

1. IME ZDRAVILA

Temsirolimus Accord 30 mg koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 30 mg temsirolimusa.

Po prvem redčenju koncentrata z 1,8 ml vehikla je koncentracija temsirolimusa 10 mg/ml (glejte poglavje 4.2).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Etanol

- Ena viala koncentrata vsebuje 474 mg brezvodnega etanola, kar ustreza 395 mg/ml (39,5 % w/v).
- 1,8 ml priloženega vehikla vsebuje 358,2 mg brezvodnega etanola, kar ustreza 199,0 mg/ml (19,90 % w/v).

Propilenglikol

- Ena viala koncentrata vsebuje 603,6 mg propilenglikola, kar ustreza 503,0 mg/ml (50,30 % w/v).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat)

Koncentrat je bistra, brezbarvna do svetlo rumena raztopina brez vidnih delcev.

Vehikel je bistra do rahlo motna, svetlo rumena do rumena raztopina brez vidnih delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Karcinom ledvičnih celic

Zdravilo Temsirolimus Accord je indicirano kot zdravilo prvega izbora za zdravljenje odraslih bolnikov z napredujočim karcinomom ledvičnih celic (RCC - *Renal Cell Carcinoma*), ki imajo vsaj tri od šestih prognostičnih dejavnikov tveganja.

Limfom plaščnih celic

Zdravilo Temsirolimus Accord je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z recidivnim in/ali proti zdravljenju odpornim limfomom plaščnih celic (MCL - *Mantle Cell Lymphoma*) (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

To zdravilo se mora uporabljati pod nadzorom zdravnika, izkušenega v uporabi antineoplastičnih

zdravil.

Odmerjanje

Približno 30 minut pred začetkom vsakega odmerka temsirolimusa morajo bolniki intravensko prejeti od 25 mg do 50 mg difenhidramina (ali podobnega antihistaminika) (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje z zdravilom Temsirolimus Accord je treba nadaljevati, dokler pri bolniku ne preneha klinična korist ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost.

Karcinom ledvičnih celic

Priporočeni odmerek temsirolimusa za napredovali RCC je 25 mg v obliki intravenske infuzije v času 30-60 minut enkrat na teden.

Zdravljenje domnevnih neželenih učinkov lahko zahteva začasno prekinitev in/ali zmanjšanje odmerka temsirolimusa. Če neželenih učinkov ne moremo obvladati z zakasnitvijo odmerkov, lahko odmerek temsirolimusa zmanjšamo v korakih po 5 mg/teden.

Limfom plaščnih celic

Priporočeni odmerek temsirolimusa za MCL je 175 mg, infundiran v času 30-60 minut enkrat na teden 3 tedne, sledijo tedenski odmerki po 75 mg, infundirani v času 30-60 minut. Začetni odmerek 175 mg je bil povezan s pomembno pogostostjo pojavljanja neželenih učinkov in je zahteval zmanjšanje/zakasnitev odmerka pri večini bolnikov. Prispevek začetnih 175 mg odmerkov k učinkovitosti zdravljenja je trenutno neznan.

Zdravljenje domnevnih neželenih učinkov lahko zahteva začasno prekinitev in/ali zmanjšanje odmerka temsirolimusa v skladu s smernicami v naslednjih preglednicah. Če neželenih učinkov ne moremo obvladati z zakasnitvijo odmerkov in/ali optimalnim zdravljenjem, je treba odmerek temsirolimusa zmanjšati v skladu s spodnjo preglednico.

Ravni zmanjšanja odmerka

Raven zmanjšanja odmerka	Začetni odmerek 175 mg	Nadaljevalni odmerek^a 75 mg
-1	75 mg	50 mg
-2	50 mg	25 mg

^a V kliničnem preskušanju MCL sta bili dovoljeni do dve ravni zmanjšanja odmerka na bolnika.

Spremembe odmerka temsirolimusa glede na tedensko ANC in trombocite

ANC	Trombociti	Odmerek temsirolimusa
≥ 1,0 x 10 ⁹ /l	≥ 50 x 10 ⁹ /l	100 % načrtovanega odmerka
< 1,0 x 10 ⁹ /l	< 50 x 10 ⁹ /l	zakasnitev odmerka ^a

^a Po izboljšanju ANC na ≥ 1,0 x 10⁹/l (1.000 celic/mm³) in trombocitov na ≥ 50 x 10⁹/l (50.000 celic/mm³) je treba odmerke spremeniti na naslednjo nižjo raven zmanjšanih odmerkov v skladu z zgornjo preglednico. Če bolniku ne moremo vzdrževati ANC > 1,0 x 10⁹/l in trombocitov > 50 x 10⁹/l na novi ravni zmanjšanja odmerka, je treba dati naslednji zmanjšani odmerek, potem ko se ANC in koncentracija trombocitov popravita.

Okrajšava: ANC (ANC - *Absolute Neutrophil Count*) - absolutno število nevtrofilcev

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Pri starejših bolnikih posebno prilagajanje odmerka ni potrebno.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni priporočljivo. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je treba temsirolimus uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je treba temsirolimus uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z napredujočim RCC in blago do zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerka ni priporočljivo. Pri bolnikih z RCC in hudo okvaro jeter je priporočeni odmerek za bolnike, ki imajo izhodiščno koncentracijo trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$, 10 mg intravensko enkrat na teden, infundiran v času 30-60 minut (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih z MCL in blago okvaro jeter prilagajanje odmerka ni priporočljivo.

Pri bolnikih z MCL in zmerno ali hudo okvaro jeter se temsirolimusa ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Temsirolimus ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji za indikaciji RCC in MCL.

Zaradi pomislekov glede učinkovitosti, ki temeljijo na razpoložljivih podatkih, se temsirolimusa ne sme uporabljati pri pediatrični populaciji za zdravljenje nevroblastoma, rabdomiosarkoma ali glioma visoke stopnje (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Zdravilo Temsirolimus Accord je samo za intravensko uporabo. Razredčeno raztopino je treba dajati v obliki intravenske infuzije.

Vialo koncentrata je treba najprej razredčiti z 1,8 ml priloženega vehikla, da dobimo koncentracijo temsirolimusa 10 mg/ml. Odvzeti je treba potrebno količino mešanice temsirolimusa in vehikla (10 mg/ml) ter jo nato hitro injicirati v raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Za navodila glede redčenja in priprave zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na temsirolimus, njegove presnovke (med drugim sirolimus), polisorbitat 80 ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba temsirolimusa pri bolnikih z MCL z zmerno ali hudo okvaro jeter.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pogostnost in resnost neželenih učinkov sta odvisni od odmerka. Bolnike, ki prejmejo začetni odmerek 175 mg na teden za zdravljenje MCL, je treba skrbno spremljati, da se lahko odločimo glede zmanjšanja/zakasnitve odmerka.

Pediatrična populacija

Uporaba temsirolimusa pri pediatričnih bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.1).

Starostniki

Rezultati študije 3. faze RCC so pokazali, da so pri starejših bolnikih (≥ 65 let starosti) verjetnejši nekateri neželeni učinki, med drugim edemi, diareja in pljučnica. Glede na rezultate študije 3. faze

MCL so pri starejših bolnikih (≥ 65 let starosti) verjetnejši nekateri neželeni učinki, med drugim plevralni izliv, anksioznost, depresija, nespečnost, dispneja, levkopenija, limfopenija, mialgija, artralgiya, izguba okušanja, omotica, okužba zgornjih dihal, vnetje sluznic in rinitis.

Okvara ledvic/odpoved ledvic

Izločanje temsirolimusa preko ledvic je zanemarljivo; študij pri bolnikih z različnimi ledvičnimi okvarami niso izvedli (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Pri bolnikih na hemodializi temsirolimusa niso proučevali.

O odpovedi ledvic (vključno s smrtnimi izidi) so poročali pri bolnikih, ki so prejeli temsirolimus zaradi napredovalega RCC in/ali pri predhodni insuficienci ledvic (glejte poglavje 4.8).

Okvara jeter

Pri zdravljenju bolnikov z okvaro jeter je potrebna previdnost.

Temsirolimus se iz telesa izloča pretežno preko jeter. V odprti študiji večanja odmerka 1. faze pri 110 bolnikih z napredovalimi malignimi tumorji in bodisi normalnim bodisi okvarjenim delovanjem jeter so bile koncentracije temsirolimusa in njegovega presnovka sirolimusa povečane pri bolnikih s povečanimi ravnmi aspartat-aminotransferaze (AST) ali bilirubina. Pred začetkom zdravljenja s temsirolimusom ter v rednih intervalih med zdravljenjem je priporočljivo spremljanje ravni AST in bilirubina. Pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro jeter so opazili povečano število primerov s smrtnim izidom. Ti primeri so vključevali tiste, do katerih je prišlo zaradi napredovanja bolezni; vendar pa vzročne povezave ni mogoče izključiti.

Na podlagi študije 1. faze ni priporočljivo prilagajanje odmerka temsirolimusa za bolnike z RCC, ki imajo izhodiščno koncentracijo trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$ ter blago do zmerno okvaro jeter (celokupni bilirubin do trikrat višji od zgornje meje normalnih vrednosti [ZMN] in s kakršnokoli nenormalnostjo AST, ali razred A ali B po Child-Pughovi lestvici). Za bolnike z RCC in hudo okvaro jeter (celokupni bilirubin več kot trikrat višji od zgornje meje normalnih vrednosti in s kakršnokoli nenormalnostjo AST, ali razred C po Child-Pughovi lestvici) je priporočeni odmerek za bolnike, ki imajo izhodiščno koncentracijo trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$, 10 mg intravensko enkrat na teden, infundiran v času 30–60 minut (glejte poglavje 4.2).

Znotrajmožganska krvavitev

Med zdravljenjem s temsirolimusom se pri bolnikih s tumorji centralnega živčevja (CŽ) (primarni tumorji CŽ ali metastaze) in/ali pri tistih, ki prejema antikoagulantno zdravljenje, lahko zveča nevarnost nastanka znotrajmožganske krvavitve (tudi take s smrtnim izidom).

Trombocitopenija, nevtropenija in anemija

Trombocitopenijo in/ali nevtropenijo 3. in 4. stopnje so opazili v kliničnem preskušanju MCL (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki prejema temsirolimus in pri katerih se razvije trombocitopenija, obstaja večje tveganje za pojav krvavitve, vključno z epistakso (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki prejema temsirolimus in imajo izhodiščno nevtropenijo, obstaja tveganje za razvoj febrilne nevtropenije. Pri RCC in MCL so poročali o primerih anemije (glejte poglavje 4.8). Pred začetkom zdravljenja s temsirolimusom ter v rednih intervalih med njim je priporočljivo spremljanje celotne krvne slike.

Okužbe

Pri bolnikih lahko pride do imunosupresije in jih je treba skrbno spremljati glede pojava okužb, vključno z oportunističnimi okužbami. Med bolniki, ki so prejeli 175 mg/teden za zdravljenje MCL, se je pogostnost okužb (vključno z okužbami 3. in 4. stopnje) v primerjavi z manjšimi odmerki

in v primerjavi z običajno kemoterapijo znatno zvečala. Pri bolnikih, ki so prejeli temsirolimus in med katerimi so številni prejeli tudi kortikosteroide ali druge imunosupresivne učinkovine, so poročali o primerih pljučnice, ki jo povzroča *Pneumocystis jiroveci* (PCP), od katerih so se nekateri končali s smrtnim izidom. Pri bolnikih, ki sočasno uporabljajo kortikosteroide ali druge imunosupresivne učinkovine, je treba v skladu z veljavnimi smernicami razmisliti o profilaksi proti PCP.

Katarakte

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli kombinacijo temsirolimusa in interferona- α (IFN- α), so opazili katarakte.

Preobčutljivostne reakcije/reakcije na infuzijo

Uporaba temsirolimusa je povezana s preobčutljivostnimi reakcijami/reakcijami na infuzijo (vključno z nekaterimi življenjsko ogrožajočimi in redkimi smrtnimi reakcijami), ki med drugim vključujejo rdečico, bolečino v prsih, dispnejo, hipotenzijo, apnejo, izgubo zavesti, preobčutljivost in anafilaksijo (glejte poglavje 4.8). Te reakcije se lahko pojavijo že zelo zgodaj med prvo infuzijo, lahko pa tudi šele pri poznejših infuzijah. Bolnike je treba spremljati ob začetku infuzije, na voljo pa mora biti ustrezno podporno zdravljenje. Pri vseh bolnikih s hudimi reakcijami na infuzijo je treba infuzijo temsirolimusa prekiniti in poskrbeti za ustrezno medicinsko zdravljenje. Pri bolnikih s hudimi ali življenjsko ogrožajočimi reakcijami je treba pred nadaljevanjem zdravljenja s temsirolimusom oceniti koristi in tveganja nadaljnjega zdravljenja.

Če pri bolniku med infuzijo temsirolimusa kljub premedikaciji pride do preobčutljivostne reakcije, je treba infuzijo prekiniti in bolnika opazovati vsaj 30 do 60 minut (odvisno od resnosti reakcije). Po zdravnikovi presoji se lahko zdravljenje nadaljuje potem, ko bolnik prejme antagonist receptorjev H₁ (difenhidramin ali podoben antihistaminik) in antagonist receptorjev H₂ (famotidin 20 mg intravensko ali ranitidin 50 mg intravensko) približno 30 minut pred ponovnim začetkom infuzije temsirolimusa. V poštev pride aplikacija kortikosteroidov, vendar učinkovitost zdravljenja s kortikosteroidi v teh okoliščinah ni bila dokazana. Infuzijo nato lahko nadaljujemo z manjšo hitrostjo (do 60 minut) in se mora zaključiti najkasneje šest ur po dodatku temsirolimusa raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Ker je priporočljivo bolnikom pred začetkom intravenske infuzije temsirolimusa dati antihistaminik H₁, je treba pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na antihistaminike ali pri bolnikih, ki iz drugih medicinskih razlogov ne smejo prejeti antihistaminika, temsirolimus uporabljati previdno.

S peroralno uporabo sirolimusa so bile povezane preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi/anafilaktoidnimi reakcijami, angioedemom, ekfoliativnim dermatitisom in preobčutljivostnim vaskulitisom.

Hiperglikemija/intoleranca za glukozo/sladkorna bolezen

Bolnike je treba opozoriti, da je zdravljenje s temsirolimusom lahko povezano z zvečano koncentracijo glukoze v krvi tako pri diabetikih kot nediabetikih. V kliničnem preskušanju RCC, kliničnem preskušanju 3. faze pri RCC, je 26 % bolnikov poročalo o hiperglikemiji kot neželenem učinku. V kliničnem preskušanju MCL, kliničnem preskušanju 3. faze pri MCL, je 11 % bolnikov poročalo o hiperglikemiji kot neželenem učinku. Zato se lahko pojavi potreba po zvečanju odmerka insulina ali po uvedbi zdravljenja z insulinom in/ali drugim hipoglikemičnim zdravilom. Bolnike je treba opozoriti, naj poročajo o prekomerni žeji ali zvečanju količine ali pogostnosti uriniranja.

Intersticijska bolezen pljuč

Opisani so bili primeri nespecifične intersticijske pljučnice, tudi smrti, pri bolnikih, ki so vsak teden intravensko dobivali temsirolimus. Nekateri bolniki so bili asimptomatski ali pa so imeli neznatne

simptome in so jim pljučnico odkrili pri računalniški tomografiji ali rentgenskem slikanju prsnega koša. Pri drugih so se pojavili simptomi, na primer dispneja, kašelj in vročina. Pri nekaterih bolnikih je bilo treba temsirolimus ukiniti ali pa jih je bilo treba zdraviti s kortikosteroidi in/ali antibiotiki, medtem ko so drugi bolniki nadaljevali z zdravljenjem brez dodatne intervencije. Pred začetkom zdravljenja s temsirolimusom je priporočljivo opraviti osnovno rentgensko slikanje prsnega koša ali računalniško tomografijo. Razmisliti je treba o rednih kontrolnih pregledih bolnika. Bolnike je priporočljivo skrbno spremljati glede kliničnih respiratornih simptomov in jim svetovati, naj čim prej poročajo o poslabšanju ali novih respiratornih simptomih. Če se pojavijo klinično pomembni respiratorni simptomi, lahko zdravljenje s temsirolimusom odložimo, dokler se simptomi ne izboljšajo in na rentgenski sliki ni več videti znakov pljučnice. Pri diferencialni diagnozi je treba upoštevati tudi oportunistične okužbe, kot je PCP. Razmisliti je treba o empiričnem zdravljenju s kortikosteroidi in/ali antibiotiki. Pri bolnikih, pri katerih je potrebna uporaba kortikosteroidov, je treba v skladu z veljavnimi smernicami razmisliti o profilaksi proti PCP.

Hiperlipemija

Uporaba temsirolimusa je bila povezana z zvišanjem ravni serumskih trigliceridov in holesterola. V kliničnem preskušanju RCC 1 so poročali o hiperlipemiji kot neželenem učinku pri 27 % bolnikov. V kliničnem preskušanju MCL so poročali o hiperlipemiji kot neželenem učinku pri 9,3 % bolnikov. Zaradi hiperlipemije je včasih treba uvesti zdravila za zniževanje ravni lipidov ali zvečati njihove odmerke. Serumski holesterol in trigliceride je treba izmeriti pred zdravljenjem s temsirolimusom in med njim. Znana povezava med temsirolimusom in hiperlipemijo je lahko predispozicija za miokardni infarkt.

Zapleti pri celjenju ran

Uporaba temsirolimusa je bila povezana z nenormalnim celjenjem ran; zato je v perioperativnem obdobju pri uporabi temsirolimusa potrebna previdnost.

Maligni tumorji

Zaradi imunosupresije lahko pride do morebitnega razvoja limfoma ali drugih malignih tumorjev, predvsem kožnih. Kot je običajno pri bolnikih s povečanim tveganjem za kožnega raka, je treba omejiti izpostavljenost sončni in ultravijolični (UV) svetlobi z nošenjem zaščitnih oblačil in uporabo sredstva za zaščito kože pred soncem z visokim zaščitnim faktorjem.

Sočasna uporaba temsirolimusa s sunitinibom

Kombinacija temsirolimusa in sunitiniba je povzročila toksičnost, ki je omejila odmerek. Toksičnosti, ki so omejevale odmerek (eritematozni makulopapulozni izpuščaj stopnje 3/4, protin/celulitis, ki je zahteval hospitalizacijo), so opazili pri 2 od 3 bolnikov, zdravljenih v prvi kohorti študije 1. faze pri odmerkih temsirolimusa 15 mg intravensko na teden in sunitiniba 25 mg peroralno na dan (1.–28. dan, nato 2 tedna premora) (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE) in/ali zaviralcev kalcijevih kanalčkov

Pri sočasni uporabi temsirolimusa z zaviralci ACE (npr. ramipril) in/ali zaviralci kalcijevih kanalčkov (npr. amlodipin) je potrebna previdnost. Pri bolnikih, ki dobivajo temsirolimus sočasno z zaviralcem ACE in/ali zaviralcem kalcijevih kanalčkov, je možno povečano tveganje za angionevrotični edem (vključno z zapoznelimi reakcijami, ki se pojavijo dva meseca po uvedbi zdravljenja) (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Zdravila, ki inducirajo presnovo preko CYP3A

Zdravila, kot so karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin in šentjanževka, so močni induktorji

CYP3A4/5 in lahko zmanjšajo skupno izpostavljenost učinkovinama, temsirolimusu in njegovemu presnovku sirolimusu. Zato se je treba pri bolnikih z RCC izogibati neprekinjeni uporabi zdravil, ki inducirajo CYP3A4/5, daljši od 5-7 dni. Pri bolnikih z MCL je priporočljivo izogibanje sočasni uporabi induktorjev CYP3A4/5, zaradi večjega odmerka temsirolimusa (glejte poglavje 4.5).

Zdravila, ki zavirajo presnovo preko CYP3A

Zdravila, kot so zaviralci proteaz (nelfinavir, ritonavir), antimikotiki (npr. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol) in nefazodon so močni zaviralci CYP3A4 in lahko zvečajo koncentracijo učinkovin, temsirolimusa in njegovega metabolita sirolimusa, v krvi. Zato se je treba izogibati sočasnemu zdravljenju z zdravili, ki močno zavirajo CYP3A4. Sočasno zdravljenje z zmernimi zaviralci CYP3A4 (npr. aprepitant, eritromicin, flukonazol, verapamil, sok grenivke) smemo uporabljati le zelo previdno pri bolnikih, ki prejemajo po 25 mg, in se mu izogibati pri bolnikih, ki prejemajo temsirolimus v odmerkih, večjih od 25 mg (glejte poglavje 4.5). Pretehtati je treba možnost alternativnega zdravljenja z zdravili, ki ne zavirajo CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Cepjenja

Imunosupresivi lahko vplivajo na odziv na cepljenje. Med zdravljenjem s temsirolimusom je lahko cepljenje manj učinkovito. Med zdravljenjem s temsirolimusom se je treba izogibati uporabi živih cepiv. Primeri živih cepiv so: cepiva za ošpice, mumps, rdečke, peroralni polio, Calmette-Guérinov bacil (BCG), rumeno mrzlico, norice in cepivo za tifus TY21a.

Informacije o pomožnih snoveh

Etanol

Po prvem redčenju koncentrata z 1,8 ml priloženega vehikla mešanica koncentrata in vehikla vsebuje 35 vol % etanola (alkohola), to je do 0,693 g na 25 mg odmerek temsirolimusa, kar ustreza 18 ml piva oziroma 7 ml vina na odmerek. Bolniki, ki za začetek zdravljenja MCL prejmejo večji odmerek temsirolimusa, to je 175 mg, lahko prejmejo do 4,85 g etanola (kar ustreza 122 ml piva oziroma 49 ml vina na odmerek).

Primer izpostavljenosti etanolu na podlagi največjega enkratnega dnevnega odmerka (glejte poglavje 4.2) je naslednji:

- dajanje večjega odmerka 175 mg temsirolimusa za začetno zdravljenje MCL odrasli osebi s telesno maso 70 kg bo privedlo do izpostavljenosti etanolu 69,32 mg/kg, kar lahko povzroči dvig koncentracije alkohola v krvi na približno 11,5 mg/100 ml.

Za primerjavo: pri odraslem, ki popije en kozarec vina ali 500 ml piva, bo koncentracija alkohola v krvi približno 50 mg/100 ml.

Količina etanola v tem zdravilu verjetno ne bo vplivala na odrasle.

Vsebnost etanola v tem zdravilu je treba skrbno upoštevati pri naslednjih skupinah bolnikov, pri katerih lahko obstaja večje tveganje za neželene učinke, povezane z etanolom:

- pri nosečnicah ali doječih materah (glejte poglavje 4.6),
- pri bolnikih z alkoholizmom.

Na vsebnost etanola (alkohola) morajo biti pozorne nosečnice in doječe matere in skupine z velikim tveganjem, kot so bolniki z jetrnimi obolenji ali epilepsijo. Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil.

Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo npr. propilenglikol ali etanol, lahko privede do kopičenja etanola in povzroči neželene učinke, zlasti pri majhnih otrocih, pri katerih je sposobnost presnove

majhna oz. še nerazvita.

Ker se zdravilo daje počasi v 30 do 60 minutah, so lahko učinki alkohola manjši.

Količina alkohola v tem zdravilu lahko zmanjša sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.7).

Propilenglikol

Zdravilo Temsirolimus Accord vsebuje propilenglikol (glejte poglavje 2). Primer izpostavljenosti propilenglikolu na podlagi največjega enkratnega dnevnega odmerka (glejte poglavje 4.2) je naslednji: dajanje večjega odmerka 175 mg temsirolimusa za začetno zdravljenje MCL odrasli osebi s telesno maso 70 kg bo privedlo do izpostavljenosti propilenglikolu 50,30 mg/kg/dan.

Pri bolnikih z oslABLJENO ledvično in/ali jetrno funkcijo, ki prejemajo odmerke propilenglikola ≥ 50 mg/kg/dan, je potreben medicinski nadzor, vključno z merjenjem osmolarne in/ali anionske vrzeli. Poročali so o različnih neželenih učinkih, povezanih s propilenglikolom, kot so ledvična disfunkcija (akutna tubularna nekroza), akutna ledvična odpoved in jetrna disfunkcija.

Dolgotrajno dajanje zdravil, ki vsebujejo propilenglikol, in sočasno dajanje drugih substratov alkohol-dehidrogenaze (npr. etanola) povečata tveganje za kopičenje in toksičnost propilenglikola, posebno pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic.

Odmerki propilenglikola ≥ 1 mg/kg/dan lahko povzročijo resne neželene učinke pri novorojenčkih, odmerki ≥ 50 mg/kg/dan pa lahko povzročijo neželene učinke pri otrocih, mlajših od 5 let, zato se je treba o njihovem dajanju odločati individualno.

O dajanju odmerkov propilenglikola ≥ 50 mg/kg/dan nosečnicam ali doječim materam se je treba odločati individualno (glejte poglavje 4.6).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Sočasna uporaba temsirolimusa s sunitinibom

Kombinacija temsirolimusa in sunitiniba je povzročila toksičnost, ki je omejila odmerke. Toksičnosti, ki so omejevale odmerke (eritematozni makulopapulozni izpuščaj stopnje 3/4, protin/celulitis, ki je zahteval hospitalizacijo), so opazili pri 2 od 3 bolnikov, zdravljenih v prvi kohorti študije 1. faze pri odmerkih temsirolimusa 15 mg intravensko na teden in sunitiniba 25 mg peroralno na dan (1.-28. dan, nato 2 tedna premora) (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE) in/ali zaviralcev kalcijevih kanalčkov

Pri bolnikih, ki so dobivali temsirolimus ali druge zaviralce mTOR v kombinaciji z zaviralcem ACE (npr. ramipril) in/ali zaviralcem kalcijevih kanalčkov (npr. amlodipin), so opazili zvečano incidenco angionevrotičnega edema (vključno z zapoznelimi reakcijami, ki se pojavijo dva meseca po uvedbi zdravljenja) (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Zdravila, ki inducirajo presnovo preko CYP3A

Sočasna intravenska uporaba temsirolimusa z rifampicinom, ki je močan induktor CYP3A4/5, ni pomembno vplivala na maksimalno koncentracijo (C_{max}) in površino pod krivuljo koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) temsirolimusa, vendar pa je v primerjavi z zdravljenjem samo s temsirolimusom zmanjšala C_{max} sirolimusa za 65 % in AUC za 56 %. Zato se je treba izogibati sočasnemu zdravljenju z zdravili, ki inducirajo CYP3A4/5 (npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin,

rifampicin in šentjanževka) (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki zavirajo presnovo preko CYP3A

Sočasna uporaba temsirolimusa v odmerku 5 mg s ketokonazolom, ki je močan zaviralec CYP3A4, ni pomembno vplivala na C_{max} ali AUC temsirolimusa; vendar pa se je AUC sirolimusa zvečala za 3,1-krat, AUC_{vsota} (temsirolimus + sirolimus) pa se je zvečala za 2,3-krat v primerjavi s temsirolimusom samim. Učinka na nevezano koncentracijo sirolimusa niso ugotavljali, zaradi nasičene vezave na rdeče krvničke pa je pričakovati, da bo večji kot učinek na koncentracijo v polni krvi. Učinek je lahko izrazitejši tudi pri odmerku 25 mg. Zato učinkovine, ki so močni zaviralci aktivnosti CYP3A4 (npr. nelfinavir, ritonavir, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, nefazodon), zvečajo koncentracijo sirolimusa v krvi. Sočasnemu zdravljenju s temsirolimusom in temi zdravili se je treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

Pri sočasnem zdravljenju z zmernimi zaviralci CYP3A4 (npr. diltiazem, verapamil, klaritromicin, eritromicin, aprepitant, amiodaron) je pri bolnikih, ki prejemajo po 25 mg, nujno potrebna previdnost, bolniki, ki prejemajo odmerke temsirolimusa, večje od 25 mg, pa naj teh zdravil ne jemljejo.

Medsebojno delovanje z zdravili, ki se presnavljajo preko CYP2D6 ali CYP3A4/5

Pri 23 zdravih osebah je koncentracija desipramina, ki je substrat CYP2D6, ostala nespremenjena pri sočasni uporabi 25 mg temsirolimusa. Pri 36 bolnikih z MCL, vključno s 4 bolniki s slabo presnovo, so raziskali učinek zaviranja CYP2D6 po enkratnem odmerku 175 mg in 75 mg temsirolimusa. Populacijska farmakokinetična analiza na podlagi razpršenega vzorčenja ni pokazala klinično pomembnega vpliva na AUC in C_{max} desipramina, ki je substrat CYP2D6. Pri sočasni uporabi temsirolimusa z učinkovinami, ki se presnavljajo preko CYP2D6, ni pričakovati klinično pomembnega vpliva.

Učinka 175 mg ali 75 mg odmerka temsirolimusa na substrate CYP3A4/5 niso raziskovali. Vendar študije *in vitro* na humanih jetrnih mikrosomih, ki jim je sledilo farmakokinetično modeliranje na osnovi fizioloških lastnosti, kažejo, da so koncentracije v krvi, dosežene po 175 mg odmerku temsirolimusa, najverjetneje povzročile pomembno zaviranje CYP3A4/5 (glejte poglavje 5.2). Zato je med sočasnim dajanjem temsirolimusa v odmerku 175 mg in zdravil, ki se večinoma presnavljajo preko CYP3A4/5 in ki imajo ozko terapevtsko okno, priporočljiva previdnost.

Medsebojno delovanje z zdravili, ki so substrati P-glikoproteina

V študiji *in vitro* je temsirolimus zaviral transport substratov P-glikoproteina (P-gp) z vrednostjo IC_{50} 2 μ M. *In vivo* učinka zaviranja P-gp v kliničnih študijah medsebojnega delovanja niso raziskali, vendar pa nedavni preliminarni podatki iz študije 1. faze kažejo, da uporaba kombinacije lenalidomida (odmerek 25 mg) in temsirolimusa (odmerek 20 mg) podpira ugotovitve *in vitro* in kaže na povečano tveganje za pojav neželenih učinkov. Kadar dajemo temsirolimus sočasno z zdravili, ki so substrati P-gp (npr. digoksin, vinkristin, kolhicin, dabigatran, lenalidomid in paklitaksel), je treba bolnike skrbno spremljati glede neželenih učinkov, povezanih s sočasno dajanimi zdravili.

Amfifilna sredstva

Temsirolimus povezujejo s fosfolipidozo pri podganah. Fosfolipidoze niso opazili pri miših in opicah, ki so jim dajali temsirolimus, prav tako je niso dokumentirali pri bolnikih, zdravljenih s temsirolimusom. Čeprav niso dokazali, da bi bila fosfolipidoza možna nevarnost za bolnike, zdravljene s temsirolimusom, je možno, da bi kombinirana uporaba temsirolimusa z drugimi amfifilnimi sredstvi, na primer amiodaronom ali statini, lahko povzročila zvečano tveganje amfifilne toksičnosti za pljuča.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri moških in ženskah

Zaradi neznanega tveganja, povezanega z možno izpostavljenostjo ploda v zgodnji nosečnosti, je treba ženskam v rodni dobi svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom temsirolimusom ne zanosijo.

Moški s partnerkami, ki so v rodni dobi, morajo med zdravljenjem z zdravilom temsirolimus uporabljati medicinsko sprejemljivo obliko kontracepcije (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi temsirolimusa pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja. V študijah razmnoževanja na živalih je temsirolimus povzročal toksičnost za zarodek in plod, ki se je odražala v umrljivosti in zmanjšani masi ploda (s pridružno zakasnitvijo zakostenevanja skeleta) pri podganah in kuncih. Pri kuncih so opazili teratogene učinke (omfalokela) (glejte poglavje 5.3).

Možno tveganje za ljudi ni znano. Temsirolimus se ne sme uporabljati med nosečnostjo, če tveganja za zarodek ne upravičujejo pričakovane koristi za mater. Vsebnost etanola v tem zdravilu je treba upoštevati tudi pri nosečnicah (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Temsirolimus Accord vsebuje propilenglikol (glejte poglavje 4.4). Propilenglikol ni kazal škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja ali na razvoj pri živalih ali ljudeh, vendar lahko pride do ploda.

O dajanju odmerkov propilenglikola ≥ 50 mg/kg/dan nosečnicam se je treba odločati individualno.

Dojenje

Ni znano, ali se temsirolimus izloča v materino mleko pri ljudeh. Izločanja temsirolimusa v mleko pri živalih niso proučevali. Se pa sirolimus, ki je glavni presnovek temsirolimusa, izloča v mleko doječih podgan. Zaradi možnosti neželenih učinkov, ki bi jih pri dojenih otrocih lahko povzročil temsirolimus, mora mati med zdravljenjem prenehati dojiti.

Vsebnost etanola v tem zdravilu je treba upoštevati tudi pri doječih materah (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Temsirolimus Accord vsebuje propilenglikol (glejte poglavje 4.4). Propilenglikol ni kazal škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja ali na razvoj pri živalih ali ljudeh, vendar so ga našli v materinem mleku in ga dojeni otrok lahko peroralno absorbira. O dajanju odmerkov propilenglikola ≥ 50 mg/kg/dan doječim materam se je treba odločati individualno.

Plodnost

Pri podganjih samcih so poročali o zmanjšani plodnosti in delno reverzibilnem zmanjšanju števila semenčic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Temsirolimus Accord nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Pri bolnikih, ki za zdravljenje MCL prejmejo večji odmerek temsirolimusa 175 mg intravensko, lahko količina alkohola v tem zdravilu vpliva na njihovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najresnejši neželeni učinki, ki so jih opazili pri temsirolimusu med kliničnimi preskušnji, so preobčutljivostne reakcije/reakcije na infuzijo (vključno z nekaterimi življenjsko ogrožajočimi in redkimi smrtnimi reakcijami), hiperglikemija/intoleranca za glukozo, okužbe, intersticijska bolezen pljuč (pljučnica), hiperlipemija, intrakranialna krvavitev, odpoved ledvic, perforacija črevesa, zapleti pri celjenju ran, trombocitopenija, nevtropenija (vključno s febrilno nevtropenijo), pljučna embolija.

Neželeni učinki (vseh stopenj), ki so se pojavili pri vsaj 20 % bolnikov, ki so sodelovali v registracijskih preskušanjih pri RCC in MCL, vključujejo anemijo, navzeo, izpuščaje (vključno z izpuščajem, srbečim izpuščajem, makulopapuloznim izpuščajem, pustuloznim izpuščajem), zmanjšanje apetita, edeme, astenijo, utrujenost, trombocitopenijo, diarejo, pireksijo, epistakso, vnetje sluznic, stomatitis, bruhanje, hiperglikemijo, hiperholesterolemijo, disgevizijo, pruritus, kašelj, okužbe, pljučnico, dispnejo.

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli kombinacijo temsirolimusa in IFN- α , so opazili katarakte.

Na osnovi rezultatov študij 3. faze je pri starejših bolnikih večja verjetnost pojava nekaterih neželenih učinkov, vključno z edemom obraza, pljučnico, plevralnim izlivom, anksioznostjo, depresijo, nespečnostjo, dispnejo, levkopenijo, limfopenijo, mialgijo, artralgijo, agevzijo, omotico, okužbo zgornjih dihal, vnetjem sluznic in rinitisom.

Resni neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih temsirolimusa pri napredovalem RCC, ne pa v kliničnih preskušanjih temsirolimusa pri MCL, so: anafilaksija, slabše celjenje ran, odpoved ledvic s smrtnim izidom in pljučna embolija.

Resna neželena učinka, ki so ju opazili v kliničnih preskušanjih temsirolimusa pri MCL, ne pa v kliničnih preskušanjih temsirolimusa pri napredovalem RCC, sta: trombocitopenija in nevtropenija (vključno s febrilno nevtropenijo).

Za dodatne informacije o resnih neželenih učinkih in ustrezne ukrepe v primeru pojava določenih neželenih učinkov glejte poglavje 4.4.

Pojav neželenih učinkov po 175 mg odmerku temsirolimusa na teden pri zdravljenju MCL, npr. okužb ali trombocitopenije stopnje 3 ali 4, je povezan z večjo incidenco kot pri odmerku 75 mg temsirolimusa na teden ali pri običajni kemoterapiji.

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih z RCC in MCL, ki so sodelovali v študijah 3. faze, so naštetih spodaj (preglednica 1), po organskih sistemih, pogostnosti pojavljanja in stopnji izraženosti (NCI-CTCAE - *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Pogostnosti so opredeljene na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj pri RCC (študija 3066K1-304) in pri MCL (študija 3066K1-305)

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki	Vseh stopenj n (%)	3. in 4. stopnja n (%)
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	bakterijske in virusne okužbe (vključno z okužbo, virusno okužbo, celulitisom, herpesom zoster, oralnim herpesom, gripo, herpesom simplex, očesnim herpesom zoster, okužbo z virusom herpesa, bakterijsko okužbo, bronhitisom*, abscesom, okužbo rane, okužbami pooperativnih ran)	91 (28,3)	18 (5,6)
		pljučnica ^a (vključno z intersticijsko pljučnico)	35 (10,9)	16 (5,0)
	pogosti	sepsa* (vključno s septičnim šokom)	5 (1,6)	5 (1,6)
		kandidoza (vključno z oralno in analno kandidozo) in glivične okužbe/glivične okužbe kože	16 (5,0)	0 (0,0)
	občasni	okužba sečil (vključno s cistitisom)	29 (9,0)	6 (1,9)
		okužba zgornjih dihal	26 (8,1)	0 (0,0)
		faringitis	6 (1,9)	0 (0,0)
		sinuzitis	10 (3,1)	0 (0,0)
		rinitis	7 (2,2)	0 (0,0)
		folikulitis	4 (1,2)	0 (0,0)
	občasni	laringitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	nevtropenija	46 (14,3)	30 (9,3)
		trombocitopenija**	97 (30,2)	56 (17,4)
		anemija	132(41,1)	48 (15)
	pogosti	levkopenija**	29 (9,0)	10 (3,1)
		limfopenija	25 (7,8)	16 (5,0)
Bolezni imunskega sistema	pogosti	preobčutljivostne reakcije/preobčutljivost na zdravilo	24 (7,5)	1 (0,3)
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	hiperglikemija	63 (19,6)	31 (9,7)
		hiperholesterolemija	60 (18,7)	1 (0,3)
		hipertrigliceridemija	56 (17,4)	8 (2,5)
		zmanjšan apetit	107 (33,3)	9 (2,8)
		hipokaliemija	44 (13,7)	13 (4,0)
	pogosti	diabetes mellitus	10 (3,1)	2 (0,6)
		dehidracija	17 (5,3)	8 (2,5)
		hipokalcemija	21 (6,5)	5 (1,6)
		hipofosfatemija	26 (8,1)	14 (4,4)
		hiperlipidemija	4 (1,2)	0 (0,0)
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	nespečnost	45 (14,0)	1 (0,3)
	pogosti	depresija	16 (5,0)	0 (0,0)
		anksioznost	28 (8,7)	0 (0,0)
Bolezni živčevja	zelo pogosti	disgevizija	55 (17,1)	0 (0,0)
		glavobol	55 (17,1)	2 (0,6)
	pogosti	omotica	30 (9,3)	1 (0,3)
		parestezije	21 (6,5)	1 (0,3)
		somnolenca	8 (2,5)	1 (0,3)
		agevizija	6 (1,9)	0 (0,0)
	občasni	intrakranialna krvavitev	1 (0,3)	1 (0,3)

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki	Vseh stopenj n (%)	3. in 4. stopnja n (%)	
Očesne bolezni	pogosti	konjunktivitis (vključno s konjunktivitisom, motnjami solzenja)	16 (5,0)	1 (0,3)	
	občasni	očesna krvavitev***	3 (0,9)	0 (0,0)	
Srčne bolezni	občasni	perikardialni izliv	3 (0,9)	1 (0,3)	
Žilne bolezni	pogosti	venska tromboembolija (vključno z globoko vensko trombozo, vensko trombozo)	7 (2,2)	4 (1,2)	
		tromboflebitis	4 (1,2)	0 (0,0)	
		hipertenzija	20 (6,2)	3 (0,9)	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	dispneja ^a	79 (24,6)	27 (8,4)	
		epistaksa**	69 (21,5)	1 (0,3)	
		kašelj	93 (29,0)	3 (0,9)	
	pogosti	intersticijska bolezen pljuč ^{a, ****}	16 (5,0)	6 (1,9)	
		plevralni izliv ^{a, b}	19 (5,9)	9 (2,8)	
	občasni	pljučna embolija ^a	2 (0,6)	1 (0,3)	
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea	109 (34,0)	5 (1,6)	
		diareja	109 (34,0)	16 (5,0)	
		stomatitis	67 (20,9)	3 (0,9)	
		bruhanje	57 (17,8)	4 (1,2)	
		zaprtje	56 (17,4)	0 (0,0)	
		bolečina v trebuhu	56 (17,4)	10 (3,1)	
	pogosti	gastrointestinalna krvavitev (vključno z analno, rektalno, hemoroidalno krvavitvijo, krvavitvijo iz ustnic in ust, krvavitvijo dlesni)	16 (5,0)	4 (1,2)	
		gastritis**	7 (2,1)	2 (0,6)	
		disfagija	13 (4,0)	0 (0,0)	
		napihnjena trebuha	14 (4,4)	1 (0,3)	
		aftozni stomatitis	15 (4,7)	1 (0,3)	
		bolečina v ustih	9 (2,8)	1 (0,3)	
		gingivitis	6 (1,9)	0 (0,0)	
		občasni	perforacija črevesa ^a /dvanajstnika	2 (0,6)	1 (0,3)
	Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj (vključno z izpuščajem, srbečim izpuščajem, makulopapuloznim izpuščajem, izpuščajem, generaliziranim izpuščajem, makularnim izpuščajem, papuloznim izpuščajem)	138 (43,0)	16 (5,0)
			pruritus (vključno z generaliziranim pruritusom)	69 (21,5)	4 (1,2)
suha koža			32 (10,0)	1 (0,3)	
pogosti		dermatitis	6 (1,9)	0 (0,0)	
		eksfoliativni izpuščaj	5 (1,6)	0 (0,0)	
		akne	15 (4,7)	0 (0,0)	
		poškodbe nohtov	26 (8,1)	0 (0,0)	
		ekhimoze***	5 (1,6)	0 (0,0)	
		petehije***	4 (1,2)	0 (0,0)	
Bolezni mišično-skeletnega sistema		zelo pogosti	artralgiya	50 (15,6)	2 (0,6)
	bolečina v hrbtu		53 (16,5)	8 (2,5)	

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki	Vseh stopenj n (%)	3. in 4. stopnja n (%)
in vezivnega tkiva	pogosti	mialgija	19 (5,9)	0 (0,0)
Bolezni sečil	pogosti	odpoved ledvic ^a	5 (1,6)	0 (0,0)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	utrujenost	133 (41,4)	31 (9,7)
		edem (vključno z generaliziranim edemom, edemom obraza, perifernim edemom, edemom skrotuma, edemom spolovil)	122 (38,0)	11 (3,4)
		astenija ^a	67 (20,9)	16 (5,0)
		vnetje sluznic	66 (20,6)	7 (2,2)
		pireksija	91 (28,3)	5 (1,6)
		bolečina	36 (11,2)	7 (2,2)
		mrzlica	32 (10,0)	1 (0,3)
		bolečina v prsih	32 (10,0)	1 (0,3)
	občasni	slabše celjenje ran	2 (0,6)	0 (0,0)
Preiskave	zelo pogosti	zvišana raven kreatinina v krvi	35 (10,9)	4 (1,2)
	pogosti	zvišana raven aspartat-aminotransferaze	27 (8,4)	5 (1,6)
	pogosti	zvišana raven alanin-aminotransferaze	17 (5,3)	2 (0,6)

^a: en smrtni primer

^b: en smrtni dogodek zaradi plevralnega izliva se je zgodil v skupini študije MCL z majhnim odmerkom (175/25 mg)

* večina reakcij stopnje 3 ali višje po NCI-CTC je bila opažena v kliničnih preskušanjih temsirolimusa pri MCL

** večina reakcij vseh stopenj po NCI-CTC je bila opažena v kliničnih preskušanjih temsirolimusa pri MCL

*** vse reakcije stopnje 1 in 2 po NCI-CTC so bile opažene v kliničnih preskušanjih temsirolimusa pri MCL

**** intersticijska bolezen pljuč je opredeljena z več povezanimi priporočenimi izrazi po MedDRA: intersticijska bolezen pljuč (n = 6), pljučnica^a (n = 7), alveolitis (n = 1), alergijski alveolitis (n = 1), pljučna fibroza (n = 1) in eozinofilna pljučnica (n = 0)

Neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja, so naštetih spodaj (preglednica 2).

Preglednica 2: Neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	redki	pljučnica zaradi <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Bolezni imunskega sistema	neznana	reakcije tipa angionevrotičnega edema
Bolezni kože in podkožja	neznana	Stevens-Johnsonov sindrom
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	neznana	rabdomioliza

Opis izbranih neželenih učinkov

Izkušnje v obdobju trženja

Pri nekaterih bolnikih, ki so sočasno dobivali temsirolimus in zaviralce ACE, so poročali o reakcijah tipa angionevrotičnega edema.

Poročali so o primerih PCP, nekaterih s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

V študiji 1./2. faze so 71 bolnikom (59 bolnikov, starih od 1 do 17 let, in 12 bolnikov, starih od 18 do 21 let) dajali temsirolimus v odmerkih, ki so se gibali v območju od 10 mg/m² do 150 mg/m² (glejte poglavje 5.1).

Neželeni učinki, o katerih je poročal največji odstotek bolnikov, so bili hematološki (anemija, levkopenija, nevtropenija in trombocitopenija), presnovni (hiperholesterolemija, hiperlipidemija, hiperglikemija, povečanje ravni serumske aspartat-aminotransferaze (AST) in serumske alanin-aminotransferaze (ALT) v plazmi) in povezani s prebavo (vnetje sluznic, stomatitis, navzea in bruhanje).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje temsirolimusa ni specifičnega zdravljenja. Medtem ko so temsirolimus varno dajali bolnikom z ledvičnim rakom v ponavljajočih se intravenskih odmerkih po 220 mg/m², sta pri MCL dva odmerka po 330 mg temsirolimusa na teden pri enem bolniku povzročila rektalno krvavitev 3. stopnje in diarejo 2. stopnje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci protein kinaz; oznaka ATC: L01EG01

Mehanizem delovanja

Temsirolimus je selektivni zaviralec mTOR (tarče rapamicina pri sesalcih). Temsirolimus se veže na znotrajcelično beljakovino (FKBP-12), kompleks beljakovina-temsirolimus pa se veže na mTOR, ki nadzoruje celično delitev, in zavre njegovo aktivnost. *In vitro* lahko temsirolimus v velikih koncentracijah (10-20 IM) veže in zavre mTOR v odsotnosti FKBP-12. Opazili so bifazen odziv zaviranja celične rasti v odvisnosti od odmerka. Velike koncentracije so povzročile popolno zavrtje celične rasti *in vitro*, medtem ko je zavrtje, ki ga posreduje kompleks FKBP-12/temsirolimus, povzročilo približno 50-odstotno zmanjšanje proliferacije celic. Zaviranje aktivnosti mTOR povzroči zakasnitev rasti G1 v nanomolarnih koncentracijah in zaustavitev rasti v mikromolarnih koncentracijah v zdravljenih tumorskih celicah, ki je posledica selektivne prekinitve translacije beljakovin, ki uravnavajo celični ciklus, kot so ciklini tipa D, c-myc in ornitinska dekarboksilaza. Ko je aktivnost mTOR zavrtja, je blokirana njegova sposobnost fosforilacije in s tem nadzorovanja aktivnosti faktorjev translacije beljakovin (4E-BP1 in S6K, obe v fazah, ki sledita mTOR v presnovni poti P13 kinaza/AKT), ki nadzirajo celično delitev.

Poleg tega, da uravnava beljakovine celičnega cikla, lahko mTOR uravnava translacijo faktorjev, ki se inducirajo s hipoksijo, to sta HIF-1 in HIF-2 alfa. Ta transkripcijska faktorja regulirata sposobnost tumorjev, da se prilagodijo na hipoksično mikrookolje in da izdelujejo angiogeni faktor z imenom rastni faktor vaskularnega endotelija (VEGF). Zato lahko protitumorsko delovanje temsirolimusa deloma izvira tudi iz njegove sposobnosti za zniževanje ravni HIF in VEGF v tumorju ali mikrookolju tumorja, s čimer zavira razvoj žilja.

Klinična učinkovitost in varnost

Karcinom ledvičnih celic

Varnost in učinkovitost temsirolimusa pri zdravljenju napredovalega RCC so proučevali v naslednjih dveh randomiziranih kliničnih preskušanjih:

Klinično preskušanje RCC 1

Klinično preskušanje RCC 1 je bila multicentrična, randomizirana, odprta študija 3. faze s 3 kraki na predhodno nezdravljenih bolnikih z napredovalim RCC in s 3 ali več od 6 vnaprej izbranih prognostičnih dejavnikov tveganja (manj kot 1 leto od časa začetne diagnoze RCC do randomizacije, stanje zmogljivosti po Karnofskem od 60 do 70, hemoglobin pod spodnjo mejo normalnih vrednosti, korigirani kalcij večji od 10 mg/dl, laktatna dehidrogenaza > 1,5-kratna vrednost zgornje meje normalnih vrednosti, zasevki v več kot 1 organu). Primarni opazovani dogodek je bilo celokupno preživetje (OS). Sekundarni opazovani dogodki so vključevali preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - *Progression-Free Survival*), objektivni odziv na zdravljenje (ORR - *Objective Response Rate*), stopnjo klinične koristnosti, čas do prenehanja učinkovitosti zdravljenja (TTF - *Time to Treatment Failure*) in preživetja, popravljenega za kvaliteto življenja. Bolnike so stratificirali v 3 geografskih regijah glede na to, ali so predhodno imeli nefrektomijo ali ne, in jih randomizirali (1:1:1) v skupine, ki so prejemale samo interferon alfa (IFN- α) (n = 207), samo temsirolimus (25 mg na teden; n = 209) ali kombinacijo IFN- α in temsirolimusa (n = 210).

V kliničnem preskušanju RCC 1 je bil temsirolimus v odmerku 25 mg ob 2. vnaprej specificirani vmesni analizi (n = 446 dogodkov, p = 0,0078) glede primarnega opazovanega dogodka OS statistično pomembno boljši od IFN- α . Krak s temsirolimusom je pokazal 49-odstotno zvečanje medianega OS v primerjavi s krakom IFN- α . Temsirolimus je bil statistično pomembno boljši od IFN- α tudi glede sekundarnih opazovanih dogodkov PFS, TTF in stopnje klinične koristnosti.

Kombinacija temsirolimusa v odmerku 15 mg in IFN- α v primerjavi z IFN- α samim ni pomembno zvečala celokupnega preživetja niti ob vmesni analizi (mediana 8,4 v primerjavi s 7,3 meseca, razmerje ogroženosti = 0,96, p = 0,6965) niti ob končni analizi (mediana 8,4 v primerjavi s 7,3 meseca, razmerje ogroženosti = 0,93, p = 0,4902). Zdravljenje s kombinacijo temsirolimusa in IFN- α je povzročilo statistično pomembno zvečanje incidence nekaterih neželenih učinkov 3.-4. stopnje (zmanjšanje telesne mase, anemija, nevtropenija, trombocitopenija in vnetje sluznic) v primerjavi z neželenimi učinki, ugotovljenimi v krakih z IFN- α samim ali temsirolimusom samim.

Povzetek rezultatov učinkovitosti temsirolimusa v kliničnem preskušanju RCC 1

Parameter	temsirolimus n = 209	IFN- α n = 207	Vrednost p ^a	Razmerje ogroženosti (95 % IZ) ^b
Vnaprej specificirana vmesna analiza				
Mediano celokupno preživetje meseci (95 % IZ)	10,9 (8,6; 12,7)	7,3 (6,1; 8,8)	0,0078	0,73 (0,58; 0,92)
Končna analiza				

Mediano celokupno preživetje meseci (95 % IZ)	10,9 (8,6; 12,7)	7,3 (6,1; 8,8)	0,0252	0,78 (0,63; 0,97)
Mediano preživetje brez napredovanja bolezni po neodvisni oceni meseci (95 % IZ)	5,6 (3,9; 7,2)	3,2 (2,2; 4,0)	0,0042	0,74 (0,60; 0,91)
Mediano preživetje brez napredovanja bolezni po oceni raziskovalca meseci (95 % IZ)	3,8 (3,6; 5,2)	1,9 (1,9; 2,2)	0,0028	0,74 (0,60; 0,90)
Celokupni odziv po neodvisni oceni % (95 % IZ)	9,1 (5,2; 13,0)	5,3 (2,3; 8,4)	0,1361 ^c	NA

IZ = interval zaupanja; NA = ne velja za ta primer.

^a Na podlagi testa log-rank, stratificiranega po predhodni nefrektomiji in regiji.

^b Na podlagi Coxovega modela proporcionalnega tveganja, stratificiranega po predhodni nefrektomiji in regiji (95% IZ je samo opisnega).

^c Na podlagi Cochran-Mantel-Haenszelovega testa, stratificiranega po predhodni nefrektomiji in regiji.

V kliničnem preskušanju RCC 1 je bilo 31 % bolnikov, zdravljenih s temsirolimusom, starih 65 let ali več. Pri bolnikih, mlajših od 65 let, je bilo mediano celokupno preživetje v primerjavi s tistimi, ki so bili zdravljeni z IFN- α , 12 mesecev (95 % IZ 9,9; 14,2) z razmerjem tveganja 0,67 (95 % IZ 0,52; 0,87). Pri bolnikih, starih 65 ali več let, je bilo mediano celokupno preživetje 8,6 meseca (95 % IZ 6,4; 11,5) z razmerjem tveganja 1,15 (95 % IZ 0,78; 1,68) v primerjavi s tistimi, ki so bili zdravljeni z IFN- α .

Klinično preskušanje RCC 2

Klinično preskušanje RCC 2 je bila randomizirana, dvojno slepa, multicentrična študija pri ambulantnih bolnikih za ovrednotenje učinkovitosti, varnosti in farmakokinetike treh ravni odmerkov temsirolimusa, ki so ga dajali predhodno že zdravljenim bolnikom z napredovalim RCC. Primarni opazovani dogodek glede učinkovitosti je bil ORR, vrednotili pa so tudi OS. Sto enajst (111) bolnikov so v razmerju 1:1:1 randomizirali v tri skupine, ki so prejemale po 25 mg, 75 mg ali 250 mg temsirolimusa intravensko na teden. V kraku s 25 mg (n = 36) so imeli vsi bolniki metastatsko bolezen; 4 (11 %) kemoterapije ali imunoterapije prej niso imeli; 17 (47 %) jih je imelo po eno predhodno zdravljenje, 15 (42 %) pa po 2 ali več predhodnih zdravljenj zaradi RCC. Sedemindvajset (27, 75 %) jih je imelo nefrektomijo. Štiriindvajset (24, 67 %) jih je imelo stanje zmogljivosti (PS) po *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) = 1, 12 (33 %) pa je imelo PS po ECOG = 0.

Pri bolnikih, ki so se zdravili s 25 mg temsirolimusa na teden, je bilo OS 13,8 meseca (95 % IZ: 9,0, 18,7 meseca); ORR je bil 5,6 % (95 % IZ: 0,7, 18,7 %).

Limfom plaščnih celic

Varnost in učinkovitost intravenskega temsirolimusa za zdravljenje recidivnega in/ali proti zdravljenju odpornega MCL so proučevali v naslednji klinični študiji 3. faze.

Klinično preskušanje MCL

Klinično preskušanje MCL je kontrolirana, randomizirana, odprta, multicentrična študija pri ambulantnih bolnikih, v kateri so primerjali 2 različni shemi odmerjanja temsirolimusa z zdravljenjem, ki ga izbere raziskovalec, in sicer pri bolnikih z recidivnim in/ali proti zdravljenju odpornim MCL. Za študijo so bili primerni preskušanci z MCL (ki je bil potrjen s histologijo, imunofenotipom in analizo ciklina D1), ki so prejeli od 2 do 7 predhodnih terapij, ki so vključevale antracikline in alkilirajoče

snovi, in rituksimab (in so lahko vključevale presadek hematopoetskih matičnih celic) in katerih bolezni se je ponovila in/ali je bila odporna proti zdravljenju. Preskušanci so bili v razmerju 1:1:1 randomizirani v skupino, ki je prejela intravenski temsirolimus v odmerku 175 mg (3 zaporedni tedenski odmerki), ki mu je sledilo 75 mg na teden (n = 54); v skupino, ki je prejela intravenski temsirolimus 175 mg (3 zaporedni tedenski odmerki), ki mu je sledilo 25 mg na teden (n = 54), ali v skupino, ki je prejela monoterapijo, ki jo je izbral raziskovalec (kot je bilo specificirano v protokolu; n = 54). Zdravljenje, ki ga je izbral raziskovalec, je vključevalo: gemcitabin (intravensko: 22 [41,5 %]), fludarabin (intravensko: 12 [22,6 %] ali peroralno: 2 [3,8 %]), klorambucil (peroralno: 3 [5,7 %]), kladribin (intravensko: 3 [5,7 %]), etopozid (intravensko: 3 [5,7 %]), ciklofosfamid (peroralno: 2 [3,8 %]), talidomid (peroralno: 2 [3,8 %]), vinblastin (intravensko: 2 [3,8 %]), alemtuzumab (intravensko: 1 [1,9 %]) in lenalidomid (peroralno: 1 [1,9 %]). Primarni opazovani dogodek je bil PFS, ugotovljen s pregledom neodvisnega radiologa in onkologa. Sekundarni opazovani dogodek je bila ocena učinkovitosti, ki je vključevala OS in ORR.

Rezultati kliničnega preskušanja MCL so povzeti v naslednji preglednici. Temsirolimus 175/75 (temsirolimus 175 mg na teden 3 tedne, ki mu je sledilo 75 mg na teden) je povzročil izboljšanje PFS v primerjavi z zdravljenjem, ki ga je izbral raziskovalec, in sicer pri bolnikih z recidivnim in/ali proti zdravljenju odpornim MCL, ki je bilo statistično pomembno (razmerje ogroženosti = 0,44; vrednost p = 0,0009). Mediano PFS skupine, ki je prejela temsirolimus 175/75 mg (4,8 meseca) je bilo v primerjavi s skupino, ki je prejela zdravljenje, ki ga je izbral raziskovalec (1,9 meseca), podaljšano za 2,9 meseca. OS je bil podoben.

Temsirolimus je bil povezan tudi s statistično pomembnimi prednostmi pred zdravljenjem, ki ga je izbral raziskovalec, in sicer v sekundarnem opazovanem dogodku ORR. Ocene PFS in ORR so temeljile na neodvisni slepi radiološki oceni tumorskega odziva z uporabo meril *International Workshop Criteria*.

Povzetek rezultatov učinkovitosti temsirolimusa v kliničnem preskušanju MCL

Parameter	temsirolimus 175/75 mg n = 54	Po izbiri raziskovalca (<i>inv choice</i>) n = 54	Vrednost p	Razmerje ogroženosti (97,5 % IZ) ^a
Mediano preživetje brez napredovanja bolezni ^b meseci (97,5 % IZ)	4,8 (3,1; 8,1)	1,9 (1,6; 2,5)	0,0009 ^c	0,44 (0,25; 0,78)
Objektivni odziv na zdravljenje ^b % (95% IZ)	22,2 (11,1; 33,3)	1,9 (0,0; 5,4)	0,0019 ^d	NA
Celokupno preživetje meseci (95 % IZ)	12,8 (8,6; 22,3)	10,3 (5,8; 15,8)	0,2970 ^c	0,78 (0,49; 1,24)
Enoletno preživetje % (97,5 % IZ)	0,47 (0,31; 0,61)	0,46 (0,30; 0,60)		

^a V primerjavi z *inv choice* (= zdravljenje po izbiri raziskovalca) na podlagi Coxovega modela proporcionalnega tveganja.

^b Ocena bolezni temelji na radiografskem pregledu neodvisnih radiologov in pregledu kliničnih podatkov s strani neodvisnih onkologov.

^c V primerjavi z *inv choice* na podlagi testa log-rank.

^d V primerjavi z *inv choice* samo na podlagi Fisherjevega eksaktnega testa.

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; NA = navedba smiselno ni potrebna.

V kraku s temsirolimusom 175 mg (3 zaporedni tedenski odmerki), ki mu je sledilo zdravljenje s 25 mg na teden, ni prišlo do pomembnega podaljšanja PFS v primerjavi z zdravljenjem po izbiri raziskovalca (mediana 3,4 v primerjavi z 1,9 meseca, razmerje ogroženosti = 0,65, IZ = 0,39; 1,10, p = 0,0618).

V kliničnem preskušanju MCL ni bilo razlik v učinkovitosti pri bolnikih glede na starost, spol, raso, zemljepisno območje ali izhodiščne značilnosti bolezni.

Pediatrična populacija

V študiji 1./2. faze o varnosti in raziskovalni učinkovitosti, je 71 bolnikov (59 bolnikov, starih od 1 do 17 let, in 12 bolnikov, starih od 18 do 21 let) prejelo temsirolimus v 60-minutni intravenski infuziji enkrat tedensko v tri tedne trajajočih ciklikih. V prvem delu je 14 bolnikov, starih od 1 do 17 let, z napredovalimi ponavljajočimi/neodzivnimi čvrstimi tumorji prejelo temsirolimus v odmerkih od 10 mg/m² do 150 mg/m². V drugem delu so 45 bolnikom, starim od 1 do 17 let, s ponavljajočim/ponovljenim rhabdomyosarkomom, nevroblastomom, ali gliomom visoke stopnje dajali temsirolimus v odmerku 75 mg/m² na teden. Neželeni učinki so bili na splošno podobni tistim, ki so jih opazili pri odraslih (glejte poglavje 4.8).

Ugotovili so, da je bil temsirolimus neučinkovit pri pediatričnih bolnikih z nevroblastomom, rhabdomyosarkomom in gliomom visoke stopnje (n = 52). Pri bolnikih z nevroblastomom je objektivni odziv na zdravljenje znašal 5,3 % (95 % IZ: 0,1 %; 26,0 %). Po 12 tednih zdravljenja niso opazili nobenega odziva pri bolnikih z rhabdomyosarkomom ali gliomom visoke stopnje. Nobena izmed 3 skupin ni dosegla merila za napredovanje v drugo stopnjo Simonove 2-stopenjske sheme.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s temsirolimusom za vse podskupine pediatrične populacije pri MCL (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Potem ko so bolnikom z rakom dali en 25 mg intravenski odmerek temsirolimusa, je bila povprečna C_{max} v polni krvi 585 ng/ml (koeficient variance [CV] = 14 %), povprečna AUC v krvi pa je bila 1627 ng·h/ml (CV = 26 %). Pri bolnikih, ki so 3 tedne prejeli 175 mg na teden, nato pa 75 mg na teden, je bila ocenjena C_{max} v polni krvi na koncu infuzije 2.457 ng/ml v 1. tednu in 2.574 ng/ml v 3. tednu.

Porazdelitev

Temsirolimus kaže poliekspencialno zmanjševanje koncentracije v polni krvi, porazdelitev pa lahko pripišemo preferenčni vezavi na FKBP-12 v krvničkah. Povprečje ± standardna deviacija (SD) disociacijske konstante (K_d) vezave je bilo 5,1 ± 3,0 ng/ml, kar pomeni koncentracijo, pri kateri je bilo zasedenih 50 % vezavnih mest v krvničkah. Porazdelitev temsirolimusa je odvisna od odmerka s povprečno (10., 90. percentila) maksimalno specifično vezavo v krvničkah 1,4 mg (od 0,47 do 2,5 mg). Po enem samem 25 mg intravenskem odmerku temsirolimusa je bil povprečen porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja v polni krvi pri bolnikih z rakom 172 litrov.

Biotransformacija

Sirolimus, ki je enako močan presnovek kot temsirolimus, so pri ljudeh opazili kot glavni presnovek po intravenskem zdravljenju. Med raziskavami presnove temsirolimusa *in vitro* so našli sirolimus, seko-temsirolimus in seko-sirolimus; druge presnovne poti so bile hidroksilacija, redukcija in demetilacija. Potem ko so bolnikom z rakom dali en 25 mg intravenski odmerek, je bila AUC sirolimusa 2,7-krat večja od AUC temsirolimusa, kar je bilo predvsem posledica daljše razpolovne dobe sirolimusa.

Izločanje

Po enem 25 mg intravenskem odmerku temsirolimusa je bil njegov povprečni ± SD sistemski očistek

iz polne krvi $11,4 \pm 2,4$ l/h. Povprečna razpolovna doba temsirolimusa je bila 17,7 ure, sirolimusa pa 73,3 ure. Po aplikaciji [14 C] temsirolimusa se je le-ta izločal iz telesa pretežno z blatom (78 %), 4,6 % danega odmerka učinkovine in presnovkov pa se je izločilo preko ledvic. V vzorcih človeškega blata niso odkrili sulfatnih ali glukuronidnih konjugatov, kar kaže na to, da sulfatacija in glukuronidacija nista pomembni poti, vpleteni v izločanje temsirolimusa. Zato ni pričakovati, da bi zaviralci teh presnovnih poti vplivali na odstranjevanje temsirolimusa iz telesa.

Z modelom napovedane vrednosti za očistek iz plazme po odmerku 175 mg na teden 3 tedne, nato pa 75 mg na teden 3 tedne, kažejo, da so bile najmanjše koncentracije presnovkov temsirolimusa in sirolimusa približno 1,2 ng/ml oziroma 10,7 ng/ml.

Dokazali so, da sta temsirolimus in sirolimus substrata za P-gp *in vitro*.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Zaviranje izoform CYP

V študijah na mikrosomih človeških jeter *in vitro* je temsirolimus zavrl katalitično aktivnost CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C9 in CYP2C8 z vrednostmi K_i 3,1; 1,5; 14 oziroma 27 μ M.

Vrednosti IC_{50} za zaviranje CYP2B6 in CYP2E1 s temsirolimusom sta bili 48 oziroma 100 μ M. Na podlagi povprečne koncentracije C_{max} v polni krvi, ki je bila 2,6 μ M za temsirolimus pri bolnikih z MCL, ki so prejeli odmerek 175 mg, obstaja možnost interakcij s sočasno uporabljanimi zdravili, ki so substrati za CYP3A4/5 pri bolnikih, zdravljenih s 175 mg odmerkom temsirolimusa (glejte poglavje 4.5). Farmakokinetično modeliranje na osnovi fizioloških lastnosti je pokazalo, da se lahko po 4- tedenskem zdravljenju s temsirolimusom, AUC midazolama poveča od 3- do 4-krat, C_{max} pa 1,5-krat v primeru aplikacije midazolama v roku nekaj ur po začetku infuzije temsirolimusa. Vendar ni verjetno, da bi koncentracije temsirolimusa v polni krvi po intravenskem dajanju temsirolimusa zavirale presnovni očistek sočasnih zdravil, ki so substrati za CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 ali CYP2E1.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Pri zdravljenju bolnikov z okvaro jeter je potrebna previdnost.

Temsirolimus se iz telesa odstranjuje pretežno preko jeter.

Farmakokinetiko temsirolimusa in sirolimusa so raziskovali v odprti študiji večanja odmerka pri 110 bolnikih z napredovalimi malignimi tumorji in bodisi normalnim ali okvarjenim delovanjem jeter. Pri 7 bolnikih s hudimi okvarami jeter (ODWG, skupina D), ki so prejeli odmerek 10 mg temsirolimusa, je bila srednja AUC temsirolimusa ~1,7-krat večja kot pri 7 bolnikih z blago okvaro jeter (ODWG, skupina B). Pri bolnikih s hudimi okvarami jeter je priporočljivo zmanjšanje odmerka temsirolimusa na 10 mg. Ta odmerek zagotovi izpostavljenost temsirolimusu in sirolimusu v krvi (povprečna AUC_{vsota} približno 6.510 ng·h/ml; n = 7), ki je podobna izpostavljenosti po odmerku 25 mg (povprečna AUC_{vsota} približno 6.580 ng·h/ml; n = 6) pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

AUC_{vsota} za temsirolimus in sirolimus na 8. dan pri bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter, ki so prejeli 25 mg temsirolimusa, je bila podobna kot pri bolnikih brez okvare jeter, ki so prejeli odmerek 75 mg (blaga okvara: povprečna AUC_{vsota} približno 9.770 ng·h/ml; n = 13; zmerna okvara: povprečna AUC_{vsota} približno 12.380 ng·h/ml; n = 6; normalno delovanje: povprečna AUC_{vsota} približno 10.580 ng·h/ml; n = 4).

Spol, telesna masa, rasa, starost

Spol ne vpliva pomembno na farmakokinetiko temsirolimusa in sirolimusa. Pri primerjavi podatkov, pridobljenih na populaciji belcev, s populacijo Japoncev ali črncev se niso pokazale pomembne razlike

pri izpostavljenosti.

Na podlagi analize podatkov s populacijsko farmakokinetiko je bila zvečana telesna masa (med 38,6 in 158,9 kg) povezana z dvakrat večjim razponom najmanjših koncentracij sirolimusa v polni krvi.

No voljo so podatki o farmakokinetiki temsirolimusa in sirolimusa pri bolnikih, starih do 79 let. Zdi se, da starost ne vpliva pomembno na farmakokinetiko temsirolimusa in sirolimusa.

Pediatrična populacija

Pri pediatrični populaciji je bil očistek temsirolimusa iz organizma manjši, izpostavljenost (AUC) pa večja kot pri odraslih. Nasprotno pa je bila izpostavljenost sirolimusu pri pediatričnih bolnikih sorazmerno manjša, tako da je bila neto izpostavljenost, merjena z vsoto vrednosti AUC temsirolimusa in sirolimusa (AUC_{vsota}), primerljiva z izpostavljenostjo, ugotovljeno pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželene reakcije, ki jih niso opazili v kliničnih študijah, pač pa pri živalih pri ravneh izpostavljenosti, ki so bile podobne ali celo manjše od ravni klinične izpostavljenosti in za katere je možno, da bi bile pomembne za klinično uporabo, so bile: vakuolizacija otočnih celic trebušne slinavke (podgana), tubulna degeneracija mod (miš, podgana in opica), limfoidna atrofija (miš, podgana in opica), vnetje kolona/cekuma z mešanimi celicami (opica) in pljučna fosfolipidoza (podgana).

Pri opicah so opazili drisko z vnetjem cekuma ali kolona z mešanimi celicami, ki je bila povezana z vnetnim odzivom in bi lahko bila posledica uničenja normalne črevesne flore.

Splošne vnetne odzive, na katere kažejo zvišan fibrinogen in nevtrofilci in/ali spremembe serumskih beljakovin, so opazili pri miših, podganah in opicah, čeprav so v nekaterih primerih te klinično-patološke spremembe pripisali vnetju kože ali črevesa, kot je opisano zgoraj. Pri nekaterih živalih ni bilo nobenih specifičnih kliničnih opažanj ali histoloških sprememb, ki bi kazale na vnetje.

Temsirolimus v bateriji testov *in vitro* (bakterijski test povratnih mutacij pri bakterijah *Salmonella typhimurium* in *Escherichia coli*, test naprednih mutacij v celicah limfoma pri miši in test kromosomskih aberacij v ovarijskih celicah kitajskega hrčka) in *in vivo* (mišji mikrojedrni test) ni bil genotoksičen.

Raziskav kancerogenosti s temsirolimusom niso izvedli; je pa bil sirolimus, ki je glavni presnovek temsirolimusa pri človeku, kancerogen pri miših in podganah. Pri miših in/ali podganah so v opravljenih raziskavah kancerogenosti poročali o naslednjih učinkih: granulocitna levkemija, limfom, hepatocelularni adenom in karcinom ter testikularni adenom.

Pri miših, podganah in opicah so opazili zmanjšanje teže mod in/ali histološke lezije (npr. tubulno atrofijo in tubulne celice velikanke). Pri podganah je te spremembe spremljala zmanjšana teža pomožnih spolnih organov (obmodkov, prostate, semenjakov). V raziskavah toksičnosti za razmnoževanje pri živalih so pri podganjih samcih poročali o zmanjšani plodnosti in delno reverzibilnem zmanjšanju števila semenčic. Izpostavljenosti pri živalih so bile manjše od tistih, ki so jih ugotovili pri ljudeh, ki so prejeli klinično pomembne odmerke temsirolimusa.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Koncentrat
brezvodni etanol
propilenglikol

citronska kislina
butilirani hidroksianizol
butilirani hidroksitoluen

Vehikel

polisorbat 80
makrogol 400
brezvodni etanol

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Zdravila Temsirolimus Accord 30 mg koncentrat ne smemo direktno dodati vodnim raztopinam za infundiranje. Direktno dodajanje zdravila Temsirolimus Accord 30 mg koncentrat vodnim raztopinam povzroči obarjanje zdravila.

Zdravilo Temsirolimus Accord 30 mg koncentrat pred dodajanjem raztopini za infundiranje vedno razredčimo z 1,8 ml vehikla, odvzetega iz priložene viala. Mešanico koncentrata in vehikla smemo uporabiti samo v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Zdravilo Temsirolimus Accord po redčenju vsebuje polisorbat 80, za katerega je znano, da zveča hitrost ekstrakcije di-(2-etilheksil)ftalata (DEHP) iz polivinilklorida (PVC). To nekompatibilnost je treba upoštevati pri pripravi in uporabi zdravila Temsirolimus Accord. Pomembno je, da natančno sledimo priporočilom v poglavjih 4.2 in 6.6.

Za dajanje pripravkov, ki vsebujejo polisorbat 80, ne smemo uporabljati vrečk in medicinskih pripomočkov iz polivinilklorida, ker polisorbat 80 ekstrahira DEHP iz PVC.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta

Po prvem redčenju zdravila Temsirolimus Accord 30 mg koncentrat z 1,8 ml priloženega vehikla
Kemična in fizikalna stabilnost je bila dokazana za 24 ur, če je zdravilo shranjeno pri temperaturi do 25 °C in zaščiteno pred svetlobo

Po nadaljnjem redčenju mešanice koncentrata in vehikla z raztopino natrijevega klorida za injiciranje v koncentraciji 9 mg/ml (0,9 %)

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 6 ur, če je shranjeno pri temperaturi do 25 °C in zaščiteno pred svetlobo.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo porabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Koncentrat

Viala iz prozornega stekla (tipa 1) z zaporko FluroTec iz butilne gume in rdečo plastično zaporko, zavarjeno z aluminijem; viala vsebuje 1,2 ml koncentrata.

Vehikel

Viala iz prozornega stekla (tipa 1) z zamaškom iz bromobutilne gume s teflonsko oblogo in temnomodro plastično zaporko, zavarjeno z aluminijem; viala vsebuje 2,2 ml vehikla.

Velikost pakiranja: 1 viala s koncentratom in 1 viala z vehiklom.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Med ravnanjem z zdravilom in pripravo mešanic je treba zdravilo Temsirolimus Accord varovati pred močno sobno in sončno svetlobo.

Zdravilo Temsirolimus Accord po redčenju vsebuje polisorbit 80, zato je treba uporabljati materiale, primerne za dajanje zdravila (glejte poglavji 6.1 in 6.2).

Vrečke/vsebniki, ki pridejo v stik z zdravilom Temsirolimus Accord, morajo biti izdelani iz stekla ali poliolefina (npr. polietilena).

Koncentrat in vehikel zdravila Temsirolimus Accord je treba pred dajanjem vizualno pregledati glede prisotnosti delcev in obarvanja.

Ne uporabljajte, če so prisotni delci ali če je prišlo do obarvanja. Uporabite novo vialo.

Redčenje

Preden se koncentrat za raztopino za infundiranje doda v raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, ga je treba razredčiti s priloženim vehiklom.

Opozorilo: Pri MCL bo za vsak odmerek, večji od 25 mg, potrebnih več vial. Vsako vialo zdravila Temsirolimus Accord je treba razredčiti v skladu z navodili v nadaljevanju. Potrebno količino mešanice koncentrata in vehikla iz vsake viala je treba zmešati v eni injekcijski brizgi za hitro injiciranje v 250 ml raztopine (9 mg/ml; 0,9 %) natrijevega klorida za injiciranje (glejte poglavje 4.2).

Mešanico koncentrata in vehikla je treba pred dajanjem vizualno pregledati glede prisotnosti delcev in obarvanja.

Ne uporabljajte, če so prisotni delci ali če je prišlo do obarvanja.

Pri pripravi raztopine je treba na aseptičen način in v skladu z lokalnimi standardi za ravnanje s citotoksičnimi/citostatičnimi zdravili izvesti naslednji dvostopenjski postopek:

1. KORAK: REDČENJE KONCENTRATA ZA RAZTOPINO ZA INFUNDIRANJE S PRILOŽENIM VEHIKLOM

- Odvzemite 1,8 ml vehikla iz priložene viala.
- Injicirajte teh 1,8 ml vehikla v vialo z zdravilom Temsirolimus Accord 30 mg koncentrat.
- Dobro zmešajte vehikel in koncentrat z obračanjem viala. Počakati je treba dovolj dolgo, da izginejo zračni mehurčki. Raztopina mora biti bistra do rahlo motna, brezbarvna do svetlo rumena do rumena raztopina, praktično brez vidnih delcev.

Ena viala zdravila Temsirolimus Accord koncentrat vsebuje 30 mg temsirolimusa; ko zmešate 1,2

ml koncentrata z 1,8 ml priloženega vehikla, dobite skupni volumen 3,0 ml, koncentracija temsirolimusa pa bo 10 mg/ml. Mešanica koncentrata in vehikla je pri temperaturi 25 °C stabilna do 24 ur.

2. KORAK: DODAJANJE MEŠANICE KONCENTRATA ZA RAZTOPINO ZA INFUNDIRANJE IN VEHIKLA V RAZTOPINO NATRIJEVEGA KLORIDA 9 MG/ML (0,9 %) ZA INJICIRANJE

- Odvzemite potrebno količino mešanice koncentrata in vehikla (ki vsebuje 10 mg temsirolimusa na ml) iz vial; tj. 2,5 ml za 25 mg odmerek temsirolimusa.
- Hitro injicirajte odvzeti volumen v 250 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, da zagotovite ustrezno mešanje.

Premešajte pripravljeno mešanico z obračanjem vrečke ali steklenice in ne stresajte preveč, da ne pride do penjenja.

Končno razredčeno raztopino v vrečki ali steklenici pred dajanjem vizualno preglejte glede prisotnosti delcev ali obarvanja. Mešanico zdravila Temsirolimus Accord ter raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje je treba zaščititi pred močno sobno in sončno svetlobo.

Uporaba

- Končna razredčena raztopina mora biti do konca porabljena v šestih urah od takrat, ko zdravilo Temsirolimus Accord prvič dodate raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.
- Zdravilo Temsirolimus Accord infundiramo enkrat na teden, infuzija naj traja 30-60 minut. Pri dajanju zdravila ima prednost uporaba infuzijske črpalke, ker z njo zagotovimo natančno dajanje zdravila.

Uporabljati je treba materiale, primerne za dajanje zdravila, s čimer se izognemo večjim izgubam zdravila in zmanjšamo hitrost ekstrakcije DEHP. Pri dajanju zdravila morate uporabljati infuzijske sisteme, ki ne vsebujejo niti DEHP niti PVC in so opremljeni s primernim filtrom. Za dajanje zdravila priporočajo polietersulfonski filter v infuzijskem sistemu s porami, ki niso večje od 5 mikronov, da se izognete možnosti, da bi infundirali delce, večje od 5 mikronov. Če infuzijski sistem, ki je na voljo, nima zaporedno vključenega filtra, morate dodati filter na koncu infuzijskega sistema (tj. končni filter), preden mešanica doseže bolnikovo veno. Uporabljate lahko različne končne filtre, pri katerih sega velikost filtrirnih por od 0,2 mikrona do 5 mikronov. Uporaba obeh filtrov, zaporedno vključenega in končnega, ni priporočljiva (glejte poglavji 6.1 in 6.2).

- Zdravilo Temsirolimus Accord po redčenju vsebuje polisorbit 80, zato je treba uporabljati materiale, primerne za dajanje zdravila (glejte poglavji 6.1 in 6.2). Pomembno je, da natančno sledimo priporočilom v poglavju 4.2.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/21/02827/001

9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18.6.2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7.2.2021