstek stałych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak nerkowokomórkowy

Temsirolimus Accord jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, ang. *renal cell carcinoma*), u których występują co najmniej trzy z sześciu prognostycznych czynników ryzyka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy musi być podawany pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie

Około 30 minut przed rozpoczęciem podania każdej dawki temsirolimusu pacjenci powinni otrzymać dożylnie difenhydraminę w dawce 25 mg do 50 mg (lub podobny produkt przeciwhistaminowy) (patrz punkt 4.4).

Leczenie produktem Temsirolimus Accord należy kontynuować, dopóki pacjent nie przestanie odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub dopóki nie wystąpi groźna toksyczność.

Rak nerkowokomórkowy

Zalecana dawka temsirolimusu podawana w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym wynosi 25 mg we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 60 minut raz w tygodniu.

W przypadku podejrzenia wystąpienia reakcji niepożądanych może zaistnieć konieczność tymczasowego przerwania i (lub) zmniejszenia dawki temsirolimusu. Jeśli podejrzana reakcja niepożądana nie daje się opanować poprzez opóźnianie dawek produktu, wtedy dawka temsirolimusu może być zmniejszana o 5 mg/tydzień.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne specjalne dostosowywanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność podczas stosowania temsirolimusu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas stosowania temsirolimusu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. W przypadku pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zalecana dawka temsirolimusu podawana dożylnie u pacjentów z wyjściową liczbą płytek $\geq 100 \times 10^9/l$ wynosi 10 mg we wlewie trwającym od 30 do 60 minut raz w tygodniu (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie temsirolimusu u dzieci i młodzieży we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy nie jest właściwe.

W oparciu o dostępne dane, temsirolimusu nie należy stosować u dzieci i młodzieży w leczeniu nerwiaka zarodkowego (neuroblastoma), mięsaka prążkowanokomórkowego i glejaka o wysokim stopniu złośliwości ze względu na zastrzeżenia dotyczące skuteczności (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Temsirolimus Accord jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Rozcieńczony roztwór musi być podawany w infuzji dożylnej.

Aby uzyskać stężenie temsirolimusu wynoszące 10 mg/ml, fiolkę koncentratu należy najpierw rozcieńczyć w 1,8 ml dołączonego rozpuszczalnika. Po pobraniu wymaganej ilości mieszaniny temsirolimusu i rozpuszczalnika (10 mg/ml) należy ją szybko wstrzyknąć do 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania i przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na temsirolimus, jego metabolity (w tym syrolimus), polisorbata 80 lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie temsirolimusu u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka i z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Częstość i stopień ciężkości zdarzeń niepożądanych jest zależny od wielkości stosowanej dawki.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania temsirolimusu u dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie badań 3 fazy, dotyczących raka nerkowokomórkowego stwierdzono, że pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) mogą być bardziej podatni na pewne reakcje niepożądane, takie jak obrzęk, biegunka i zapalenie płuc. Na podstawie badania 3 fazy, dotyczącego chłoniaka z komórek płaszczka stwierdzono, że pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) mogą być bardziej podatni na pewne reakcje niepożądane, takie jak wysięk opłucnowy, niepokój, depresja, bezsenność, duszność, leukopenia, limfopenia, ból mięśni, ból stawów, utrata smaku, zawroty głowy, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej i katar.

Zaburzenia czynności nerek i (lub) niewydolność nerek

W związku z tym, że temsirolimus jest w niewielkim stopniu wydalany przez nerki, badania u pacjentów z różnymi zaburzeniami czynności nerek nie zostały przeprowadzone (patrz punkty 4.2 i 5.2). Nie badano stosowania temsirolimusu u pacjentów poddawanych hemodializie.

U pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i (lub) wcześniejszą niewydolnością nerek otrzymujących temsirolimus obserwowano przypadki niewydolności nerek (w tym ze skutkiem śmiertelnym) (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Metabolizm temsirolimusu zachodzi głównie w wątrobie. W otwartym badaniu klinicznym 1 fazy z eskalacją dawek u 110 pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym i prawidłową lub zaburzoną czynnością wątroby, stężenie temsirolimusu i jego metabolitu syrolimusu było zwiększone u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub zwiększonym stężeniem bilirubiny. Przed rozpoczęciem podawania temsirolimusu oraz okresowo w trakcie leczenia zaleca się oznaczanie AspAT i bilirubiny. U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń śmiertelnych. Przypadki zgonu obejmowały również te wynikające z progresji choroby; jednakże związek przyczynowy nie może być wykluczony.

W oparciu o dane z badania 1 fazy, nie zaleca się dostosowywania dawek temsirolimusu u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym i z wyjściową liczbą płytek $\geq 100 \times 10^9/l$ oraz łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej przekraczające 3 razy GGN i jakakolwiek nieprawidłowość aktywności AspAT lub zdefiniowana jako A lub B w skali Child-Pugh). W przypadku pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej przekraczające ponad 3 x GGN i jakakolwiek nieprawidłowość aktywności AspAT lub zdefiniowana jako C w skali Child-Pugh)

zalecana dawka temsirolimusu podawana dożylnie u pacjentów z wyjściową liczbą płytek $\geq 100 \times 10^9/l$ wynosi 10 mg we wlewie trwającym od 30 do 60 minut raz w tygodniu (patrz punkt 4.2).

Krwawienie wewnątrzczaszkowe

Pacjenci z nowotworami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (pierwotne nowotwory OUN lub przerzuty) i (lub) pacjenci leczeni przeciwnowotworowo mogą charakteryzować się zwiększonym ryzykiem krwawienia śródczaszkowego (w tym ze skutkiem śmiertelnym) w trakcie leczenia temsirolimusem.

Małopłytkowość, neutropenia i niedokrwistość

Małopłytkowość i (lub) neutropenia stopnia 3. i 4. zostały zaobserwowane w ramach badania klinicznego pacjentów z MCL (patrz punkt 4.8). U pacjentów przyjmujących temsirolimus i mających małopłytkowość może występować zwiększone ryzyko krwawienia, włączając krwawienie z nosa (patrz punkt 4.8). Natomiast u pacjentów z graniczną neutropenią występuje zwiększone ryzyko gorączki neutropenicznej. Zgłaszano przypadki niedokrwistości w RCC i MCL (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia temsirolimusem i okresowo później zaleca się kontrolę pełnej morfologii krwi.

Zakażenia

U pacjentów może wystąpić osłabienie układu odpornościowego; należy ich uważnie obserwować w kierunku wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych. Wśród pacjentów przyjmujących temsirolimus w dawce 175 mg/tydzień w leczeniu chłoniaka z komórek płaszcza liczba zakażeń (włączając zakażenia stopnia 3. i 4.) była istotnie wyższa w porównaniu z pacjentami otrzymującymi mniejsze dawki lub standardową chemioterapię. U pacjentów przyjmujących temsirolimus, z których wielu przyjmowało również kortykosteroidy lub inne leki immunosupresyjne, zgłaszano przypadki zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (PCP, ang. *pneumocystis jirovecii pneumonia*), niektóre ze skutkiem śmiertelnym. U pacjentów, u których konieczne jest równoczesne stosowanie kortykosteroidów lub innych leków immunosupresyjnych można rozważyć zastosowanie profilaktyki PCP.

Zaćma

U niektórych pacjentów przyjmujących równocześnie temsirolimus i interferon- α (IFN- α) obserwowano przypadki zaćmy.

Nadwrażliwość i (lub) reakcje w trakcie wlewu

Z podawaniem temsirolimusu wiązało się występowanie reakcji nadwrażliwości i (lub) reakcji w trakcie wlewu (w tym reakcje zagrażające życiu i rzadkie reakcje prowadzące do zgonu), obejmujących i nieograniczających się do uderzeń gorąca, bólu w klatce piersiowej, duszności, niedociśnienia tętniczego, bezdechu, utraty przytomności, reakcji nadwrażliwości i reakcji anafilaktycznych (patrz punkt 4.8). Reakcje te mogą wystąpić bardzo wcześnie w trakcie pierwszego wlewu, ale mogą również wystąpić podczas kolejnych wlewów. Należy obserwować pacjentów od rozpoczęcia wlewu oraz zapewnić dostęp do odpowiedniej aparatury ratującej życie. Wlew temsirolimusu należy przerwać i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne, u wszystkich pacjentów, u których wystąpią ciężkie reakcje w trakcie wlewu. Przed podjęciem decyzji o kontynuacji podawania temsirolimusu pacjentom, u których wystąpiły ciężkie lub zagrażające życiu reakcje, należy dokonać oceny ryzyka do korzyści.

Jeśli pomimo zastosowania premedykacji w trakcie wlewu temsirolimusu u pacjenta rozwinie się reakcja nadwrażliwości, wlew powinien zostać przerwany, a pacjent poddany obserwacji przez okres co najmniej od 30 do 60 minut (w zależności od stopnia ciężkości reakcji). Na podstawie decyzji lekarza, podawanie produktu może zostać wznowione, po podaniu antagonisty receptora H_1 (difenhydramina lub podobny produkt antyhistaminowy) i antagonisty receptora H_2 (famotydyna

20 mg dożylnie lub ranitydyna 50 mg dożylnie) około 30 minut przed wznowieniem wlewu temsirolimusu. Można rozważyć podanie kortykosteroidów; jednakże skuteczność leczenia kortykosteroidami nie została w tym przypadku ustalona. Wlew może być wznowiony ze zmniejszoną prędkością podawania (do 60 minut) i powinien zostać zakończony w ciągu 6 godzin od momentu, w którym temsirolimus dodano po raz pierwszy do 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań.

Przed rozpoczęciem dożylnego wlewu temsirolimusu zalecane jest podanie pacjentom produktu antyhistaminowego H₁, należy więc zachować ostrożność w przypadku stosowania temsirolimusu u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na produkty antyhistaminowe lub u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować produktów antyhistaminowych z innych powodów natury medycznej.

Z doustnym podawaniem syrolimusu wiązało się występowanie reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznych i (lub) rzekomoanafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, złuszczonego zapalenia skóry oraz alergicznego zapalenia naczyń.

Hiperglikemia i (lub) nietolerancja glukozy, i (lub) cukrzyca

Należy poinformować pacjentów, że leczenie temsirolimusem może wiązać się ze zwiększeniem stężenia glukozy we krwi u pacjentów chorych na cukrzycę, jak i u pacjentów bez tej choroby. W ramach badania klinicznego 3 fazy dotyczącego raka nerkowokomórkowego u 26% pacjentów zgłoszono hiperglikemię jako działanie niepożądane. W ramach badania klinicznego 3 fazy dotyczącego chłoniaka z komórek płaszczu u 11% pacjentów jako działanie niepożądane zgłaszano hiperglikemię. Fakt ten może stwarzać potrzebę zwiększenia dawki lub włączenia leczenia insuliną i (lub) substancjami hipoglikemizującymi. Należy zalecić pacjentom zgłaszanie przypadków wzmożonego pragnienia lub zwiększenia objętości i częstości oddawanego moczu.

Śródmiąższowe choroby płuc

Wśród pacjentów przyjmujących temsirolimus dożylnie raz w tygodniu zgłaszano przypadki niespecyficznego śródmiąższowego zapalenia płuc, prowadzące również do zgonu. U niektórych z tych pacjentów choroba miała przebieg bezobjawowy lub z minimalnymi objawami i została wykryta przy użyciu tomografii komputerowej lub prześwietlenia klatki piersiowej. Inni pacjenci zgłaszali się z objawami, takimi jak duszność, kaszel czy gorączka. W przypadku niektórych pacjentów wymagane było odstawienie temsirolimusu lub zastosowanie leczenia kortykosteroidami i (lub) antybiotykami, natomiast część pacjentów kontynuowała leczenie bez konieczności dodatkowych interwencji. Przed rozpoczęciem leczenia temsirolimusem zaleca się, aby pacjenci byli poddani ocenie radiograficznej tj. tomografia komputerowa płuc lub prześwietlenie klatki piersiowej.

Można rozważyć okresowe badania kontrolne. Zaleca się, aby pacjenci byli ściśle obserwowani w zakresie wystąpienia klinicznych objawów z układu oddechowego oraz należy poinformować pacjentów, żeby zgłaszali niezwłocznie wystąpienie lub nasilenie objawów z układu oddechowego. Jeżeli rozwiną się klinicznie znaczące objawy ze strony układu oddechowego, podawanie temsirolimusu można wstrzymać do czasu ustąpienia tych objawów oraz poprawy objawów radiologicznych związanych z zapaleniem płuc. W diagnostyce różnicowej należy rozważyć zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* (PCP). Można rozważyć zastosowanie leczenia empirycznego kortykosteroidami i (lub) antybiotykami. W przypadku pacjentów, u których konieczne jest przyjmowanie kortykosteroidów można rozważyć zastosowanie profilaktyki PCP.

Hiperlipidemia

Stosowanie temsirolimusu wiązało się ze zwiększeniem stężenia triglicerydów i cholesterolu w surowicy krwi. W badaniu klinicznym 1 fazy u pacjentów z RCC hiperlipidemię zgłoszono jako zdarzenie niepożądane u 27% pacjentów. W badaniu klinicznym 1 fazy u pacjentów z MCL hiperlipidemię zgłoszono jako zdarzenie niepożądane u 9,3% pacjentów. W takich przypadkach wymagane jest włączenie leczenia lub zwiększenie dawki substancji obniżających stężenie lipidów. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia temsirolimusem należy badać stężenie cholesterolu

i triglicerydów w surowicy krwi. Znana zależność między stosowaniem temsirolimusu, a hiperlipidemią może predysponować do zawału mięśnia sercowego.

Powikłania w gojeniu ran

Stosowanie temsirolimusu wiązało się z nieprawidłowym procesem gojenia ran, w związku z czym należy zachować ostrożność podczas stosowania temsirolimusu w okresie okołoperacyjnym.

Nowotwory złośliwe

Immunosupresja może prowadzić do wystąpienia chłoniaka i innych nowotworów złośliwych, w szczególności skóry. Jak zwykle w przypadku pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nowotworu skóry, należy ograniczyć narażenie na światło słoneczne i promieniowanie ultrafioletowe (UV) przez noszenie ubrań ochronnych i stosowanie kremów z filtrem z wysoką ochroną przeciwsłoneczną.

Równoczesne stosowanie temsirolimusu i sunitynibu

Równoczesne stosowanie temsirolimusu i sunitynibu powodowało toksyczność wymagającą ograniczenia dawki. Toksyczność wymagająca ograniczenia dawki (wysypka rumieniowa płamisto-grudkowa stopnia 3. i (lub) 4., dna i (lub) zapalenie tkanki łącznej wymagające hospitalizacji) została stwierdzona u 2 z 3 leczonych pacjentów z pierwszej kohorty w badaniu 1 fazy, po dawkach 15 mg temsirolimusu dożylnie na tydzień oraz 25 mg sunitynibu doustnie na dobę (w dniach 1-28, następnie dwutygodniowa przerwa) (patrz punkt 4.5).

Równoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) i (lub) antagonistów kanału wapniowego

Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego podawania temsirolimusu z inhibitorami ACE (np. ramiprylem) i (lub) blokerami kanału wapniowego (np. amlodypiną). Pacjenci, którzy otrzymują temsirolimus jednocześnie z inhibitorem ACE i (lub) blokerem kanału wapniowego są narażeni na większe ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (w tym reakcji opóźnionych, występujących dwa miesiące po rozpoczęciu leczenia) (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Substancje indukujące metabolizm CYP3A

Substancje, takie jak karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfampicyna oraz ziele dziurawca są silnymi induktorami cytochromu CYP3A4/5 i mogą zmniejszać sumaryczną ekspozycję na substancje czynne leku – temsirolimus i jego metabolit syrolimus. Dlatego też w przypadku pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym należy unikać ciągłego podawania ponad 5-7 dni z substancjami indukującymi cytochrom CYP3A4/5. W przypadku pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczki należy unikać jednoczesnego podawania substancji indukujących CYP3A4/5, ze względu na większą dawkę temsirolimusu (patrz punkt 4.5).

Substancje hamujące metabolizm CYP3A

Substancje, takie jak inhibitory proteazy (nelfinawir, rytonawir), substancje przeciwgrzybicze (np. itrakonazol, ketokonazol, worykonazol) i nefazodon są silnymi inhibitorami CYP3A4 i mogą zwiększać stężenie substancji czynnych leku we krwi – temsirolimusu i jego metabolitu syrolimusu. W związku z powyższym należy unikać równoczesnego stosowania z substancjami mogącymi silnie hamować cytochrom CYP3A4. Równoczesne leczenie substancjami o umiarkowanym hamowaniu cytochromu CYP3A4 (np. aprepitant, erytromycyna, flukonazol, werapamil, sok grejpfrutowy) powinno być przeprowadzone z zachowaniem należytej ostrożności wyłącznie u pacjentów otrzymujących dawkę 25 mg, a w przypadku pacjentów otrzymujących dawki wyższe niż 25 mg należy go unikać (patrz punkt 4.5). Należy rozważyć możliwość zastosowania alternatywnych metod leczenia z wykorzystaniem substancji bez potencjału hamowania cytochromu CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Szczepienia

Substancje immunosupresyjne mogą wpływać na odpowiedź na szczepienie. Szczepienie w trakcie leczenia temsirolimusem może być mniej skuteczne. W trakcie leczenia temsirolimusem należy unikać stosowania żywych szczepionek. Przykładowe żywe szczepionki to: szczepionki przeciwko odrze, śwince, różyczce, doustna szczepionka przeciw polio, szczepionka Bacillus Calmette-Guérin (BCG), szczepionka przeciw żółtej febrze, ospie wietrznej oraz durowi brzuszemu TY21a.

Informacje dotyczące substancji pomocniczej

Etanol

Po pierwszym rozcieńczeniu koncentratu w 1,8 ml dołączonego rozpuszczalnika mieszanina koncentratu i rozpuszczalnika zawiera 35% obj. etanolu (alkohol), tj. do 0,693 g na dawkę 25 mg temsirolimusu, co odpowiada 18 ml piwa lub 7 ml wina na dawkę.

Ilość etanolu w tym leku prawdopodobnie nie będzie miała wpływu na dorosłych.

Zawartość etanolu w tym produkcie leczniczym należy dokładnie rozważyć u następujących grup pacjentów, którzy mogą być bardziej narażeni na działania niepożądane związane z etanolem:

- kobiety w ciąży lub karmiące piersią (patrz punkt 4.6)
- pacjenci z chorobą alkoholową.

Zawartość etanolu należy uwzględnić podczas stosowania produktu leczniczego u kobiet w ciąży bądź też karmiących piersią i osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub padaczką. Ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym może zmieniać efekt działania innych produktów leczniczych.

Jednoczesne podawanie z lekami zawierającymi np. glikol propylenowy lub etanol może prowadzić do kumulacji etanolu i wywoływać działania niepożądane, szczególnie u małych dzieci o małej zdolności metabolicznej lub z niedojrzałością metaboliczną.

W związku z tym, że ten produkt leczniczy jest zwykle podawany powoli przez 30 do 60 minut, działanie alkoholu może być osłabione.

Ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.7).

Glikol propylenowy

Temsirolimus Accord zawiera glikol propylenowy (patrz punkt 2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby, którzy stosują dawkę glikolu propylenowego wynoszącą ≥ 50 mg/kg mc. na dobę, powinni pozostawać pod kontrolą lekarza, w tym należy u nich wykonywać pomiar luki osmolarnej i (lub) anionowej, z powodu różnych działań niepożądanych przypisywanych glikolowi propylenowemu, jak zaburzenia czynności nerek (ostra martwica kanalików nerkowych), ostra niewydolność nerek i zaburzenia czynności wątroby.

Długotrwałe stosowanie produktów zawierających glikol propylenowy, jak również jednoczesne podawanie z innymi substratami dehydrogenazy alkoholowej (np. etanolem) zwiększa ryzyko kumulacji glikolu propylenowego i toksyczności, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Dawki glikolu propylenowego ≥ 1 mg/kg mc. na dobę mogą powodować ciężkie działania niepożądane u noworodków, natomiast dawki ≥ 50 mg/kg mc. na dobę mogą powodować działania niepożądane u dzieci w wieku poniżej 5 lat i można je stosować wyłącznie po indywidualnym rozważeniu każdego przypadku.

Podanie dawki glikolu propylenowego ≥ 50 mg/kg mc. na dobę kobietom w ciąży lub karmiącym

piersią należy rozważyć w każdym przypadku indywidualnie (patrz punkt 4.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Jednoczesne stosowanie temsirolimusu i sunitynibu

Równoczesne stosowanie temsirolimusu i sunitynibu powodowało toksyczność wymagającą ograniczenia dawki. Toksyczność wymagająca ograniczenia dawki (wysypka rumieniowa plamisto-grudkowa stopnia 3. i (lub) 4., dna i (lub) zapalenie tkanki łącznej wymagające hospitalizacji) została stwierdzona u 2 z 3 leczonych pacjentów z pierwszej kohorty w badaniu 1 fazy, po dawkach 15 mg temsirolimusu dożylnie na tydzień oraz 25 mg sunitynibu doustnie na dobę (w dniach 1-28, następnie dwutygodniowa przerwa) (patrz punkt 4.4).

Równoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) i (lub) antagonistów kanału wapniowego

U pacjentów, którzy równocześnie otrzymywali temsirolimus lub inne inhibitory mTOR w skojarzeniu z inhibitorem ACE (np. ramiprylem) i (lub) blokerem kanału wapniowego (np. amlodypiną), częściej obserwowano obrzęk naczynioruchowy (w tym reakcje opóźnione, występujące dwa miesiące po rozpoczęciu leczenia) (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Substancje indukujące metabolizm CYP3A

Jednoczesne podanie temsirolimusu i ryfampicyny – silnego induktora cytochromu CYP3A4/5 nie miało istotnego wpływu na stężenie maksymalne (C_{max}) i pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) temsirolimusu po podaniu dożylnym, jednak zmniejszało C_{max} syrolimusu o 65%, a AUC o 56% w porównaniu z podawaniem samego temsirolimusu. W związku z powyższym, należy unikać równoczesnego stosowania substancji mogących indukować cytochrom CYP3A4/5 (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfampicyna, ziele dziurawca) (patrz punkt 4.4).

Substancje hamujące metabolizm CYP3A

Jednoczesne podanie temsirolimusu w dawce 5 mg i ketokonazolu – silnego inhibitora cytochromu CYP3A4 nie miało istotnego wpływu na C_{max} i AUC temsirolimusu, jednak AUC syrolimusu wzrosło 3,1-krotnie, zaś sumaryczne AUCsum (dla temsirolimusu + syrolimusu) wzrosło 2,3-krotnie w porównaniu z podawaniem samego temsirolimusu. Nie ustalono wpływu na stężenie syrolimusu w postaci niezwiązanej, jednak oczekuje się, że będzie on większy niż wpływ na stężenia we krwi pełnej z uwagi na nasycalny charakter wiązania z krwinkami czerwonymi. Wpływ ten może być wyraźniejszy w przypadku dawki 25 mg. Dlatego substancje będące silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. nelfinawir, rytonawir, itrakonazol, ketokonazol, worykonazol, nefazodon) zwiększają stężenie syrolimusu we krwi. Należy unikać równoczesnego stosowania temsirolimusu z tymi substancjami (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne leczenie z umiarkowanymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 (np. diltiazem, werapamil, klarytromycyna, erytromycyna, aprepitant, amiodaron) powinno być podejmowane jedynie z zachowaniem należytej ostrożności w przypadku pacjentów otrzymujących dawkę 25 mg, natomiast należy unikać go w przypadku pacjentów otrzymujących dawki większe niż 25 mg.

Interakcje z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez cytochrom CYP2D6 lub CYP3A4/5

U 23 zdrowych pacjentów stężenie dezypraminy, substratu CYP2D6, nie uległo zmianie po podaniu 25 mg temsirolimusu. U 36 pacjentów z MCL, w tym u 4 pacjentów o słabym metabolizmie, oceniono wpływ temsirolimusu podawanego w pojedynczych dawkach 175 mg i 75 mg na hamowanie cytochromu CYP2D6. Analiza populacyjna danych PK przeprowadzona na podstawie nielicznych próbek, nie wykazała istotnego klinicznie wpływu na AUC i C_{max} substratu cytochromu

CYP2D6 dezypraminy. Nie oczekuje się, że jednoczesne stosowanie temsirolimusu z substancjami metabolizowanymi przez cytochrom CYP2D6 będzie miało kliniczne znaczący wpływ.

Wpływ temsirolimusu w dawkach 175 mg i 75 mg na stężenie substancji metabolizowanych przez cytochrom CYP3A4/5 nie został zbadany. Jednakże, badania *in vitro* mikrosomów ludzkiej wątroby, a następnie modelowanie farmakokinetyczne uwarunkowane fizjologicznie wskazują, że stężenie we krwi osiągane po podaniu dawki 175 mg temsirolimusu może prowadzić do znaczącego zahamowania CYP3A4/5 (patrz punkt 5.2). Dlatego należy zachować ostrożność, stosując równocześnie temsirolimus w dawce 175 mg z produktami metabolizowanymi głównie przez CYP3A4/5 oraz produktami o wąskim przedziale terapeutycznym.

Interakcje z produktami leczniczymi będącymi substratami glikoproteiny-P

W badaniu *in vitro* temsirolimus hamował transport substratów glikoproteiny-P (P-gp) z IC₅₀ wartości 2 µM. Nie badano skutku zahamowania glikoproteiny-P *in vivo* w badaniu interakcji między produktami leczniczymi, jednak uzyskane ostatnio wstępne wyniki badania 1 fazy dotyczącego jednoczesnego podawania lenalidomidu (w dawce 25 mg) i temsirolimusu (w dawce 20 mg) wydają się potwierdzać wyniki uzyskane w badaniu *in vitro* i sugerować zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Dlatego, kiedy temsirolimus jest podawany z produktami leczniczymi będącymi substratami glikoproteiny-P (np. digoksyna, winkrystyna, kolchicina, dabigatran, lenalidomid i paklitaksel) należy prowadzić ścisłą obserwację w celu wykrycia działań niepożądanych związanych z podawaniem tych produktów leczniczych.

Substancje amfifilowe

Temsirolimus był powiązany z wystąpieniem fosfolipidozy u szczurów. Fosfolipidozy nie obserwowano u myszy i małp leczonych temsirolimusem, ani też u pacjentów leczonych temsirolimusem. Mimo, iż pacjenci przyjmujący temsirolimus nie są zagrożeni wystąpieniem fosfolipidozy, istnieje możliwość, że równoczesne podawanie temsirolimusu z innymi substancjami o właściwościach amfifilowych, np. amiodaron lub statyny, może spowodować wzrost ryzyka wystąpienia amfifilnej toksyczności płucnej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym i (lub) antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować, że nie jest wskazane zachodzenie w ciążę podczas przyjmowania temsirolimusu, gdyż nie jest znane ryzyko związane z możliwym narażeniem na działanie produktu we wczesnym okresie ciąży.

Mężczyźni z partnerkami w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas leczenia temsirolimusem (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania temsirolimusu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. W badaniach rozrodczości zwierząt temsirolimus powodował embrio-/fetotoksyczność przejawiającą się zwiększoną śmiertelnością i zmniejszoną masą ciała płodów (powiązane z opóźnionym procesem kostnienia szkieletu) u szczurów i królików. Obserwowano działanie teratogenne (przepuklina pierścienia pępkowego) u królików (patrz punkt 5.3).

Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Temsirolimusu nie wolno stosować w okresie ciąży, chyba że korzyść z zastosowania produktu u matki przewyższa ryzyko dla płodu. Zawartość etanolu w tym produkcie należy wziąć pod uwagę w przypadku kobiet w ciąży (patrz punkt 4.4).

Temsirolimus Accord zawiera glikol propylenowy (patrz punkt 4.4). Nie wykazano toksycznego

wpływu glikolu propylenowego na rozród i rozwój potomstwa u zwierząt i ludzi, jednak może on przenikać do płodu.

Podanie glikolu propylenowego w dawce ≥ 50 mg/kg mc. na dobę kobietom w ciąży należy rozważyć w każdym przypadku indywidualnie.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy temsirolimus przenika do mleka ludzkiego. Nie badano przenikania temsirolimus do mleka u zwierząt. Syrolimus – główny metabolit temsirolimusu – przenika jednak do mleka karmiących samic szczurów. W trakcie leczenia należy zaprzestać karmienia piersią, ze względu na możliwość wystąpienia u niemowląt karmionych piersią działań niepożądanych związanych z temsirolimusem.

Zawartość etanolu w tym produkcie należy wziąć pod uwagę w przypadku kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.4).

Temsirolimus Accord zawiera glikol propylenowy (patrz punkt 4.4). Nie wykazano toksycznego wpływu glikolu propylenowego na rozród i rozwój potomstwa u zwierząt i ludzi, chociaż może on przenikać do mleka matki i być wchłaniany doustnie przez dziecko karmione piersią. Podanie glikolu propylenowego w dawce ≥ 50 mg/kg mc./dobę kobietom karmiącym piersią należy rozważyć w każdym przypadku indywidualnie.

Płodność

U samców szczurów zgłaszano przypadki zmniejszonej płodności i częściowo odwracalnego zmniejszenia ilości plemników w spermie (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W oparciu o dostępne dane temsirolimus nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższe działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych temsirolimus to reakcje nadwrażliwości i (lub) reakcje w trakcie wlewu (w tym reakcje zagrażające życiu i rzadkie reakcje prowadzące do zgonu), hiperglikemia i (lub) nietolerancja glukozy, zakażenia, śródmiąższowe choroby płuc (zapalenie płuc), hiperlipidemia, krwotok wewnątrzczaszkowy, niewydolność nerek, perforacja jelit, powikłania w gojeniu ran, małopłytkowość, neutropenia (w tym gorączka neutropeniczna), zatorowość płucna.

Działania niepożądane (wszystkich stopni) występujące u co najmniej 20% pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym i chłoniakiem z komórek płaszczka w badaniach rejestracyjnych obejmowały: niedokrwistość, nudności, wysypkę (w tym wysypkę, wysypkę świądową, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę krostkową), zmniejszenie apetytu, obrzęk, astenię, zmęczenie, małopłytkowość, biegunkę, gorączkę, krwawienie z nosa, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej, wymioty, hiperglikemię, hipercholesterolemię, zaburzenia smaku, świąd, kaszel, zakażenie, zapalenie płuc, duszność.

Zaobserwowano przypadki zaćmy u niektórych pacjentów otrzymujących równocześnie temsirolimus i IFN- α .

W oparciu o wyniki badań 3 fazy, u pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia niektórych działań niepożądanych, w tym obrzęku twarzy, zapalenia płuc, wysięku opłucnowego, niepokoju, depresji, bezsenności, duszności, leukopenii,

limfopenii, bólu mięśni, bólu stawów, braku smaku, zawrotów głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia śluzówki i nieżyty nosa.

Ciężkie działania niepożądane, które obserwowano w badaniach klinicznych temsirolimusu u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, ale które nie wystąpiły w badaniach klinicznych temsirolimusu u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka obejmują anafilaksję, zaburzenia gojenia ran, niewydolność nerek ze skutkiem śmiertelnym i zatorowość płucną.

Ciężkie działania niepożądane, które obserwowano w badaniach klinicznych temsirolimusu u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, ale które nie wystąpiły w badaniach klinicznych temsirolimusu u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym obejmują małopłytkowość i neutropenię (w tym gorączkę neutropeniczną).

Dodatkowe informacje dotyczące ciężkich działań niepożądanych oraz sposobu postępowania w przypadku ich wystąpienia, patrz punkt 4.4.

Działania niepożądane po podaniu dawki temsirolimusu 175 mg na tydzień u pacjentów z MCL, np. zakażenia stopnia 3. lub 4. albo małopłytkowość występują częściej niż po podaniu dawki temsirolimusu 75 mg na tydzień lub standardowej chemioterapii.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z RCC i MCL w 3 fazie badania są wymienione poniżej (Tabela 1), według klasyfikacji układów i narządów, częstości i stopnia ciężkości (NCI-CTCAE). Częstość występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane w badaniach klinicznych RCC (badanie 3066K1-304) oraz MCL (badanie 3066K1-305)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane	Wszystkich stopni n (%)	Stopnia 3. i 4. n (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia bakteryjne i wirusowe (w tym zakażenie, zakażenie wirusowe, zapalenie tkanki łącznej, półpasiec, opryszczka ust, grypa, zakażenie <i>Herpes simplex</i> , półpasiec oczny, zakażenie wirusem Herpes, zakażenie bakteryjne, zapalenie oskrzeli*, ropień, zakażenie ran, zakażenia ran pooperacyjnych	91 (28,3)	18 (5,6)
		Zapalenie płuc ^a (w tym śródmiąższowe zapalenie płuc)	35 (10,9)	16 (5,0)
	Często	Posocznica* (w tym wstrząs septyczny)	5 (1,6)	5 (1,6)
		Kandydoza (w tym jamy ustnej i odbytu) oraz zakażenia grzybicze i (lub) grzybicze zakażenia skóry	16 (5,0)	0 (0,0)
		Zakażenie dróg moczowych (w tym torbiele)	29 (9,0)	6 (1,9)
		Zakażenia górnych dróg oddechowych	26 (8,1)	0 (0,0)
		Zapalenie gardła	6 (1,9)	0 (0,0)
		Zapalenie zatok	10 (3,1)	0 (0,0)
		Nieżyt nosa	7 (2,2)	0 (0,0)

		Zapalenie mieszków włosowych	4 (1,2)	0 (0,0)
	Niezbyt często	Zapalenie krtani	1 (0,3)	0 (0,0)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia	46 (14,3)	30 (9,3)
		Małopłytkowość**	97 (30,2)	56 (17,4)
		Niedokrwistość	132 (41,1)	48 (15)
	Często	Leukopenia**	29 (9,0)	10 (3,1)
		Limfopenia	25 (7,8)	16 (5,0)
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Reakcje nadwrażliwości i (lub) nadwrażliwość na lek	24 (7,5)	1 (0,3)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hiperglikemia	63 (19,6)	31 (9,7)
		Hipercholesterolemia	60 (18,7)	1 (0,3)
		Hipertriglicerydemia	56 (17,4)	8 (2,5)
		Zmniejszony apetyt	107 (33,3)	9 (2,8)
		Hipokaliemia	44 (13,7)	13 (4,0)
	Często	Cukrzyca	10 (3,1)	2 (0,6)
		Odwodnienie	17 (5,3)	8 (2,5)
		Hipokalcemia	21 (6,5)	5 (1,6)
		Hipofosfatemia	26 (8,1)	14 (4,4)
		Hiperlipidemia	4 (1,2)	0 (0,0)
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Bezsensność	45 (14,0)	1 (0,3)
	Często	Depresja	16 (5,0)	0 (0,0)
		Niepokój	28 (8,7)	0 (0,0)
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zaburzenia smaku	55 (17,1)	0 (0,0)
		Ból głowy	55 (17,1)	2 (0,6)
	Często	Zawroty głowy	30 (9,3)	1 (0,3)
		Parestezja	21 (6,5)	1 (0,3)
		Senność	8 (2,5)	1 (0,3)
		Brak smaku	6 (1,9)	0 (0,0)
	Niezbyt często	Krwotok wewnątrzczaszkowy	1 (0,3)	1 (0,3)
	Zaburzenia oka	Często	Zapalenie spojówki (w tym zapalenie spojówki, zaburzenia łzawienia)	16 (5,0)
Niezbyt często		Krwotok oczny***	3 (0,9)	0 (0,0)
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Wysiłek osierdziowy	3 (0,9)	1 (0,3)
Zaburzenia naczyniowe	Często	Żyłna choroba zatorowo-zakrzepowa (w tym zakrzepica żył głębokich, zakrzepica żył)	7 (2,2)	4 (1,2)
		Zakrzepowe zapalenie żył	4 (1,2)	0 (0,0)
		Nadciśnienie tętnicze	20 (6,2)	3 (0,9)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Duszność ^a	79 (24,6)	27 (8,4)
		Krwawienia z nosa**	69 (21,5)	1 (0,3)
		Kaszel	93 (29)	3 (0,9)
	Często	Śródmiąższowe zapalenie płuc ^{a,****}	16 (5,0)	6 (1,9)
		Wysiłek opłucnowy ^{a,b}	19 (5,9)	9 (2,8)
	Niezbyt często	Zator płucny ^a	2 (0,6)	1 (0,3)
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności	109 (34,0)	5 (1,6)
		Biegunka	109 (34,0)	16 (5,0)
		Zapalenie jamy ustnej	67 (20,9)	3 (0,9)
		Wymioty	57 (17,8)	4 (1,2)
		Zaparcie	56 (17,4)	0 (0,0)
		Ból brzucha	56 (17,4)	10 (3,1)
	Często	Krwotok z układu pokarmowego (w tym z odbytu, odbytnicy, hemoroidów, warg i jamy ustnej, krwawienie z dziąseł)	16 (5,0)	4 (1,2)

		Zapalenie żołądka**	7 (2,1)	2 (0,6)
		Dysfagia	13 (4,0)	0 (0,0)
		Wzdęcie brzucha	14 (4,4)	1 (0,3)
		Aftowe zapalenie jamy ustnej	15 (4,7)	1 (0,3)
		Ból w jamie ustnej	9 (2,8)	1 (0,3)
		Zapalenie dziąseł	6 (1,9)	0 (0,0)
	Niezbyt często	Perforacja jelit ^a i (lub) dwunastnicy	2 (0,6)	1 (0,3)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka (w tym wysypka, wysypka ze świądem, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka uogólniona, wysypka krostkowa, wysypka grudkowa)	138 (43,0)	16 (5,0)
		Świąd (w tym świąd uogólniony)	69 (21,5)	4 (1,2)
		Suchość skóry	32 (10,0)	1 (0,3)
	Często	Zapalenie skóry	6 (1,9)	0 (0,0)
		Złuszczająca się wysypka	5 (1,6)	0 (0,0)
		Trądzik	15 (4,7)	0 (0,0)
		Zaburzenia paznokci	26 (8,1)	0 (0,0)
		Siniaki***	5 (1,6)	0 (0,0)
		Wybroczyny***	4 (1,2)	0 (0,0)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów	50 (15,6)	2 (0,6)
		Ból pleców	53 (16,5)	8 (2,5)
	Często	Ból mięśni	19 (5,9)	0 (0,0)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Niewydolność nerek ^a	5 (1,6)	0 (0,0)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie	133 (41,4)	31 (9,7)
		Obrzęk (w tym obrzęk uogólniony, obrzęk twarzy, obrzęk obwodowy, obrzęk moszny, obrzęk narządów płciowych)	122 (38,0)	11 (3,4)
		Astenia ^a	67 (20,9)	16 (5,0)
		Zapalenie śluzówki	66 (20,6)	7 (2,2)
		Gorączka	91 (28,3)	5 (1,6)
		Ból	36 (11,2)	7 (2,2)
		Dreszcze	32 (10,0)	1 (0,3)
		Ból w klatce piersiowej	32 (10,0)	1 (0,3)
	Niezbyt często	Zaburzenia gojenia ran	2 (0,6)	0 (0,0)
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	35 (10,9)	4 (1,2)
	Często	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej	27 (8,4)	5 (1,6)
		Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	17 (5,3)	2 (0,6)

a: jeden przypadek zakończony zgonem

b: jeden zakończony zgonem przypadek wysięku opłucnowego wystąpił w ramieniu badania MCL, w którym zastosowano małą dawkę (175/25 mg)

* większość działań niepożądanych stopnia 3. lub wyżej wg NCI-CTC obserwowane w badaniach klinicznych temsirolimu u pacjentów z MCL

** większość działań niepożądanych wszystkich stopni wg NCI-CTC obserwowane w badaniach klinicznych temsirolimu u pacjentów z MCL

*** wszystkie działania niepożądane stopnia 1. lub 2. wg NCI-CTC obserwowane w badaniach klinicznych temsirolimu u pacjentów z MCL

**** śródmiąższowe zapalenie płuc zostało zdefiniowane jako grupa następujących chorób: śródmiąższowe zapalenie płuc (n = 6), zapalenie płuc^a (n = 7), zapalenie pęcherzyków płucnych

(n = 1), alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (n = 1), zwłóknienie płuc (n = 1) i kwasochłonne zapalenie płuc (n = 0)

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego temsirolimus do obrotu są wymienione poniżej (Tabela 2).

Tabela 2: Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego temsirolimus do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Rzadko	Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Reakcje typu obrzęk naczynioworuchowy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Częstość nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Częstość nieznana	Rabdomioliza

Opis wybranych działań niepożądanych

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego temsirolimus do obrotu

U niektórych pacjentów przyjmujących jednocześnie temsirolimus i inhibitory ACE obserwowano występowanie reakcji typu obrzęk naczynioworuchowy.

Zgłaszano przypadki PCP, niektóre ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

W badaniu 1/2 fazy, 71 pacjentom (59 pacjentom w wieku od 1 do 17 lat oraz 12 pacjentom w wieku od 18 do 21 lat) podawano temsirolimus w dawkach od 10 mg/m² pc. do 150 mg/m² pc. (patrz punkt 5.1).

Działania niepożądane zgłaszane przez największy odsetek pacjentów obejmowały zdarzenia hematologiczne (niedokrwistość, leukopenię, neutropenię i małopłytkowość), metaboliczne (hipercholesterolemię, hiperlipidemię, hiperglikemię, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy) oraz ze strony przewodu pokarmowego (zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej, nudności i wymioty).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje specyficzny sposób leczenia przedawkowania temsirolimusu. Podczas gdy temsirolimus był w bezpieczny sposób podawany pacjentom z rakiem nerki w powtarzających się dawkach dożylnych sięgających 220 mg/m² pc., to u jednego pacjenta z chłoniakiem z komórek płaszczka

dwukrotne podanie temsirolimusu w dawce 330 mg na tydzień spowodowało krwawienie z odbytnicy stopnia 3. oraz biegunkę stopnia 2.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EG01.

Mechanizm działania

Temsirolimus jest selektywnym inhibitorem kinazy mTOR (ang. mammalian target of rapamycin). Temsirolimus wiąże wewnątrzkomórkowe białko (FKBP-12), zaś powstały w ten sposób kompleks wiąże i hamuje aktywność kinazy mTOR, kontrolującej podział komórek. *In vitro*, przy wysokim stężeniu (10-20 μ M) i nieobecności FKBP-12 temsirolimus może wiązać i hamować mTOR. Zaobserwowano dwufazową odpowiedź na dawkę hamowania wzrostu komórek. Wysokie stężenie powoduje całkowite zahamowanie wzrostu komórek *in vitro*, podczas gdy hamowanie za pośrednictwem kompleksu FKBP-12/temsirolimus powoduje ograniczenie rozrostu komórek o ok. 50%. Hamowanie aktywności mTOR powoduje zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych w fazie G1 przy stężeniu nanomolarnym oraz zatrzymanie wzrostu przy stężeniu mikromolarnym, wynikające z selektywnego przerwania procesu translacji białek regulujących cykl komórkowy, takich jak cykliny typu D, c-myc i dekarboksylaza ornitynowa. Zahamowanie aktywności mTOR blokuje jej zdolność fosforylowania, a przez to kontrolowania aktywności czynników translacji białek (4E-BP1 i S6K, oba poniżej mTOR w kaskadzie P13 kinazy/AKT), które kontrolują podział komórek.

Oprócz regulowania cyklu komórkowego białek, kinaza mTOR może regulować translację czynników indukowanych hipoksją HIF-1 i HIF-2 alfa. Są to czynniki transkrypcyjne regulujące zdolność nowotworów do adaptacji do mikrośrodowisk hipoksyjnych oraz produkcji czynnika odpowiedzialnego za angiogenezę – naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF). Przeciwnowotworowe działanie temsirolimusu może w części wynikać również z jego zdolności obniżania poziomów HIF i VEGF w nowotworze lub jego mikrośrodowisku, co hamuje rozwój naczyń krwionośnych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak nerkowokomórkowy

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność temsirolimusu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego badano w dwóch następujących randomizowanych badaniach klinicznych:

Badanie kliniczne RCC 1

Badanie kliniczne RCC 1 było wieloośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby o 3 ramionach leczenia, randomizowanym badaniem 3 fazy z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z trzema lub więcej spośród sześciu wybranych z góry prognostycznych czynników ryzyka (upłynięcie mniej niż 1 roku od wstępnej diagnozy raka nerkowokomórkowego do randomizacji, wynik sprawności w skali Karnofsky'ego 60 lub 70, hemoglobina poniżej dolnej granicy normy, skorygowane stężenie wapnia powyżej 10 mg/dl, dehydrogenaza mleczanowa >1,5 raza górnej granicy normy, więcej niż 1 organ objęty przerzutami). Głównym punktem końcowym badania był całkowity czas przeżycia (OS). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas przeżycia wolny od progresji (PFS), odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), odsetek korzyści klinicznych, czas do niepowodzenia leczenia (TTF) oraz skorygowany pomiar czasu przeżycia uwzględniający jakość życia. Pacjenci zostali poddani stratyfikacji w oparciu o status uprzedniej nefrektomii w 3 regionach geograficznych i w losowy sposób przypisani (w stosunku 1:1:1) do grup otrzymujących interferon alfa (IFN- α) w monoterapii (n = 207), temsirolimus w monoterapii (25 mg tygodniowo; n = 209), lub skojarzenie IFN- α i temsirolimusu (n = 210).

W badaniu klinicznym RCC 1 stosowanie temsirolimusu 25 mg wiązało się z istotną statystycznie przewagą nad IFN- α w zakresie głównego punktu końcowego – całkowitego czasu przeżycia przy drugiej analizie okresowej (n = 446 zdarzeń, p = 0,0078). Ramię przyjmujące temsirolimus wykazywało 49-procentowy wzrost mediany czasu przeżycia w porównaniu z ramieniem przyjmującym IFN- α . Stosowanie temsirolimusu wiązało się również ze statystycznie istotną przewagą nad IFN- α pod względem drugorzędowych punktów końcowych – czasu przeżycia wolnego od progresji, czasu do niepowodzenia leczenia i odsetka korzyści klinicznych.

Jednoczesne stosowanie temsirolimusu w dawce 15 mg i IFN- α nie spowodowało istotnego wzrostu całkowitego czasu przeżycia w porównaniu z monoterapią IFN- α , zarówno we wcześniej zdefiniowanej analizie okresowej (mediana 8,4 miesiąca w porównaniu z 7,3 miesiąca, współczynnik ryzyka = 0,96, p = 0,6965), jak i analizie końcowej (mediana 8,4 miesiąca w porównaniu z 7,3 miesiąca, współczynnik ryzyka = 0,93, p = 0,4902). Leczenie skojarzeniem temsirolimusu i IFN- α prowadziło do statystycznie istotnego wzrostu częstości przypadków występowania niektórych zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i 4. (zmniejszenie masy ciała, niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość i zapalenie błon śluzowych) w porównaniu ze zdarzeniami obserwowanymi w ramionach stosujących monoterapię IFN- α lub temsirolimus.

Podsumowanie wyników badań skuteczności temsirolimusu w badaniu klinicznym RCC 1

Parametr	temsirolimus n = 209	IFN- α n = 207	Wartość p ^a	Współczynnik ryzyka (95% CI) ^b
Wcześniej zdefiniowana analiza okresowa				
Mediana całkowitego czasu przeżycia, miesiące (95% CI)	10,9 (8,6; 12,7)	7,3 (6,1; 8,8)	0,0078	0,73 (0,58; 0,92)
Analiza końcowa				
Mediana całkowitego czasu przeżycia, miesiące (95% CI)	10,9 (8,6; 12,7)	7,3 (6,1; 8,8)	0,0252	0,78 (0,63; 0,97)
Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w niezależnej ocenie, miesiące (95% CI)	5,6 (3,9; 7,2)	3,2 (2,2; 4,0)	0,0042	0,74 (0,60; 0,91)
Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w ocenie badacza, miesiące (95% CI)	3,8 (3,6; 5,2)	1,9 (1,9; 2,2)	0,0028	0,74 (0,60; 0,90)
Całkowity odsetek odpowiedzi w niezależnej ocenie % (95% CI)	9,1 (5,2; 13,0)	5,3 (2,3; 8,4)	0,1361 ^c	NA

CI = przedział ufności; NA = nie dotyczy.

^a W oparciu o test log-rang stratyfikowany na podstawie wcześniejszych nefrektomii i regionu.

^b W oparciu o proporcjonalny model ryzyka Coxa, stratyfikowany na podstawie wcześniejszych nefrektomii i regionu.

^c W oparciu o test Cochran-Mantel-Hansela stratyfikowany na podstawie wcześniejszych nefrektomii i regionu.

W badaniu klinicznym RCC 1, 31% pacjentów leczonych temsirolimusem miało 65 lub więcej lat. Wśród pacjentów w wieku poniżej 65 lat mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 12 miesięcy (95% CI 9,9, 14,2) przy współczynniku ryzyka 0,67 (95% CI 0,52, 0,87) w porównaniu z grupą leczoną IFN- α . Wśród pacjentów w wieku 65 i więcej lat mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 8,6 miesięcy (95% CI 6,4, 11,5) przy współczynniku ryzyka 1,15 (95% CI 0,78, 1,68) w porównaniu z grupą leczoną IFN- α .

Badanie kliniczne RCC 2

Badanie kliniczne RCC 2 było wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem ambulatoryjnym, oceniającym skuteczność, bezpieczeństwo i farmakokinetykę trzech poziomów dawek temsirolimusu podawanego uprzednio leczonym pacjentom z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Zasadniczym punktem końcowym w ocenie skuteczności był odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR); ocenie poddano również całkowity czas przeżycia (OS). Stu jedenastu (111) pacjentów przypisano losowo w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących dożylnie temsirolimus w dawce 25 mg, 75 mg lub 250 mg raz w tygodniu. W ramieniu przyjmującym dawkę 25 mg (n = 36) wszyscy pacjenci mieli przerzuty; 4 (11%) nie było poddanych wcześniejszej chemio- lub radioterapii; 17 (47%) było uprzednio leczonych z zastosowaniem jednej metody, a 15 (42%) było uprzednio leczonych w związku z rakiem nerkowokomórkowym dwiema lub większą liczbą metod. Dwudziestu siedmiu (27) pacjentów (75%) było po nefrektomii. Dwudziestu czterech (24) pacjentów (67%) charakteryzowało się wynikiem sprawnościowym (PS) w skali Eastern Cooperative Oncology Group - ECOG = 1, a 12 pacjentów (33%) wynikiem = 0.

W grupie pacjentów leczonych dawką 25 mg temsirolimusu raz w tygodniu całkowity czas przeżycia wyniósł 13,8 miesiąca (95% CI: 9,0, 18,7); odsetek odpowiedzi obiektywnych wyniósł 5,6% (95% CI: 0,7, 18,7%).

Dzieci i młodzież

W badaniu 1/2 fazy oceniającym bezpieczeństwo oraz metodą eksploracyjną skuteczność, 71 pacjentom (59 pacjentom w wieku od 1 do 17 lat oraz 12 pacjentom w wieku od 18 do 21 lat) podawano temsirolimus w 60-minutowym wlewie dożylnym, raz w tygodniu, w cyklach trwających trzy tygodnie. W części 1 badania, 14 pacjentów w wieku od 1 do 17 lat z nawrotowymi/opornymi na leczenie zaawansowanymi nowotworami litymi otrzymywało temsirolimus w dawkach od 10 mg/m² pc. do 150 mg/m² pc. W części 2. badania, 45 pacjentów w wieku od 1 do 17 lat z nawrotowym mięsakiem prążkowanokomórkowym, nerwiakiem zarodkowym (neuroblastoma) lub glejakiem o wysokim stopniu złośliwości otrzymywało temsirolimus w tygodniowej dawce 75 mg/m² pc. Zdarzenia niepożądane były zasadniczo podobne do tych obserwowanych u osób dorosłych (patrz punkt 4.8).

Stwierdzono, że temsirolimus był nieskuteczny u dzieci z nerwiakiem zarodkowym (neuroblastoma), mięsakiem prążkowanokomórkowym i glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (n = 52).

U pacjentów z nerwiakiem zarodkowym (neuroblastoma) wskaźnik obiektywnych odpowiedzi wynosił 5,3% (95% CI: 0,1%, 26,0%). Po 12 tygodniach leczenia nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie u pacjentów z mięsakiem prążkowanokomórkowym ani glejakiem o wysokim stopniu złośliwości. Żadna z tych 3 kohort nie spełniła kryterium przejścia do drugiego etapu badań według 2-etapowego projektu Simona.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu pojedynczej dożylnej dawki 25 mg temsirolimusu pacjentom z nowotworem średnie C_{max} we krwi pełnej wynosiło 585 ng/ml (współczynnik wariancji, [CV] = 14%), zaś średnie AUC we krwi wynosiło 1627 ng•h/ml (CV = 26%). W przypadku pacjentów otrzymujących dawkę 175 mg tygodniowo przez 3 tygodnie, a następnie 75 mg tygodniowo, szacowana wartość C_{max} we krwi pełnej na zakończenie infuzji wyniosła 2457 ng/ml podczas tygodnia 1., a następnie 2574 ng/ml w tygodniu 3.

Dystrybucja

Temsirolimus charakteryzował się wielowykładniczym spadkiem stężenia we krwi pełnej, zaś dystrybucja związana jest z preferencyjnym wiązaniem białka FKBP-12 w komórkach krwi. Średnia stała dysocjacji wiązania (K_d) ± odchylenie standardowe (SD) wyniosła 5,1 ± 3,0 ng/ml i opisuje

stężenie, w którym zajęte było 50% miejsc wiążących w komórkach krwi. Dystrybucja temsirolimusu jest zależna od dawki ze średnim maksymalnym specyficznym wiązaniem w komórkach krwi na poziomie 1,4 mg (10. i 90. percentyl odpowiednio 0,47 i 2,5 mg). Po podaniu pojedynczej dawki dożylniej 25 mg temsirolimusu średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym we krwi pełnej pacjentów z nowotworem wynosiła 172 litry.

Metabolizm

Głównym metabolitem po podaniu dożylnym u ludzi jest syrolimus, mający równie silne działanie co temsirolimus. W badaniach metabolizmu temsirolimusu *in vitro* obserwowano powstawanie syrolimusu, seco-temsirolimusu i seco-syrolimusu; dodatkowymi drogami metabolizmu były hydroksylowanie, redukcja i demetylowanie. Po podaniu pojedynczej dożylniej dawki 25 mg pacjentom z nowotworem, AUC syrolimusu było 2,7 razy większe od AUC temsirolimusu, głównie z powodu dłuższego okresu półtrwania syrolimusu.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki dożylniej 25 mg temsirolimusu, średni klirens temsirolimusu ($\pm$ SD) we krwi pełnej wynosił $11,4 \pm 2,4$ l/h. Średnie okresy półtrwania dla temsirolimusu i syrolimusu wynosiły odpowiednio 17,7 godziny i 73,3 godziny. Po podaniu temsirolimusu [14 C], wydalanie obserwowano głównie z kałem (78%), zaś wydalanie nerkowe substancji czynnej i metabolitów stanowiło 4,6% podanej dawki. W próbkach kału nie wykryto koniugatów siarczanów i glukuronianów co sugeruje, że sulfuryzacja i glukuronidacja nie są głównymi szlakami metabolicznymi uczestniczącymi w wydalaniu temsirolimusu. Dlatego nie należy oczekiwać wpływu inhibitorów tych szlaków metabolicznych na wydalanie temsirolimusu.

W modelu porównawczym oceniającym wielkość klirensu po podaniu temsirolimusu w dawce 175 mg przez 3 tygodnie, a następnie dawki 75 mg przez 3 tygodnie wykazano, że minimalne stężenia (ang. *trough concentrations*) metabolitów temsirolimusu i syrolimusu wynoszą odpowiednio 1,2 ng/ml i 10,7 ng/ml dla pacjentów z MCL i dla pacjentów zdrowych.

Wykazano, że temsirolimus i syrolimus *in vitro* są substratami P-gp.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Hamowanie izoform CYP

W badaniach *in vitro* na mikrosomach wątroby ludzkiej, temsirolimus hamował aktywność katalityczną CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C9 i CYP2C8, odpowiednio, o wartości K_i : 3,1, 1,5, 14 i 27 μ M.

Wartości IC_{50} hamowania CYP2B6 i CYP2E1 przez temsirolimus wynosiły odpowiednio 48 i 100 μ M. W oparciu o wartości średniego stężenia C_{max} temsirolimusu 2,6 μ M we krwi pełnej u pacjentów z MCL otrzymujących dawkę 175 mg, możliwe jest wystąpienie interakcji z podawanymi równocześnie produktami leczniczymi będącymi substratami CYP3A4/5 u pacjentów leczonych temsirolimusem w dawce 175 mg (patrz punkt 4.5). Modelowanie farmakokinetyczne uwarunkowane fizjologicznie wskazuje, że po 4 tygodniach leczenia temsirolimusem, AUC midazolamu może wzrosnąć 3 lub 4 krotnie, a C_{max} około 1,5 krotnie, jeżeli midazolam jest przyjmowany w ciągu kilku godzin po rozpoczęciu infuzji temsirolimusu. Jednakże jest mało prawdopodobne, aby po podaniu dożylnym temsirolimusu osiągnięte stężenia we krwi pełnej powodowały hamowanie klirensu metabolicznego podawanych równocześnie produktów leczniczych będących substratami CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 lub CYP2E1.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas stosowania temsirolimusu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Metabolizm temsirolimusu zachodzi głównie w wątrobie.

Farmakokinetykę temsirolimusu i syrolimusu badano w otwartym badaniu klinicznym z eskalacją dawek, w którym wzięło udział 110 pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym i prawidłową lub zaburzoną czynnością wątroby. U 7 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (ODWG, grupa D), otrzymujących 10 mg temsirolimusu, średnia wartość AUC dla temsirolimusu była około 1,7 razy wyższa niż u 7 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (ODWG, grupa B). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się redukcję dawki do 10 mg temsirolimusu, w celu uzyskania takiego stopnia narażenia na działanie temsirolimusu i syrolimusu (średnia wartość AUC_{sum} około 6510 ng·h/ml; n=7), jak w przypadku dawki 25 mg (średnia wartość AUC_{sum} około 6580 ng·h/ml; n=6) u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

AUC_{sum} temsirolimusu i syrolimusu na dzień 8 u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby otrzymujących 25 mg temsirolimusu był podobny do obserwowanego u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby otrzymujących 75 mg temsirolimusu (średnia wartość AUC_{sum} : około 9770 ng·h/ml; n=13 w przypadku łagodnych zaburzeń wątroby; około 12380 ng·h/ml; n=6 w przypadku umiarkowanych zaburzeń wątroby; około 10580 ng·h/ml; n=4 w przypadku prawidłowej czynności wątroby).

Płeć, masa ciała, rasa, wiek

Farmakokinetyka temsirolimusu i syrolimusu nie ulega istotnym zmianom w zależności od płci. Nie zaobserwowano widocznych różnic w narażeniu na działanie produktu przy porównaniu danych dla rasy białej z danymi dla rasy żółtej lub czarnej.

W odniesieniu do analizy danych farmakokinetycznych w populacji, zwiększenie masy ciała (pomiędzy 38,6 a 158,9 kg) było związane z dwukrotnym zwiększeniem minimalnego stężenia syrolimusu we krwi pełnej.

Dane farmakokinetyczne dla temsirolimusu i syrolimusu są dostępne dla pacjentów w wieku do 79 lat. Wiek nie wydaje się w istotny sposób zmieniać farmakokinetyki temsirolimusu i syrolimusu.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży klirens temsirolimusu był niższy, a ekspozycja (AUC) była wyższa niż u dorosłych. Natomiast ekspozycja na syrolimus u dzieci i młodzieży była proporcjonalnie zmniejszona tak, że ekspozycja netto, mierzona za pomocą sumy AUC temsirolimusu i syrolimusu (AUC_{sum}) była porównywalna z AUC_{sum} u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które stwierdzono u zwierząt przy narażeniu podobnym lub nawet niższym niż narażenia w badaniach klinicznych, i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej były następujące: wakuolizacja komórek wysp trzustkowych Langerhansa (szczur), degeneracja kanalików w jądrach (mysz, szczur oraz małpa), atrofia komórek limfoidalnych (mysz, szczur oraz małpa), mieszanokomórkowe zapalenia okrężnicy i (lub) kątnicy (małpa) oraz fosfolipidoza płucna (szczur).

U małp obserwowano biegunkę z mieszanokomórkowym zapaleniem okrężnicy i (lub) kątnicy, która związana była z odpowiedzią zapalną i mogła wynikać z zaburzeń normalnej flory jelitowej.

U myszy, szczurów i małp obserwowano ogólne odpowiedzi zapalne, których oznaką były podwyższone poziomy fibrynogenu i neutrofilów i (lub) zmiany w białkach surowicy, chociaż w niektórych przypadkach omawiane kliniczne zmiany patologiczne przypisywano stanom zapalnym skóry lub jelit, zgodnie z wyjaśnieniem powyżej. W przypadku niektórych zwierząt brak było specyficznych obserwacji klinicznych lub zmian histologicznych sugerujących stan zapalny.

Temsirolimus nie był genotoksyczny w zestawie testów *in vitro* (test mutacji powrotnych u bakterii *Salmonella typhimurium* i *Escherichia coli*, test prostych mutacji w mysich komórkach chłoniakowych, oraz aberracje chromosomowe w komórkach CHO) i testach *in vivo* (test mikrojąderkowy u myszy).

Nie prowadzono badań rakotwórczości temsirolimusu, jednakże syrolimus – główny metabolit temsirolimusu u ludzi – był rakotwórczy u myszy i szczurów. W przeprowadzonych badaniach rakotwórczości zgłaszano wystąpienie następujących zdarzeń u myszy i (lub) szczurów: białaczka granulocytowa, chłoniak, gruczolak i rak wątrobowokomórkowy oraz gruczolak jądra.

U myszy, szczurów i małp obserwowano zmniejszenie masy jąder i (lub) zmiany histologiczne (np. atrofia kanalików i zmiany olbrzymiokomórkowe kanalików). U szczurów zmianom tym towarzyszyło zmniejszenie masy pomocniczych narządów płciowych (najądrzy, stercza, pęcherzyków nasiennych). Badania na zwierzętach dotyczące toksyczności reprodukcyjnej wykazały obniżenie płodności i częściowo odwracalne zmiany w liczbie plemników u samców szczurów. Ekspozycja u zwierząt była niższa niż u ludzi przyjmujących klinicznie odpowiednie dawki temsirolimusu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Koncentrat

Etanol bezwodny

Glikol propylenowy

Kwas cytrynowy (E 330)

Butylohydroksyanizol

Butylohydroksytoluen (E321)

Rozpuszczalnik

Polisorbat 80 (E 433)

Makrogol 400

Etanol bezwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Produktu Temsirolimus Accord nie wolno dodawać bezpośrednio do wodnych roztworów do infuzji. Bezpośrednie dodanie produktu Temsirolimus Accord do roztworu wodnego spowoduje wytrącenie produktu leczniczego.

Temsirolimus Accord należy zawsze przed dodaniem do roztworów do infuzji rozcieńczyć przy użyciu 1,8 ml dostarczonego rozpuszczalnika. Mieszaninę koncentratu i rozpuszczalnika można podawać jedynie w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań.

Rozcieńczony roztwór produktu Temsirolimus Accord zawiera polisorbat 80, który posiada stwierdzone właściwości zwiększające stopień ekstrakcji ftalanu di-(2-etyloheksyloвого) (DEHP) z polichlorku winylu (PVC). Należy mieć na uwadze tę niezgodność podczas przygotowywania i podawania produktu Temsirolimus Accord. Ważne jest ściśle stosowanie się do zaleceń przedstawionych w punktach 4.2 i 6.6.

Do podawania produktów zawierających polisorbat 80 nie wolno stosować worków i wyrobów medycznych wykonanych z PVC, ponieważ polisorbat 80 wymywa DEHP z PVC.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata.

Po pierwszym rozcieńczeniu produktu Temsirolimus Accord w 1,8 ml dołączonego rozpuszczalnika
Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze poniżej 25°C i z ochroną przed światłem.

Po dalszym rozcieńczeniu mieszaniny koncentratu i rozpuszczalnika 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną w trakcie użytkowania przez 6 godzin w temperaturze poniżej 25°C i z ochroną przed światłem.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Koncentrat

Fiolka z bezbarwnego szkła (typu I) z korkiem z gumy butylowej z aluminiowym uszczelnieniem i czerwonym wieczkiem typu flip-top, zawierająca 1,2 ml koncentratu.

Rozpuszczalnik

Fiolka z bezbarwnego szkła (typu I) z korkiem z gumy butylowej z aluminiowym uszczelnieniem i ciemnoniebieskim wieczkiem typu flip-top, zawierająca 2,2 ml rozpuszczalnika.

Wielkość opakowania: 1 fiolka koncentratu i 1 fiolka rozpuszczalnika.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Podczas przygotowywania produktu do stosowania oraz podawania przygotowanych mieszanin należy chronić produkt Temsirolimus Accord przed nadmiernym światłem pokojowym i słonecznym.

Po rozcieńczeniu produkt Temsirolimus Accord zawiera polisorb 80 i dlatego do jego podawania należy stosować wyroby wykonane z odpowiednich materiałów (patrz punkty 6.1 i 6.2).

Worki i (lub) pojemniki mogące mieć kontakt z produktem Temsirolimus Accord muszą być wykonane ze szkła lub poliolefiny (np. polietylenu).

Koncentrat Temsirolimus Accord oraz rozpuszczalnik należy przed podaniem ocenić wzrokowo, czy nie zawiera ewentualnych cząstek stałych i odbarwień.

Nie stosować w przypadku obecności cząstek stałych lub odbarwień. Należy użyć nową fiolkę.

Rozcieńczanie

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczyć w dołączonym rozpuszczalniku przed podaniem w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Uwaga: Zawartość każdej fiolki produktu Temsirolimus Accord musi być rozcieńczona zgodnie z poniższymi zaleceniami. Wymagana ilość mieszaniny koncentratu i rozpuszczalnika z każdej fiolki musi zostać połączona w jednej strzykawce w celu szybkiego wstrzyknięcia do 250 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (patrz punkt 4.2).

Mieszaninę koncentratu i rozpuszczalnika należy ocenić wzrokowo, czy nie zawiera ewentualnych cząstek stałych i odbarwień.

Nie stosować w przypadku obecności cząstek stałych lub odbarwień.

Przygotowanie roztworu należy przeprowadzić w warunkach aseptycznych zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z produktami cytotoksycznymi/cytostatycznymi, wg poniższego dwuetapowego procesu:

ETAP 1: ROZCIEŃCZANIE KONCENTRATU DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO INFUZJI W DOŁĄCZONYM ROZPUSZCZALNIKU

- Pobrać 1,8 ml dołączonego rozpuszczalnika.
- Wstrzyknąć 1,8 ml rozpuszczalnika do fiolki z lekiem Temsirolimus Accord 30 mg koncentrat. Dobrze wymieszać rozpuszczalnik i koncentrat poprzez obracanie fiolki do góry dnem. Należy pozwolić na upływanie czasu koniecznego do zaniku pęcherzyków powietrza. Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko mętny, bezbarwny, jasnożółty lub żółty, zasadniczo wolny od widocznych cząstek stałych.

Jedna fiolka koncentratu Temsirolimus Accord zawiera 30 mg temsirolimusu: po zmieszaniu 1,2 ml koncentratu z 1,8 ml dołączonego rozpuszczalnika otrzymuje się całkowitą objętość 3,0 ml o stężeniu temsirolimusu 10 mg/ml. Mieszanina koncentratu i rozpuszczalnika zachowuje trwałość przez okres do 24 godzin w temperaturze poniżej 25°C.

ETAP 2: PODAWANIE MIESZANINY KONCENTRATU DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO INFUZJI I ROZPUSZCZALNIKA W ROZTWORZE CHLORKU SODU DO WSTRZYKIWAŃ O STĘŻENIU 9 mg/ml (0,9%)

- Pobrać wymaganą ilość mieszaniny koncentratu i rozpuszczalnika (zawierającą temsirolimus o stężeniu 10 mg/ml) z fiolki: np. 2,5 ml w celu uzyskania dawki temsirolimusu 25 mg.
- Szybko wstrzyknąć pobraną ilość do 250 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań w celu zapewnienia dobrego wymieszania.

Przygotowaną mieszaninę należy wymieszać poprzez odwracanie worka lub butelki, unikając nadmiernego wstrząsania, które mogłoby spowodować spienienie mieszaniny.

Rozcieńczony roztwór końcowy znajdujący się w worku lub butelce należy przed podaniem ocenić wzrokowo, czy nie zawiera ewentualnych cząstek stałych i odbarwień. Przygotowaną mieszaninę produktu Temsirolimus Accord w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań należy chronić przed nadmiernym światłem pokojowym i słonecznym.

Podawanie

- Podawanie ostatecznie rozcieńczonego roztworu należy ukończyć w ciągu sześciu godzin od momentu, w którym produkt Temsirolimus Accord dodano po raz pierwszy do 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań.

- Temsirolimus Accord podaje się we wlewie trwającym od 30 do 60 minut raz w tygodniu. Preferowanym sposobem podawania jest zastosowanie pompy infuzyjnej w celu dokładnego dostarczenia produktu leczniczego.
- W celu uniknięcia nadmiernej utraty produktu leczniczego i zmniejszenia stopnia ekstrakcji DEHP należy stosować odpowiednie materiały do podawania produktu. Materiały do podawania produktu powinny składać się z przewodów niezawierających DEHP ani PVC, wyposażonych w odpowiedni filtr. Aby uniknąć możliwości podania we wlewie cząstek większych niż 5 mikronów, do podawania produktu zaleca się stosowanie w linii filtra z polieterosulfonu, o wielkości porów nie większej niż 5 mikronów. Jeżeli dostępny zestaw do podawania wlewu nie zawiera filtra w linii, filtr powinien być dodany na końcu zestawu (np. filtr końcowy) zanim domieszka dostanie się do żyły pacjenta. Można używać różnych filtrów końcowych o wielkości porów od 0,2 do 5 mikronów. Nie zaleca się równoczesnego stosowania filtra w linii i filtra końcowego (patrz punkty 6.1 i 6.2).
- Rozcieńczony roztwór produktu Temsirolimus Accord zawiera polisorbat 80 i dlatego do jego podawania należy stosować wyroby wykonane z odpowiednich materiałów (patrz punkty 6.1 i 6.2). Ważne jest ścisłe stosowanie się do zaleceń przedstawionych w punkcie 4.2.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO