

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Torisel 30 mg πυκνό σκεύασμα και διαλύτης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο του πυκνού σκευάσματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 30 mg temsirolimus.

Μετά από την πρώτη αραίωση του πυκνού σκευάσματος με 1,8 ml του διαλύτη, η συγκέντρωση του temsirolimus είναι 10 mg/ml (βλ. παράγραφο 4.2).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Αιθανόλη

- 1 φιαλίδιο πυκνού σκευάσματος περιέχει 474 mg άνυδρης αιθανόλης που ισοδυναμεί με 394,6 mg/ml (39,46% w/v).
- 1,8 ml του παρεχόμενου διαλύτη περιέχει 358 mg άνυδρης αιθανόλης που ισοδυναμεί με 199,1 mg/ml (19,91% w/v).

Προπυλενογλυκόλη

- 1 φιαλίδιο πυκνού σκευάσματος περιέχει 604 mg προπυλενογλυκόλης που ισοδυναμεί με 503,3 mg/ml (50,33% w/v).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό σκεύασμα και διαλύτης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό σκεύασμα).

Το πυκνό σκεύασμα είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα, ελεύθερο ορατών σωματιδίων.

Ο διαλύτης είναι ένα διαυγές έως ελαφρά θολό, ελαφρώς κίτρινο έως κίτρινο διάλυμα, ελεύθερο ορατών σωματιδίων.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Καρκίνωμα νεφρών

Το Torisel ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής των ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο καρκίνωμα νεφρών (RCC-Renal Cell Carcinoma) που έχουν τουλάχιστον τρεις από τους έξι προγνωστικούς παράγοντες κινδύνου (βλ. παράγραφο 5.1).

Λέμφωμα από κύτταρα μανδύα

Το Torisel ενδείκνυται για τη θεραπεία των ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζον και/ή ανθεκτικό στη θεραπεία λέμφωμα από κύτταρα μανδύα (MCL-Mantle Cell Lymphoma) (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη γιατρού με εμπειρία στη χρήση αντινεοπλασματικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Δοσολογία

Πρέπει να χορηγείται στους ασθενείς διφαινυδραμίνη 25 mg έως 50 mg (ή παρόμοιο αντισταμινικό) ενδοφλεβίως περίπου 30 λεπτά πριν την έναρξη της κάθε δόσης temsirolimus (βλ. παράγραφο 4.4).

Η θεραπεία με Torisel θα πρέπει να συνεχιστεί έως ότου ο ασθενής δεν έχει πλέον κλινικό όφελος από τη θεραπεία ή μέχρι να παρατηρηθεί μη αποδεκτή τοξικότητα.

Καρκίνωμα νεφρών

Η συνιστώμενη δόση του temsirolimus σε προχωρημένο RCC είναι 25 mg χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση εντός χρονικού διαστήματος 30 έως 60 λεπτών μία φορά την εβδομάδα.

Η αντιμετώπιση ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτήσει προσωρινή διακοπή και/ή μείωση της δόσης της θεραπείας με temsirolimus. Αν μία ύποπτη αντίδραση δεν αντιμετωπίζεται με καθυστερήσεις της δόσης, τότε το temsirolimus μπορεί να μειωθεί κατά 5 mg/εβδομάδα.

Λέμφωμα από κύτταρα μανδύα

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του temsirolimus σε MCL είναι 175 mg, με έγχυση μέσα σε περίοδο 30 έως 60 λεπτών μία φορά την εβδομάδα για 3 εβδομάδες, ακολουθούμενο από εβδομαδιαίες δόσεις των 75 mg, με έγχυση μέσα σε περίοδο 30 έως 60 λεπτών. Η δόση έναρξης των 175 mg συσχετίστηκε με μία σημαντική συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών και απαιτήθηκαν μειώσεις/καθυστερήσεις της δόσης, στην πλειοψηφία των ασθενών. Η συμβολή των αρχικών δόσεων των 175 mg στην αποτελεσματικότητα δεν είναι προς το παρόν γνωστή.

Η αντιμετώπιση ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτήσει προσωρινή διακοπή και/ή μείωση της δόσης της θεραπείας με temsirolimus σύμφωνα με τις οδηγίες στους ακόλουθους πίνακες. Εάν μία ύποπτη αντίδραση δεν αντιμετωπίζεται με καθυστερήσεις της δόσης και/ή βέλτιστη ιατρική θεραπεία, τότε η δόση του temsirolimus θα πρέπει να μειωθεί σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα μείωσης της δόσης.

Επίπεδα μείωσης της δόσης

Επίπεδο μείωσης της δόσης	Αρχική δόση 175 mg	Συνεχόμενη δόση^a 75 mg
-1	75 mg	50 mg
-2	50 mg	25 mg

^a Στην κλινική δοκιμή MCL επιτράπηκαν μέχρι δύο μειώσεις του επιπέδου δόσης ανά ασθενή.

Προσαρμογές της δόσης του temsirolimus βάσει εβδομαδιαίου ANC και αριθμού αιμοπεταλίων

ANC	Αιμοπετάλια	Δόση του temsirolimus
≥1,0 x 10 ⁹ /l	≥50 x 10 ⁹ /l	100% της προγραμματισμένης δόσης
<1,0 x 10 ⁹ /l	<50 x 10 ⁹ /l	Συγκράτηση ^a

^a Κατά την επαναφορά του ANC σε ≥1,0 x 10⁹/l (1000 cells/mm³) και των αιμοπεταλίων σε ≥50 x 10⁹/l (50.000 cells/mm³), οι δόσεις θα πρέπει να προσαρμοστούν στο επόμενο πιο χαμηλό επίπεδο της δόσης σύμφωνα με τον παραπάνω πίνακα. Εάν στο νέο επίπεδο μείωσης της δόσης, ο ασθενής δε μπορεί να διατηρήσει το ANC >1,0 x 10⁹/l και τα αιμοπετάλια >50 x 10⁹/l, τότε το επόμενο πιο χαμηλό επίπεδο δόσης θα πρέπει να χορηγείται κατόπιν επαναφοράς των μετρήσεων.

Σύντμηση: ANC = απόλυτος αριθμός των ουδετεροφύλων.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται καμία ειδική προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Θα πρέπει να γίνεται προσεκτική χρήση του temsirolimus σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Θα πρέπει να γίνεται προσεκτική χρήση του temsirolimus σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Για ασθενείς με προχωρημένο RCC και ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δε συνιστάται καμία προσαρμογή στη δοσολογία. Για ασθενείς με RCC και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η συνιστώμενη δόση για τους ασθενείς που έχουν επίπεδα αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/l$ κατά την έναρξη της θεραπείας, είναι 10 mg ενδοφλεβίως με έγχυση μέσα σε περίοδο 30 έως 60 λεπτών μία φορά την εβδομάδα, (βλ. παράγραφο 5.2).

Για ασθενείς με MCL και ήπια ηπατική δυσλειτουργία δε συνιστάται καμία προσαρμογή στη δοσολογία. Το temsirolimus δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με MCL και μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του temsirolimus σε παιδιατρικό πληθυσμό για τις ενδείξεις RCC και MCL.

Το temsirolimus δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιατρικό πληθυσμό για τη θεραπεία του νευροβλαστώματος, του ραβδομυοσαρκώματος και του γλοιώματος υψηλού βαθμού, λόγω αμφιβολιών σχετικά με την αποτελεσματικότητα με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα (βλέπε παράγραφο 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Το Torisel προορίζεται αποκλειστικά για ενδοφλέβια χρήση. Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση.

Το φιαλίδιο πυκνού σκευάσματος πρέπει πρώτα να αραιώνεται με 1,8 ml του παρεχόμενου διαλύτη προκειμένου να επιτευχθεί μια συγκέντρωση των 10 mg/ml temsirolimus. Η απαιτούμενη ποσότητα του μείγματος temsirolimus-διαλύτη (10 mg/ml) πρέπει να αναρροφάται και στη συνέχεια να ενίεται γρήγορα σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση και την προετοιμασία του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στο temsirolimus, στους μεταβολίτες του (συμπεριλαμβανομένου του sirolimus), στο πολυσορβικό 80 ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Χρήση του temsirolimus σε ασθενείς με MCL με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η συχνότητα και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι δοσο-εξαρτώμενη. Οι ασθενείς

που λαμβάνουν τη δόση έναρξης των 175 mg εβδομαδιαίως για τη θεραπεία του MCL, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν απόφαση μειώσεων/καθυστερήσεων της δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το temsirolimus δε συστήνεται για χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.1).

Ηλικιωμένοι

Βάσει των αποτελεσμάτων μίας μελέτης Φάσης 3 σε RCC, οι ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών) μπορεί να είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων του οιδήματος, διάρροιας και πνευμονίας. Βάσει των αποτελεσμάτων μίας μελέτης Φάσης 3 σε MCL, οι ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών) μπορεί να είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων της υπεζωκοτικής συλλογής, άγχους, κατάθλιψης, αϋπνίας, δύσπνοιας, λευκοπενίας, λεμφοπενίας, μυαλγίας, αρθραλγίας, απώλειας γεύσης, ζάλης, λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, βλεννογονίτιδας και ρινίτιδας.

Νεφρική δυσλειτουργία/νεφρική ανεπάρκεια

Η απέκκριση του temsirolimus από τα νεφρά είναι αμελητέα· δεν έχουν γίνει μελέτες σε ασθενείς με διαφόρου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Το temsirolimus δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση.

Έχει παρατηρηθεί νεφρική ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων εκβάσεων) σε ασθενείς που έλαβαν temsirolimus για προχωρημένο RCC και/ή με προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.8).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η θεραπεία ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία χρήζει προσοχής.

Το temsirolimus αποβάλλεται κυρίως από το ήπαρ. Σε μία ανοικτής επισημάνσης, μελέτη Φάσης 1, με κλιμάκωση της δόσης σε 110 άτομα με προχωρημένου βαθμού κακοήθειες και είτε με φυσιολογική είτε διαταραγμένη ηπατική λειτουργία, οι συγκεντρώσεις του temsirolimus και του μεταβολίτη του, sirolimus, αυξήθηκαν σε ασθενείς με αυξημένη ηπατική αμινοτρανσφεράση (AST) ή επίπεδα χολερυθρίνης. Συνιστάται αξιολόγηση της AST και των επιπέδων χολερυθρίνης πριν και περιοδικά μετά την έναρξη της θεραπείας με temsirolimus. Ένα αυξημένο ποσοστό θανατηφόρων συμβαμάτων παρατηρήθηκε σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Τα θανατηφόρα συμβαμάτων συμπεριελάμβαναν και εκείνα που οφείλονταν σε πρόοδο της νόσου, ωστόσο μία αιτιώδης συσχέτιση δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Βάσει της μελέτης Φάσης 1, δε συνιστάται καμία προσαρμογή της δόσης temsirolimus για τους ασθενείς με RCC και με αριθμό αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/l$ κατά την έναρξη της θεραπείας, και με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη έως και 3 φορές το ανώτατο όριο της φυσιολογικής τιμής [ULN] με οποιαδήποτε διαταραχή της AST ή όπως καθορίζεται από την ταξινόμηση A ή B κατά Child-Pugh). Για ασθενείς με RCC και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη >3 φορές το ULN με οποιαδήποτε διαταραχή της AST ή όπως καθορίζεται από την ταξινόμηση C κατά Child-Pugh), η συνιστώμενη δόση για τους ασθενείς που έχουν επίπεδα αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/l$ κατά την έναρξη της θεραπείας, είναι 10 mg ενδοφλεβίως, με έγχυση μέσα σε περίοδο 30 έως 60 λεπτών μία φορά την εβδομάδα, (βλ. παράγραφο 4.2).

Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία

Ασθενείς με όγκους κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (πρωτοπαθείς όγκοι ΚΝΣ ή μεταστάσεις)

και/ή που λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπευτική αγωγή μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων εκβάσεων) καθώς λαμβάνουν θεραπεία με temsirolimus.

Θρομβοπενία, ουδετεροπενία και αναιμία

Στην κλινική δοκιμή MCL παρατηρήθηκαν θρομβοπενία και/ή ουδετεροπενία Βαθμού 3 και 4 (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με temsirolimus και αναπτύσσουν θρομβοπενία μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένης της επίσταξης (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που λαμβάνουν temsirolimus με ουδετεροπενία κατά την έναρξη της θεραπείας μπορεί να βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης εμπύρετης ουδετεροπενίας. Περιπτώσεις αναιμίας έχουν αναφερθεί σε RCC και MCL (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται παρακολούθηση των γενικών εξετάσεων αίματος πριν και περιοδικά μετά την έναρξη της θεραπείας με temsirolimus.

Λοιμώξεις

Οι ασθενείς μπορεί να είναι σε ανοσοκαταστολή και θα πρέπει να παρατηρούνται προσεκτικά για την εμφάνιση λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων ευκαιριακών λοιμώξεων. Μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν 175 mg/εβδομάδα για τη θεραπεία του MCL, οι λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων Βαθμού 3 και 4) αυξήθηκαν σημαντικά σε σύγκριση με χαμηλότερες δόσεις και σε σύγκριση με συμβατική χημειοθεραπεία. Περιπτώσεις πνευμονίας από *pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP), ορισμένες με θανατηφόρες εκβάσεις, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν temsirolimus, πολλοί από τους οποίους έλαβαν επίσης κορτικοστεροειδή ή άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Για ασθενείς στους οποίους απαιτείται η ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών ή άλλων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων, με βάση την τρέχουσα συνήθη θεραπεία, μπορεί να εξετασθεί η χορήγηση προφυλακτικής αγωγής για PCP.

Καταρράκτης

Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά καταρράκτη σε μερικούς ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό temsirolimus και ιντερφερόνης-α (IFN-α).

Υπερευαισθησία/αντιδράσεις στην έγχυση

Υπερευαισθησία/αντιδράσεις στην έγχυση (συμπεριλαμβανομένων μερικών απειλητικών για τη ζωή και σπάνιων με θανατηφόρες εκβάσεις αντιδράσεων), συμπεριλαμβανομένων και που δεν περιορίζονται σε έξαψη, θωρακικό άλγος, δύσπνοια, υπόταση, άπνοια, απώλεια συνείδησης, υπερευαισθησία και αναφυλαξία, έχουν συσχετισθεί με τη χορήγηση του temsirolimus (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αντιδράσεις αυτές μπορούν να συμβούν πολύ νωρίς κατά την πρώτη έγχυση, αλλά μπορούν επίσης να συμβούν με τις επακόλουθες εγχύσεις. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται από την αρχή της έγχυσης και θα πρέπει να είναι διαθέσιμη κατάλληλη υποστηρικτική φροντίδα. Η έγχυση του temsirolimus θα πρέπει να διακόπτεται σε όλους τους ασθενείς με σοβαρές αντιδράσεις στην έγχυση και θα πρέπει να χορηγηθεί κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Θα πρέπει να γίνεται αξιολόγηση του οφέλους/κινδύνου πριν από τη συνέχιση της θεραπείας με temsirolimus σε ασθενείς με σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις.

Αν κάποιος ασθενής αναπτύξει μία αντίδραση υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια της έγχυσης του temsirolimus παρά την προκαταρκτική αγωγή, πρέπει να σταματήσει η έγχυση και να παρακολουθείται ο ασθενής για τουλάχιστον 30 έως 60 λεπτά (εξαρτάται από τη σοβαρότητα της αντίδρασης). Κατά την κρίση του γιατρού, η θεραπεία μπορεί να επαναληφθεί μετά τη χορήγηση ενός ανταγωνιστή του υποδοχέα H₁ (διφαινυδραμίνη ή παρόμοιο αντισταμινικό), και ενός ανταγωνιστή του υποδοχέα H₂ (φαμοτιδίνη 20 mg ενδοφλεβίως ή ρανιτιδίνη 50 mg ενδοφλεβίως) περίπου 30 λεπτά πριν την επανεκκίνηση της έγχυσης του temsirolimus. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών μπορεί να εξετασθεί· ωστόσο, η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με κορτικοστεροειδές ειδικά σε αυτές τις περιπτώσεις δεν έχει τεκμηριωθεί. Η έγχυση μπορεί να επαναληφθεί στη συνέχεια με βραδύτερο

ρυθμό (μέχρι 60 λεπτά) και θα πρέπει να ολοκληρωθεί μέσα σε έξι ώρες από τη στιγμή που το temsirolimus προστίθεται αρχικά σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) προς έγχυση.

Επειδή συνιστάται η χορήγηση ενός H₁ αντισταμινικού στους ασθενείς πριν την έναρξη της ενδοφλέβιας έγχυσης με temsirolimus, θα πρέπει να γίνεται προσεκτική χρήση του temsirolimus σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στο αντισταμινικό ή σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν αντισταμινικό για άλλους ιατρικούς λόγους.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών/αναφυλακτοειδών αντιδράσεων, αγγειοοιδήματος, αποφολιδωτικής δερματίτιδας και αγγειίτιδας εξ' υπερευαισθησίας, έχουν συσχετισθεί με την από του στόματος χορήγηση sirolimus.

Υπεργλυκαιμία/δυσανεξία στη γλυκόζη/σακχαρώδη διαβήτης

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι η θεραπεία με temsirolimus μπορεί να σχετίζεται με αύξηση στα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σε διαβητικούς και μη-διαβητικούς ασθενείς. Στην κλινική δοκιμή RCC, μία κλινική δοκιμή Φάσης 3 για RCC, το 26% των ασθενών ανέφεραν υπεργλυκαιμία ως ανεπιθύμητη ενέργεια. Στην κλινική δοκιμή MCL, μία κλινική δοκιμή Φάσης 3 για MCL, 11% των ασθενών ανέφεραν υπεργλυκαιμία σαν ανεπιθύμητη ενέργεια. Το γεγονός αυτό μπορεί να οδηγήσει στην ανάγκη έναρξης ινσουλίνης ή αύξησης της δόσης, και/ή θεραπείας με υπογλυκαιμικό παράγοντα. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να αναφέρουν την υπερβολική δίψα ή οποιαδήποτε αύξηση του όγκου ή της συχνότητας της ούρησης.

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Έχουν υπάρξει περιπτώσεις μη ειδικής διάμεσης πνευμονίτιδας, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων αναφορών, που εμφανίζονται σε ασθενείς που έλαβαν εβδομαδιαίως temsirolimus ενδοφλέβως. Μερικοί ασθενείς ήταν ασυμπτωματικοί ή είχαν ελάχιστα συμπτώματα με πνευμονίτιδα που ανιχνεύτηκε σε υπολογιστική τομογραφία ή ακτινογραφία θώρακος. Άλλοι παρουσίασαν συμπτώματα όπως δύσπνοια, βήχα, και πυρετό. Σε μερικούς ασθενείς χρειάστηκε να διακοπεί η χορήγηση temsirolimus ή να χορηγηθεί θεραπεία με κορτικοστεροειδή και/ή αντιβιοτικά, ενώ μερικοί ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία χωρίς επιπρόσθετη παρέμβαση. Συνιστάται οι ασθενείς να υποβάλλονται στην αρχή σε ακτινογραφική αξιολόγηση με αξονική τομογραφία του πνεύμονα ή ακτινογραφία θώρακος πριν την έναρξη την θεραπείας με temsirolimus. Ενδέχεται να εξετασθεί παρακολούθηση με περιοδικές αξιολογήσεις. Συνιστάται να παρακολουθούνται στενά οι ασθενείς για την εμφάνιση κλινικών αναπνευστικών συμπτωμάτων και θα πρέπει να συμβουλευεται στους ασθενείς να αναφέρουν έγκαιρα οποιαδήποτε καινούργια αναπνευστικά συμπτώματα ή επιδείνωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων. Αν αναπτυχθούν σημαντικά κλινικά αναπνευστικά συμπτώματα, η χορήγηση του temsirolimus μπορεί να διακοπεί προσωρινά μέχρι την ανάκαμψη των συμπτωμάτων και τη βελτίωση των ραδιογραφικών ευρημάτων που σχετίζονται με την πνευμονίτιδα. Ευκαιριακές λοιμώξεις όπως η πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (PCP) πρέπει να εξετασθούν κατά τη διαφορική διάγνωση. Μπορεί να εξετασθεί η εμπειρική θεραπεία με κορτικοστεροειδή και/ή αντιβιοτικά. Για ασθενείς στους οποίους απαιτείται η χρήση κορτικοστεροειδών, μπορεί να εξετασθεί η χορήγηση προφυλακτικής αγωγής για PCP με βάση την τρέχουσα συνήθη θεραπεία.

Υπερλιπιδαιμία

Η χρήση του temsirolimus συσχετίστηκε με αυξήσεις στα τριγλυκερίδια και τη χοληστερόλη ορού. Στην RCC κλινική δοκιμή 1, η υπερλιπιδαιμία αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο 27% των ασθενών. Στην κλινική δοκιμή MCL, η υπερλιπιδαιμία αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο 9,3% των ασθενών. Αυτό μπορεί να χρειαστεί έναρξη ή αύξηση, της δόσης υπολιπιδαιμικών παραγόντων. Θα πρέπει να γίνεται έλεγχος της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων ορού πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με temsirolimus. Ο γνωστός συσχετισμός του temsirolimus με την υπερλιπιδαιμία ενδέχεται να δημιουργήσει προδιάθεση για έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Επιπλοκές επούλωσης τραύματος

Η χρήση του temsirolimus έχει συσχετισθεί με μη φυσιολογική επούλωση τραύματος, και επομένως θα πρέπει να δίδεται προσοχή στη χρήση του temsirolimus στην περι-εγχειρητική περίοδο.

Κακοήθειες

Η ανοσοκαταστολή ενδέχεται να προκαλέσει την εμφάνιση λεμφώματος και άλλων κακοηθειών, ειδικά του δέρματος. Όπως συνηθίζεται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του δέρματος, η έκθεση στην ηλιακή και υπεριώδη (UV) ακτινοβολία θα πρέπει να περιορίζεται με τη χρήση προστατευτικών ρούχων και αντηλιακού με υψηλό δείκτη προστασίας.

Ταυτόχρονη χρήση temsirolimus με sunitinib

Ο συνδυασμός temsirolimus και sunitinib είχε ως αποτέλεσμα τη δοσοπεριοριστική τοξικότητα. Οι δοσοπεριοριστικές τοξικότητες (ερυθηματώδεις κηλιδοβλατιδώδεις εξάνθημα Βαθμού 3/4, ουρική αρθρίτιδα/κυτταρίτιδα που απαιτούν νοσηλεία) παρατηρήθηκαν σε 2 από 3 ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία στην πρώτη ηλικιακή ομάδα μίας μελέτης Φάσης 1 σε δόσεις των 15 mg temsirolimus ενδοφλεβίως ανά εβδομάδα και 25 mg sunitinib από του στόματος ανά ημέρα (Ημέρες 1-28 ακολουθούμενες από μία περίοδο ανάκαμψης 2 εβδομάδων) (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) και/ή αποκλειστών διαύλων ασβεστίου

Χρειάζεται προσοχή όταν το temsirolimus χορηγείται ταυτόχρονα με αναστολείς ΜΕΑ (π.χ. ραμιπρίλη) και/ή αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (π.χ. αμλοδιπίνη). Υπάρχει πιθανότητα αυξημένου κινδύνου αγγειονευρωτικού οιδήματος (συμπεριλαμβανομένων αντιδράσεων επιβραδυνόμενου τύπου που εμφανίζονται δύο μήνες μετά από την έναρξη της θεραπείας) σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται temsirolimus ταυτόχρονα με αναστολέα ΜΕΑ και/ή αποκλειστή διαύλων ασβεστίου (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Παράγοντες που επάγουν το μεταβολισμό δια του συστήματος CYP3A

Παράγοντες όπως η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η φαινυτοΐνη, η ριφαμπικίνη, και το St. John's wort είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4/5 και μπορεί να μειώσουν τη σύνθετη έκθεση των δραστικών φαρμακευτικών ουσιών, temsirolimus και του μεταβολίτη του, sirolimus. Συνεπώς, για τους ασθενείς με RCC, η συνεχής χορήγηση πέρα από 5-7 ημέρες με παράγοντες οι οποίοι έχουν τη δυνατότητα επαγωγής του CYP3A4/5 θα πρέπει να αποφεύγεται. Για ασθενείς με MCL, συστήνεται ότι θα πρέπει να αποφεύγεται συγχορήγηση των επαγωγέων του CYP3A4/5, λόγω της υψηλότερης δόσης του temsirolimus (βλ. παράγραφο 4.5).

Παράγοντες που αναστέλλουν το μεταβολισμό δια του συστήματος CYP3A

Παράγοντες όπως οι αναστολείς της πρωτεάσης (νελφίναβιρη, ριτοναβίρη), τα αντιμυκητιασικά (π.χ. ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη), και η νεφαζοδόνη είναι ισχυροί αναστολείς CYP3A4 και μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις στο αίμα των δραστικών φαρμακευτικών ουσιών, temsirolimus και του μεταβολίτη του, sirolimus. Συνεπώς, ταυτόχρονη θεραπεία με παράγοντες οι οποίοι έχουν ισχυρή δυνατότητα αναστολής του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται. Ταυτόχρονη θεραπεία με μέτριας ισχύος CYP3A4 αναστολείς (π.χ. απρεπιτάντη, ερυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη, βεραπαμίλη, χυμός γκρέιπφρουτ) θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή μόνο σε ασθενείς που λαμβάνουν δόση 25 mg και θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν temsirolimus σε δόσεις υψηλότερες από 25 mg (βλ. παράγραφο 4.5). Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη εναλλακτικές θεραπείες με παράγοντες που δεν έχουν δυνατότητα αναστολής του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Παράγοντες που επηρεάζουν την Ρ-γλυκοπρωτεΐνη

Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του mTOR με αναστολείς της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (Ρ-grp) μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα των αναστολέων του mTOR στο αίμα. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχρόνηση temsirolimus με φάρμακα που αναστέλλουν την Ρ-γλυκοπρωτεΐνη. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Ενδέχεται να απαιτηθεί ρύθμιση της δόσης του temsirolimus (βλ. παράγραφο 4.5).

Εμβολιασμοί

Τα ανοσοκατασταλτικά μπορεί να επηρεάσουν τις ανοσολογικές απαντήσεις σε εμβολιασμό. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με temsirolimus, ο εμβολιασμός μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικός. Η χρήση ζωντανών εμβολίων θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με temsirolimus. Παραδείγματα ζωντανών εμβολίων είναι: εμβόλια ιλαράς, παρωτίτιδας, ερυθράς, από του στόματος έναντι της πολιομυελίτιδας, Βακίλου Calmette-Guérin (BCG), κίτρινου πυρετού, ανεμοβλογιάς και TY21a τυφοειδούς πυρετού.

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Αιθανόλη

Μετά την πρώτη αραίωση του πυκνού σκευάσματος με 1,8 ml του παρεχόμενου διαλύτη, το μείγμα πυκνού σκευάσματος-διαλύτη περιέχει 35% κατ' όγκο αιθανόλη (αλκοόλη), δηλ. έως 0,693 g ανά 25 mg δόση temsirolimus, ισοδύναμο με 18 ml μύρας ή 7 ml κρασιού ανά δόση. Οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται η υψηλότερη δόση των 175 mg temsirolimus για την αρχική θεραπεία για MCL μπορεί να λάβουν έως και 4,85 g αιθανόλη (ισοδύναμο με 122 ml μύρας ή 49 ml κρασιού ανά δόση).

- Ένα παράδειγμα της έκθεσης στην αιθανόλη με βάση άπαξ ημερήσια δόση (βλ. παράγραφο 4.2) είναι το εξής: Η χορήγηση της υψηλότερης δόσης των 175 mg temsirolimus για την αρχική θεραπεία για MCL σε ενήλικα βάρους 70 kg θα οδηγήσει σε έκθεση στην αιθανόλη ίση με 69,32 mg/kg η οποία μπορεί να προκαλέσει αύξηση της συγκέντρωσης αλκοόλης στο αίμα (BAC) κατά περίπου 11,5 mg/100 ml.

Προς σύγκριση, για έναν ενήλικα που πίνει ένα ποτήρι κρασιού ή 500 ml μύρας, η BAC είναι πιθανό να είναι περίπου 50 mg/100 ml.

Η ποσότητα της αιθανόλης σε αυτό το φάρμακο δεν είναι πιθανό να έχει επίδραση σε ενήλικες και εφήβους, και οι επιδράσεις της στα παιδιά δεν είναι πιθανό να είναι αξιοσημείωτες. Μπορεί να έχει κάποιες επιδράσεις, όπως υπνηλία, σε νεογνά και μικρά παιδιά.

Η περιεκτικότητα της αιθανόλης σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη στις παρακάτω ομάδες ασθενών που μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την αιθανόλη:

- Έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.6)
- Ασθενείς που πάσχουν από αλκοολισμό.

Να λαμβάνεται υπόψη σε έγκυες ή γυναίκες που θηλάζουν, σε παιδιά και σε ομάδες υψηλού κινδύνου όπως ασθενείς με ηπατοπάθεια ή επιληψία. Η ποσότητα της αλκοόλης σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να διαφοροποιήσει τις επιδράσεις άλλων φαρμάκων.

Συγχρόνηση με φάρμακα που περιέχουν π.χ. προπυλενογλυκόλη ή αιθανόλη μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση αιθανόλης και να προκληθούν ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα σε νεαρά παιδιά με χαμηλή ή ανώριμη μεταβολική ικανότητα.

Η ποσότητα της αλκοόλης σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.7).

Προπυλενογλυκόλη Το Torisel περιέχει προπυλενογλυκόλη (βλ. παράγραφο 2). Ένα παράδειγμα έκθεσης στην προπυλενογλυκόλη με βάση άπαξ μέγιστη ημερήσια δόση (βλ. παράγραφο 4.2) είναι το εξής: Η χορήγηση της υψηλότερης δόσης των 175 mg temsirolimus για την αρχική θεραπεία για MCL σε ενήλικα βάρους 70 kg θα προκαλέσει έκθεση στην προπυλενογλυκόλη ίση με 50,33 mg/kg/ημέρα.

Ιατρική παρακολούθηση, συμπεριλαμβανομένης της μέτρησης του ωσμωτικού χάσματος ή/και του χάσματος ανιόντων, απαιτείται στους ασθενείς με ηπατική ή/και νεφρική δυσλειτουργία οι οποίοι λαμβάνουν ≥ 50 mg/kg/ημέρα προπυλενογλυκόλη. Διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες, που αποδίδονται στην προπυλενογλυκόλη έχουν αναφερθεί, όπως νεφρική δυσλειτουργία (οξεία σωληναριακή νέκρωση), οξεία νεφρική ανεπάρκεια και ηπατική δυσλειτουργία.

Η παρατεταμένη χορήγηση προϊόντων που περιέχουν προπυλενογλυκόλη, καθώς επίσης και η συγχορήγηση με άλλα υποστρώματα αλκοολικής αφυδρογονάσης (αιθανόλη), αυξάνει τον κίνδυνο συσσώρευσης και τοξικότητας της προπυλενογλυκόλης, ειδικά σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία.

Δόσεις προπυλενογλυκόλης ≥ 1 mg/kg/ημέρα μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στα νεογνά, ενώ δόσεις ≥ 50 mg/kg/ημέρα μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά κάτω των 5 ετών και θα πρέπει να χορηγούνται μόνο κατά περίπτωση.

Η χορήγηση ≥ 50 mg/kg/ημέρα προπυλενογλυκόλης σε έγκυες ή σε γυναίκες που θηλάζουν θα πρέπει να αξιολογείται μόνο κατά περίπτωση (βλ. παράγραφο 4.6).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Ταυτόχρονη χρήση του temsirolimus με sunitinib

Ο συνδυασμός του temsirolimus με sunitinib είχε ως αποτέλεσμα δοσοπεριοριστική τοξικότητα. Δοσοπεριοριστικές τοξικότητες (ερυθηματώδεις κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα Βαθμού 3/4, ουρική αρθρίτιδα/κυτταρίτιδα που απαιτεί νοσηλεία) παρατηρήθηκαν σε 2 από τους 3 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στην πρώτη ομάδα μίας μελέτης Φάσης 1 σε δόσεις temsirolimus 15 mg ενδοφλέβια ανά εβδομάδα και sunitinib 25 mg από του στόματος ημερησίως (Ημέρες 1-28 ακολουθούμενες από 2 εβδομάδες ανάπαυσης) (βλ. παράγραφο 4.4).

Ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (MEA) και/ή αποκλειστών διαύλων ασβεστίου

Αυξημένη επίπτωση αγγειονευρωτικού οιδήματος (συμπεριλαμβανομένων αντιδράσεων επιβραδυνόμενου τύπου που εμφανίζονται δύο μήνες μετά από την έναρξη της θεραπείας) έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν temsirolimus ή άλλοι αναστολείς του mTOR σε συνδυασμό με αναστολέα MEA (π.χ. ραμιπρίλη) και/ή αποκλειστή διαύλων ασβεστίου (π.χ. αμλοδιπίνη) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Παράγοντες που επάγουν το μεταβολισμό δια του συστήματος CYP3A

Η συγχορήγηση του temsirolimus με ριφαμπικίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4/5, δεν είχε σημαντική επίδραση στη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) του temsirolimus και την περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, αλλά μείωσε τη C_{max} του sirolimus κατά 65% και την AUC κατά 56%, συγκρινόμενη με τη μονοθεραπεία με temsirolimus.

Συνεπώς, ταυτόχρονη θεραπεία με παράγοντες οι οποίοι έχουν τη δυνατότητα επαγωγής του CYP3A4/5 θα πρέπει να αποφεύγεται (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη και St. John's wort) (βλ. παράγραφο 4.4).

Παράγοντες που αναστέλλουν το μεταβολισμό δια του συστήματος CYP3A

Η συγχορήγηση του temsirolimus 5 mg με κετοконаζόλη, έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, δεν είχε σημαντική επίδραση στη C_{max} ή την AUC του temsirolimus, ωστόσο η AUC του sirolimus αυξήθηκε 3,1 φορές, και η AUC_{sum} (temsirolimus + sirolimus) αυξήθηκε 2,3 φορές συγκρινόμενη με τη μονοθεραπεία με temsirolimus. Η επίδραση στις αδέσμευτες συγκεντρώσεις του sirolimus δεν έχει καθοριστεί, όμως αναμένεται να είναι μεγαλύτερη από την επίδραση στις συγκεντρώσεις στο ολικό αίμα λόγω της κεκορεσμένης δέσμευσης στα ερυθροκύτταρα. Η επίδραση μπορεί επίσης να είναι πιο έντονη σε δόση των 25 mg. Συνεπώς, ουσίες που είναι ισχυροί αναστολείς της δραστηριότητας του CYP3A4 (π.χ. νελφινάβιρη, ριτοναβίρη, ιτρακοναζόλη, κετοконаζόλη, βορικοναζόλη, νεφαζοδόνη) αυξάνουν τις συγκεντρώσεις του sirolimus στο αίμα. Ταυτόχρονη θεραπεία του temsirolimus με αυτούς τους παράγοντες θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Ταυτόχρονη θεραπεία με μέτριας ισχύος αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. διλτιαζέμη, βεραπαμίλη, κλαρυθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, απρεπιτάντη, αμιοδαρόνη) θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή μόνο σε ασθενείς που λαμβάνουν δόση 25 mg και θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν temsirolimus σε δόσεις υψηλότερες από 25 mg.

Κανναβιδιόλη (αναστολέας P-gr)

Κατά την ταυτόχρονη χρήση με κανναβιδιόλη έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα άλλων αναστολέων του mTOR στο αίμα. Η συγχορήγηση κανναβιδιόλης με άλλον από του στόματος χορηγούμενο αναστολέα του mTOR σε μια μελέτη υγιών εθελοντών οδήγησε σε αύξηση της έκθεσης στον αναστολέα του mTOR κατά περίπου 2,5 φορές, τόσο για τη C_{max} όσο και για την AUC, λόγω της αναστολής της εκροής από την εντερική P-gr από την κανναβιδιόλη. Το temsirolimus καταδείχθηκε ως υπόστρωμα για την P-gr *in vitro*. Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η κανναβιδιόλη και το temsirolimus συγχωρηγούνται, με στενή παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και ρύθμιση της δόσης του temsirolimus ανάλογα με τις ανάγκες (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Αλληλεπίδραση με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2D6 ή CYP3A4/5

Σε 23 υγιή άτομα, η συγκέντρωση της δεσιπραμίνης, ενός υποστρώματος του CYP2D6, δεν επηρεάστηκε όταν συγχωρηγήθηκαν 25 mg temsirolimus. Σε 36 ασθενείς με MCL, συμπεριλαμβανομένων 4 βραδέων μεταβολιστών, διερευνήθηκε η επίδραση της αναστολής του CYP2D6, μετά τη χορήγηση άπαξ δόσεων temsirolimus 175 mg και 75 mg. Η πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής, βάσει αραιής δειγματοληψίας, δεν κατέδειξε κλινικά σημαντικό αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης στην AUC και τη C_{max} της δεσιπραμίνης, υπόστρωμα του CYP2D6. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική επίδραση κατά τη συγχορήση του temsirolimus με παράγοντες οι οποίοι μεταβολίζονται από το CYP2D6.

Η επίδραση μίας δόσης 175 ή 75 mg temsirolimus σε υποστρώματα του CYP3A4/5 δεν έχει μελετηθεί. Ωστόσο, *in vitro* μελέτες σε μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος, ακολουθούμενες από φαρμακοκινητικό μοντέλο που βασίζεται στη φυσιολογία καταδεικνύουν ότι οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα που επιτεύχθηκαν μετά από μία δόση temsirolimus 175 mg πιο πιθανόν οδηγούν σε σχετική αναστολή των CYP3A4/5 (βλ. παράγραφο 5.2). Συνεπώς, συστήνεται προσοχή κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης temsirolimus σε δόση 175 mg με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως δια του συστήματος CYP3A4/5 και τα οποία έχουν περιορισμένο θεραπευτικό δείκτη

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης

Σε μία μελέτη *in vitro*, το temsirolimus ανέστειλε τη μεταφορά των υποστρωμάτων της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), με μία τιμή IC₅₀ των 2 μΜ. *In vivo*, το αποτέλεσμα της αναστολής της P-gp δεν έχει διερευνηθεί σε κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων, ωστόσο, πρόσφατα προκαταρκτικά δεδομένα από μία μελέτη Φάσης 1, συνδυασμού λεναλιδομίδης (δόση των 25 mg) και temsirolimus (δόση των 20 mg), φαίνεται να υποστηρίζουν τα *in vitro* ευρήματα και να υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Επομένως, όταν το temsirolimus συγχωρηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα της P-gp (π.χ. διγοξίνη, βινκριστίνη, κολχικίνη, δαβιγατράνη, λεναλιδομίδα και πακλιταξέλη) θα πρέπει να εφαρμόζεται στενή παρακολούθηση για την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τα φαρμακευτικά προϊόντα που συγχωρηγούνται.

Αμφίφιλοι παράγοντες

Το temsirolimus έχει συσχετισθεί με φωσφολιπίδωση σε αρουραίους. Δεν έχει παρατηρηθεί φωσφολιπίδωση σε ποντίκια ή σε πιθήκους που έλαβαν αγωγή με temsirolimus, ούτε έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με temsirolimus. Παρότι η φωσφολιπίδωση δεν έχει δείχθει να αποτελεί κίνδυνο για τους ασθενείς στους οποίους χορηγείται temsirolimus, είναι πιθανό η ταυτόχρονη χορήγηση του temsirolimus με άλλα αμφίφιλα φάρμακα όπως η αμιοδαρόνη ή οι στατίνες να μπορεί να προκαλέσει αυξημένο κίνδυνο αμφίφιλης τοξικότητας στους πνεύμονες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Λόγω του αγνώστου κινδύνου από πιθανή έκθεση κατά την πρώιμη περίοδο της εγκυμοσύνης, γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να συμβουλευούνται να μη μείνουν έγκυες ενώ λαμβάνουν Torisel.

Άντρες με συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν ιατρικώς αποδεκτή μέθοδο αντισύλληψης ενώ λαμβάνουν Torisel (βλ. παράγραφο 5.3).

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του temsirolimus σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα. Σε μελέτες αναπαραγωγικής ικανότητας σε ζώα, το temsirolimus προκάλεσε εμβρυοτοξικότητα η οποία εκδηλώθηκε με θνησιμότητα και μειωμένο βάρος εμβρύων (με συσχετιζόμενες καθυστερήσεις στην οστέωση του σκελετού) σε αρουραίους και κουνέλια. Τερατογόνες επιδράσεις (ομφαλοκήλη) παρατηρήθηκαν σε κουνέλια (βλ. παράγραφο 5.3).

Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Torisel δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν ο κίνδυνος για το έμβryo δικαιολογείται από το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα. Η περιεκτικότητα της αιθανόλης σε αυτό το προϊόν θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για έγκυες γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.4).

Το Torisel περιέχει προπυλενογλυκόλη (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν έχει καταδειχθεί ότι η προπυλενογλυκόλη προκαλεί τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα ή στην ανάπτυξη, σε ζώα ή σε ανθρώπους, ωστόσο, μπορεί να περάσει στο έμβryo. Η χορήγηση ≥ 50 mg/kg/ημέρα προπυλενογλυκόλης στις έγκυες γυναίκες, πρέπει να αξιολογείται μόνο κατά περίπτωση.

Θηλασμός

Είναι άγνωστο αν το temsirolimus εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Η έκκριση του temsirolimus στο γάλα δεν έχει μελετηθεί σε ζώα. Ωστόσο, το sirolimus, ο κύριος μεταβολίτης του

temsirolimus, εκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν. Λόγω της δυνατότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το temsirolimus σε βρέφη που θηλάζουν, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η περιεκτικότητα της αιθανόλης σε αυτό το προϊόν θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για γυναίκες που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 4.4).

Το Torisel περιέχει προπυλενογλυκόλη (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν έχει καταδειχθεί ότι η προπυλενογλυκόλη προκαλεί τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα ή στην ανάπτυξη, σε ζώα ή σε ανθρώπους, ωστόσο, έχει βρεθεί στο γάλα και μπορεί να απορροφηθεί από το στόμα από ένα βρέφος που θηλάζει. Η χορήγηση ≥ 50 mg/kg/ημέρα προπυλενογλυκόλης σε γυναίκες που θηλάζουν, πρέπει να αξιολογείται μόνο κατά περίπτωση.

Γονιμότητα

Αναφέρθηκαν μειωμένη γονιμότητα και μερικώς αναστρέψιμες μειώσεις του αριθμού των σπερματοζωαρίων σε αρσενικούς αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το temsirolimus δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία.

Για ασθενείς που λαμβάνουν την υψηλότερη ενδοφλέβια δόση των 175 mg temsirolimus για τη θεραπεία του MCL, η ποσότητα της αιθανόλης σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.4).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο σοβαρές αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν με το temsirolimus σε κλινικές δοκιμές είναι υπερευαισθησία/αντιδράσεις στην έγχυση (συμπεριλαμβανομένων μερικών απειλητικών για τη ζωή και σπάνιων με θανατηφόρες εκβάσεις αντιδράσεων), υπεργλυκαιμία/δυσανεξία στη γλυκόζη, λοιμώξεις, διάμεση πνευμονοπάθεια (πνευμονίτιδα), υπερλιπιδαιμία, ενδοκρανιακή αιμορραγία, νεφρική ανεπάρκεια, διάτρηση του εντέρου, επιπλοκές επούλωσης τραύματος, θρομβοπενία, ουδετεροπενία (συμπεριλαμβανομένης εμπύρετης ουδετεροπενίας), πνευμονική εμβολή.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις (όλοι οι βαθμοί) που παρατηρήθηκαν τουλάχιστον στο 20% των ασθενών στις μελέτες έγκρισης για RCC και MCL περιλαμβάνουν αναιμία, ναυτία, εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένων εξανθήματος, κνησμώδους εξανθήματος, κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος, φλυκταινώδους εξανθήματος), μειωμένη όρεξη, οίδημα, εξασθένηση, κόπωση, θρομβοπενία, διάρροια, πυρεξία, επίσταξη, φλεγμονή βλεννογόνου, στοματίτιδα, έμετος, υπεργλυκαιμία, υπερχοληστερολαιμία, δυσγευσία, κνησμός, βήχας, λοίμωξη, πνευμονία, δύσπνοια.

Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά καταρράκτη σε μερικούς ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό temsirolimus και IFN-α.

Βάσει των αποτελεσμάτων των μελετών φάσης 3, οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων οιδήματος του προσώπου, πνευμονίας, πλευριτικής συλλογής, άγχους, κατάθλιψης, αϋπνίας, δύσπνοιας, λευκοπενίας, λεμφοπενίας, μυαλγίας, αρθραλγίας, αγγεισπασίας, ζάλης, λοίμωξης ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, βλεννογονίτιδας και ρινίτιδας.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές του temsirolimus για προχωρημένο RCC αλλά όχι σε κλινικές δοκιμές του temsirolimus για MCL περιλαμβάνουν:

αναφυλαξία, επιπλοκές επούλωσης τραύματος, νεφρική ανεπάρκεια με θανατηφόρο έκβαση, και πνευμονική εμβολή.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές του temsirolimus για MCL αλλά όχι σε κλινικές δοκιμές του temsirolimus για προχωρημένο RCC περιλαμβάνουν: θρομβοπενία και ουδετεροπενία (συμπεριλαμβανομένης εμπύρετης ουδετεροπενίας).

Για επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων κατάλληλων μέτρων που πρέπει να ληφθούν αν εμφανιστούν συγκεκριμένες αντιδράσεις, βλέπε παράγραφο 4.4.

Η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από δόση temsirolimus 175 mg/εβδομάδα για MCL, π.χ. Βαθμού 3 ή 4 λοιμώξεις ή θρομβοπενία, συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα από αυτή που παρατηρείται είτε με temsirolimus 75 mg/εβδομάδα ή με συμβατική χημειοθεραπεία.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με RCC και MCL στις μελέτες φάσης 3 παρατίθενται παρακάτω (Πίνακας 1), κατά κατηγορία οργάνου συστήματος, συχνότητα και βαθμό σοβαρότητας (NCI-CTCAE). Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές δοκιμές σε RCC (μελέτη 3066K1-304) και σε MCL (μελέτη 3066K1-305)

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Όλοι οι Βαθμοί n (%)	Βαθμός 3 & 4 n (%)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων λοίμωξης, ιογενούς λοίμωξης, κυτταρίτιδας, έρπητα ζωστήρα, έρπητα στόματος, γρίπης, απλού έρπητα, έρπητα ζωστήρα οφθαλμικό, λοίμωξη από τον ιό του έρπητα, βακτηριακής λοίμωξης, βρογχίτιδας*, αποστήματος, λοίμωξης τραύματος, μετεγχειρητικής λοίμωξης τραύματος)	91 (28,3)	18 (5,6)
		Πνευμονία ^a (συμπεριλαμβανομένης διάμεσης πνευμονίας)	35 (10,9)	16 (5,0)
	Συχνές	Σηψαιμία* (συμπεριλαμβανομένης σηπτικής καταπληξίας)	5 (1,6)	5 (1,6)
		Καντιντίαση (συμπεριλαμβανομένης του στόματος και του πρωκτού) και μυκητιασική λοίμωξη/μυκητιασικές λοιμώξεις του δέρματος	16 (5,0)	0 (0,0)
		Ουρολοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης κυστίτιδας)	29 (9,0)	6 (1,9)
		Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	26 (8,1)	0 (0,0)
		Φαρυγγίτιδα	6 (1,9)	0 (0,0)
		Παραρρινοκολπίτιδα	10 (3,1)	0 (0,0)

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Όλοι οι Βαθμοί n (%)	Βαθμός 3 & 4 n (%)
		Ρινίτιδα	7 (2,2)	0 (0,0)
		Θυλακίτιδα	4 (1,2)	0 (0,0)
	Όχι συχνές	Λαρυγγίτιδα	1 (0,3)	0 (0,0)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ουδετεροπενία	46 (14,3)	30 (9,3)
		Θρομβοπενία**	97 (30,2)	56 (17,4)
		Αναιμία	132 (41,1)	48 (15)
	Συχνές	Λευκοπενία**	29 (9,0)	10 (3,1)
		Λεμφοπενία	25 (7,8)	16 (5,0)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας/υπερευαισθησία στο φάρμακο	24 (7,5)	1 (0,3)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Υπεργλυκαιμία	63 (19,6)	31 (9,7)
		Υπερχοληστερολαιμία	60 (18,7)	1 (0,3)
		Υπερτριγλυκεριδαιμία	56 (17,4)	8 (2,5)
		Μειωμένη όρεξη	107 (33,3)	9 (2,8)
		Υποκαλιαιμία	44 (13,7)	13 (4,0)
	Συχνές	Σακχαρώδης διαβήτης	10 (3,1)	2 (0,6)
		Αφυδάτωση	17 (5,3)	8 (2,5)
		Υπασβεστιαίμια	21 (6,5)	5 (1,6)
		Υποφωσφοραιμία	26 (8,1)	14 (4,4)
		Υπερλιπιδαιμία	4 (1,2)	0 (0,0)
Ψυχιατρικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Αϋπνία	45 (14,0)	1 (0,3)
	Συχνές	Κατάθλιψη	16 (5,0)	0 (0,0)
		Άγχος	28 (8,7)	0 (0,0)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Δυσγευσία	55 (17,1)	0 (0,0)
		Κεφαλαλγία	55 (17,1)	2 (0,6)
	Συχνές	Ζάλη	30 (9,3)	1 (0,3)
		Παραισθησία	21 (6,5)	1 (0,3)
		Υπνηλία	8 (2,5)	1 (0,3)
		Αγευσία	6 (1,9)	0 (0,0)
	Όχι συχνές	Ενδοκρανιακή αιμορραγία	1 (0,3)	1 (0,3)
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Επιπεφυκίτιδα (συμπεριλαμβανομένης επιπεφυκίτιδας, δακρυϊκής διαταραχής)	16 (5,0)	1 (0,3)
	Όχι συχνές	Αιμορραγία του οφθαλμού***	3 (0,9)	0 (0,0)
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	Περικαρδιακή συλλογή	3 (0,9)	1 (0,3)
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Φλεβική θρομβοεμβολή (συμπεριλαμβανομένης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, φλεβικής θρόμβωσης)	7 (2,2)	4 (1,2)
		Θρομβοφλεβίτιδα	4 (1,2)	0 (0,0)
		Υπέρταση	20 (6,2)	3 (0,9)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του	Πολύ συχνές	Δύσπνοια ^a	79 (24,6)	27 (8,4)
		Επίσταξη **	69 (21,5)	1 (0,3)
		Βήχας	93 (29,0)	3 (0,9)

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Όλοι οι Βαθμοί n (%)	Βαθμός 3 & 4 n (%)
Θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Διάμεση πνευμονοπάθεια ^{a****}	16 (5,0)	6 (1,9)
		Υπεζωκοτική συλλογή ^{a,β}	19 (5,9)	9 (2,8)
	Όχι συχνές	Πνευμονική εμβολή ^a	2 (0,6)	1 (0,3)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία	109 (34,0)	5 (1,6)
		Διάρροια	109(34,0)	16 (5,0)
		Στοματίτιδα	67 (20,9)	3 (0,9)
		Έμετος	57 (17,8)	4 (1,2)
		Δυσκοιλιότητα	56 (17,4)	0 (0,0)
		Κοιλιακό άλγος	56 (17,4)	10 (3,1)
	Συχνές	Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (συμπεριλαμβανομένων του πρωκτού, του ορθού, αιμορροΐδων, των χειλών και αιμορραγίας του στόματος, ουλορραγίας)	16 (5,0)	4 (1,2)
		Γαστρίτιδα**	7 (2,1)	2 (0,6)
		Δυσφαγία	13 (4,0)	0 (0,0)
		Διάταση της κοιλίας	14 (4,4)	1 (0,3)
		Αφθώδης στοματίτιδα	15 (4,7)	1 (0,3)
		Άλγος του στόματος	9 (2,8)	1 (0,3)
		Ουλίτιδα	6 (1,9)	0 (0,0)
	Όχι συχνές	Διάτρηση του εντέρου ^a /δωδεκαδακτύλου	2 (0,6)	1 (0,3)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένων εξανθήματος, κνησμών εξανθήματος, κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος, εξανθήματος, γενικευμένου εξανθήματος, κηλιδώδους εξανθήματος, βλατιδώδους εξανθήματος)	138 (43,0)	16 (5,0)
		Κνησμός (συμπεριλαμβανομένου κνησμού γενικευμένου)	69 (21,5)	4 (1,2)
		Ξηροδερμία	32 (10,0)	1 (0,3)
	Συχνές	Δερματίτιδα	6 (1,9)	0 (0,0)
		Αποφολιδωτικό εξάνθημα	5 (1,6)	0 (0,0)
		Ακμή	15 (4,7)	0(0,0)
		Διαταραχή ονύχων	26 (8,1)	0 (0,0)
		Εκχύμωση****	5 (1,6)	0 (0,0)
		Πετέχειες***	4 (1,2)	0 (0,0)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Αρθραλγίες	50 (15,6)	2 (0,6)
		Οσφυαλγία	53 (16,5)	8 (2,5)
	Συχνές	Μυαλγία	19 (5,9)	0 (0,0)

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Όλοι οι Βαθμοί n (%)	Βαθμός 3 & 4 n (%)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Νεφρική ανεπάρκεια ^α	5 (1,6)	0 (0,0)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση	133 (41,4)	31 (9,7)
		Οίδημα (συμπεριλαμβανομένων γενικευμένου οιδήματος, οιδήματος προσώπου, περιφερικού οιδήματος, οιδήματος οσχέου, οιδήματος γεννητικών οργάνων)	122 (38,0)	11 (3,4)
		Εξασθένιση ^α	67 (20,9)	16 (5,0)
		Φλεγμονή βλεννογόνου	66 (20,6)	7 (2,2)
		Πυρεξία	91 (28,3)	5 (1,6)
		Άλγος	36 (11,2)	7 (2,2)
		Ρίγη	32 (10,0)	1 (0,3)
		Θωρακικό άλγος	32 (10,0)	1 (0,3)
		Όχι συχνές	Διαταραχές επούλωσης τραύματος	2 (0,6)
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Αυξημένη κρεατινίνη του αίματος	35 (10,9)	4 (1,2)
	Συχνές	Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	27 (8,4)	5 (1,6)
	Συχνές	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης	17 (5,3)	2 (0,6)

α: Μία θανατηφόρα περίπτωση

β: Μία θανατηφόρα περίπτωση υπεζωκοτικής συλλογής συνέβη στο σκέλος χαμηλής δόσης (175/25 mg) της μελέτης MCL

*Οι περισσότερες NCI-CTC αντιδράσεις Βαθμού 3 και πάνω που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές του temsirolimus για MCL

** Οι περισσότερες NCI-CTC αντιδράσεις όλων των βαθμών που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές του temsirolimus για MCL

*** Όλες οι NCI-CTC αντιδράσεις Βαθμού 1 και 2 που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές του temsirolimus για MCL

**** Διάμεση πνευμονοπάθεια ορίζεται από ένα σύμπλεγμα των σχετιζομένων προτιμώμενων όρων: διάμεση πνευμονοπάθεια (n = 6), πνευμονίτιδα^α (n = 7), κυψελιδίτιδα (n = 1), κυψελιδίτιδα αλλεργική (n = 1), πνευμονική ίνωση (n = 1) και ηωσινοφιλική πνευμονία (n = 0).

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου παρουσιάζονται παρακάτω (Πίνακας 2).

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Σπάνιες	Πνευμονία από <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Μη γνωστές	Αντιδράσεις τύπου αγγειονευρωτικού οιδήματος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Μη γνωστές	Σύνδρομο Stevens-Johnson
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μη γνωστές	Ραβδομύλωση

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις τύπου αγγειονευρωτικού οιδήματος σε μερικούς ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν temsirolimus και αναστολείς α-MEA ταυτόχρονα.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πνευμονίας από PCP, ορισμένες με θανατηφόρες εκβάσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μία μελέτη Φάσης 1/2, χορηγήθηκε temsirolimus σε 71 ασθενείς (59 ασθενείς, ηλικίας από 1 έως 17 ετών και 12 ασθενείς, ηλικίας 18 έως 21 ετών) σε δόσεις που κυμαίνονταν από 10 mg/m² έως 150 mg/m² (βλέπε παράγραφο 5.1).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από το υψηλότερο ποσοστό των ασθενών ήταν αιματολογικής φύσης (αναιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία και θρομβοπενία), μεταβολικά (υπερχοληστερολαιμία, υπερλιπιδαιμία, υπεργλυκαιμία, αύξηση της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) του ορού και των επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) στο πλάσμα) και του πεπτικού συστήματος (βλεννογονίτιδα, στοματίτιδα, ναυτία και έμετος).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για την αντιμετώπιση υπερδοσολογίας με temsirolimus. Ενώ το temsirolimus έχει χορηγηθεί με ασφάλεια σε ασθενείς με καρκίνο νεφρού με επαναλαμβανόμενες ενδοφλέβιες δόσεις μέχρι 220 mg/m², στο MCL, δύο χορηγήσεις 330 mg temsirolimus/εβδομάδα σε έναν ασθενή οδήγησαν σε αιμορραγία του ορθού Βαθμού 3 και σε διάρροια Βαθμού 2.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01E G01.

Μηχανισμός δράσης

Το temsirolimus είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας του mTOR (στόχος της rapamycin στα θηλαστικά). Το temsirolimus συνδέεται με μία ενδοκυττάρια πρωτεΐνη (FKBP-12), και το σύμπλοκο πρωτεΐνης/temsirolimus δεσμεύει και αναστέλλει τη δραστηριότητα του mTOR το οποίο ελέγχει την κυτταρική διαίρεση. Σε υψηλές συγκεντρώσεις (10-20 μM) *in vitro*, το temsirolimus μπορεί να

δεσμεύσει και να αναστείλει το mTOR απουσία της FKBP-12. Παρατηρήθηκε μία διφασική δόση ανταπόκρισης της αναστολής της ανάπτυξης των κυττάρων. Οι υψηλές συγκεντρώσεις οδήγησαν σε πλήρη αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης *in vitro*, ενώ η αναστολή με μεσολάβηση του συμπλόκου FKBP-12/temsirolimus μόνο, οδήγησε σε περίπου 50% μείωση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Σε κύτταρα όγκου η αναστολή της δραστηριότητας του mTOR προκαλεί την καθυστέρηση της εξέλιξης σε συγκεντρώσεις nanomolar και την αναστολή της εξέλιξης σε συγκεντρώσεις micromolar του κυτταρικού κύκλου στην φάση G1 λόγω εκλεκτικής αναστολής της μετάφρασης πρωτεϊνών που ρυθμίζουν τον κυτταρικό κύκλο, όπως οι κυκλίνες τύπου-D, τα c-myc, και η αποκαρβοξυλάση της ορνιθίνης. Όταν αναστέλλεται η δραστηριότητα του mTOR, η ικανότητα του να φωσφορυλιώνει, και συνεπώς ο έλεγχος της δραστηριότητας των παραγόντων μετάφρασης πρωτεϊνών (4E-BP1 και S6K, και οι δύο κατώτερα του mTOR στην P13 κινάση/AKT οδό) που ελέγχουν την κυτταρική διαίρεση, αναστέλλεται.

Επιπρόσθετα στη ρύθμιση των πρωτεϊνών του κυτταρικού κύκλου, ο mTOR μπορεί να ρυθμίσει τη μετάφραση των επαγομένων από την υποξία παραγόντων HIF-1 και HIF-2 άλφα. Αυτοί οι παράγοντες μεταγραφής ρυθμίζουν την ικανότητα των όγκων να προσαρμόζονται σε μικροπεριβάλλοντα υποξίας και να παράγουν τον αγγειογενετικό παράγοντα VEGF, (vascular endothelial growth factor - αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας). Η αντικαρκινική επίδραση του temsirolimus συνεπώς, μπορεί μερικώς να προέρχεται από την ικανότητά του να καταστέλλει τα επίπεδα των HIF και VEGF στον όγκο ή στο μικροπεριβάλλον του όγκου και επομένως να διαταράσσει την ανάπτυξη των αγγείων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Καρκίνωμα νεφρών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του temsirolimus στη θεραπεία του προχωρημένου RCC, μελετήθηκαν στις δύο ακόλουθες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές:

RCC κλινική δοκιμή 1

Η RCC κλινική δοκιμή 1 ήταν μια Φάσης 3, πολυκεντρική, με 3 σκέλη, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης μελέτη σε ασθενείς με προχωρημένο RCC που δεν είχαν προηγουμένα λάβει θεραπεία και με 3 ή περισσότερους από τους 6 προ-επιλεγμένους προγνωστικούς παράγοντες κινδύνου (λιγότερο από 1 χρόνο από τη στιγμή της αρχικής διάγνωσης RCC ως την τυχαιοποίηση, με δείκτη Karnofsky 60 ή 70, αιμοσφαιρίνη κάτω από το χαμηλότερο φυσιολογικό όριο, διορθωμένο ασβέστιο υψηλότερο των 10 mg/dl, γαλακτική αφυδρογονάση >1,5 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο, περισσότερα από 1 μεταστατικά σημεία). Το πρωτεύον κριτήριο αξιολόγησης της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση (overall survival, (OS)). Τα δευτερεύοντα κριτήρια αξιολόγησης συμπεριελάμβαναν την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (progression-free survival (PFS)), το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (objective response rate (ORR)), το ποσοστό κλινικού οφέλους, το χρόνο μέχρι την αποτυχία της θεραπείας (time to treatment failure (TTF)), και την επιβίωση προσαρμοσμένη για την ποιότητα ζωής. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν για την κατάσταση προηγούμενης νεφρεκτομής εντός 3 γεωγραφικών περιοχών και τυχαιοποιήθηκαν (1:1:1) να λάβουν IFN-α μόνο (n = 207), temsirolimus μόνο (25 mg εβδομαδιαίως, n = 209) ή το συνδυασμό IFN-α και temsirolimus (n = 210).

Στην RCC κλινική δοκιμή 1, χορήγηση temsirolimus 25 mg συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα έναντι της IFN-α στο πρωτεύον κριτήριο αξιολόγησης της OS στη 2^η προ-καθοριζόμενη ενδιάμεση ανάλυση (n = 446 συμβάματα, p = 0,0078). Το σκέλος temsirolimus έδειξε μία αύξηση 49% στη διάμεση τιμή OS σε σύγκριση με το σκέλος της IFN-α. Το temsirolimus συσχετίστηκε επίσης με στατιστικά σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι της IFN-α στα δευτερεύοντα κριτήρια αξιολόγησης της PFS, TTF, και το ποσοστό κλινικού οφέλους.

Ο συνδυασμός του temsirolimus 15 mg και IFN-α δεν οδήγησε σε καμία σημαντική αύξηση στη συνολική επιβίωση όταν συγκρίθηκε με IFN-α μόνο είτε στην ενδιάμεση ανάλυση (διάμεση τιμή 8,4 έναντι 7,3 μηνών, σχετικός κίνδυνος = 0,96, p = 0,6965) είτε στην τελική ανάλυση (διάμεση τιμή 8,4

έναντι 7,3 μηνών, σχετικός κίνδυνος = 0,93, $p = 0,4902$). Η θεραπεία με το συνδυασμό temsirolimus και IFN- α προκάλεσε μία στατιστικά σημαντική αύξηση στην εμφάνιση συγκεκριμένων ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 3-4 (απώλεια βάρους, αναιμία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία και φλεγμονή του βλεννογόνου) όταν συγκρίθηκε με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στα σκέλη της IFN- α και του temsirolimus μόνο.

Περίληψη της αποτελεσματικότητας στην RCC κλινική δοκιμή 1 του temsirolimus

Παράμετρος	temsirolimus n = 209	IFN- α n = 207	P-τιμή ^α	Σχετικός κίνδυνος (95% CI) ^β
Προ-καθοριζόμενη ενδιάμεση ανάλυση				
Συνολική επιβίωση - διάμεση τιμή Μήνες (95% CI)	10,9 (8,6, 12,7)	7,3 (6,1, 8,8)	0,0078	0,73 (0,58, 0,92)
Τελική ανάλυση				
Συνολική επιβίωση - διάμεση τιμή Μήνες (95% CI)	10,9 (8,6, 12,7)	7,3 (6,1, 8,8)	0,0252	0,78 (0,63, 0,97)
Διάμεση τιμή Επιβίωσης Χωρίς Εξέλιξη της Νόσου – ανεξάρτητη αξιολόγηση Μήνες (95% CI)	5,6 (3,9, 7,2)	3,2 (2,2, 4,0)	0,0042	0,74 (0,60, 0,91)
Διάμεση τιμή Επιβίωσης Χωρίς Εξέλιξη της Νόσου - αξιολόγηση κατά τον ερευνητή Μήνες (95% CI)	3,8 (3,6, 5,2)	1,9 (1,9, 2,2)	0,0028	0,74 (0,60, 0,90)
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ανεξάρτητη αξιολόγηση % (95% CI)	9,1 (5,2, 13,0)	5,3 (2,3, 8,4)	0,1361 ^γ	NA

CI = διάστημα εμπιστοσύνης; NA = μη διαθέσιμο.

^α Βάσει λογαριθμικής δοκιμασίας στρωματοποιημένη ανάλυση ανά προηγούμενη νεφρεκτομή και περιοχή.

^β Βάσει του μοντέλου Cox proportional Hazard στρωματοποιημένη ανάλυση ανά προηγούμενη νεφρεκτομή και περιοχή (95% CI είναι περιγραφικό, μόνο).

^γ Βάσει Cochran-Mantel-Hansel δοκιμασίας στρωματοποιημένη ανάλυση ανά προηγούμενη νεφρεκτομή και περιοχή.

Στην RCC κλινική δοκιμή 1, το 31% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με temsirolimus ήταν 65 χρονών ή μεγαλύτεροι. Σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 65 χρόνων, η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 12 μήνες (95% CI 9,9, 14,2) με ένα σχετικό κίνδυνο 0,67 (95% CI 0,52, 0,87) σε σύγκριση με εκείνους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με IFN- α . Σε ασθενείς ηλικίας 65 χρονών ή μεγαλύτερους, η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 8,6 μήνες (95% CI 6,4, 11,5) με ένα σχετικό κίνδυνο 1,15 (95% CI 0,78, 1,68) σε σύγκριση με εκείνους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με IFN- α .

RCC κλινική δοκιμή 2

Η RCC κλινική δοκιμή 2 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική, δοκιμή σε εξωτερικούς ασθενείς με σκοπό την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας, ασφάλειας, και φαρμακοκινητικής των τριών δοσολογικών επιπέδων του temsirolimus όταν χορηγείται σε ασθενείς με προχωρημένο RCC που είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία. Το πρωτεύον κριτήριο

αποτελεσματικότητας ήταν το ORR, και η OS εκτιμήθηκε επίσης. Εκατόν ένδεκα (111) ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1:1 έλαβαν 25 mg, 75 mg ή 250 mg ενδοφλέβιου temsirolimus εβδομαδιαίως. Στο σκέλος των 25 mg (n = 36), όλοι οι ασθενείς είχαν μεταστατική νόσο, 4 (11%) δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία ή ανοσοθεραπεία, 17 (47%) είχαν λάβει μία προηγούμενη θεραπεία, και 15 (42%) είχαν λάβει 2 ή περισσότερες θεραπείες για RCC. Είκοσι επτά (27, 75%) είχαν υποστεί νεφρεκτομή. Είκοσι τέσσερις (24, 67%) είχαν κατάσταση απόδοσης κατά ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (performance status, PS) = 1, και 12 (33%) είχαν κατά ECOG PS = 0.

Για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg temsirolimus εβδομαδιαία, η OS ήταν 13,8 μήνες (95% CI: 9,0, 18,7 μήνες), το ORR ήταν 5,6% (95% CI: 0,7, 18,7%).

Λέμφωμα από κύτταρα μανδύα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του temsirolimus χορηγούμενου ενδοφλέβια για τη θεραπεία του υποτροπιάζοντος και/ή ανθεκτικού στη θεραπεία MCL, μελετήθηκαν στην ακόλουθη κλινική μελέτη Φάσης 3.

Κλινική δοκιμή MCL

Η κλινική δοκιμή MCL είναι μία ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική, μελέτη σε εξωτερικούς ασθενείς όπου συγκρίνει 2 διαφορετικά δοσολογικά σχήματα του temsirolimus με μία θεραπεία επιλογής του ερευνητή, σε ασθενείς με υποτροπιάζον και/ή ανθεκτικό στη θεραπεία MCL. Άτομα με MCL (το οποίο επιβεβαιώθηκε από την ιστολογία, την ανάλυση ανοσοφαινοτύπου και κυκλινών τύπου-D) με προηγούμενη χορήγηση 2 έως 7 θεραπειών οι οποίες περιλάμβαναν ανθρακυκλίνες και αλκυλιωτικούς παράγοντες και ριτουξιμάμπη (και μπορούσε να συμπεριλαμβάνει μεταμόσχευση αρχέγονων αιματοποιητικών κυττάρων) και των οποίων η νόσος είχε υποτροπιάσει και/ή ήταν ανθεκτική στη θεραπεία, ήταν υποψήφια για τη μελέτη. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1:1 να λάβουν 175 mg temsirolimus ενδοφλέβια (3 αλληπάλληλες εβδομαδιαίες δόσεις) ακολουθούμενο από 75 mg εβδομαδιαίως (n = 54), 175 mg temsirolimus ενδοφλέβια (3 αλληπάλληλες εβδομαδιαίες δόσεις) ακολουθούμενο από 25 mg εβδομαδιαίως (n = 54) ή ενός, κατ' επιλογή του ερευνητή, παράγοντα μονοθεραπείας (όπως καθορίζεται στο πρωτόκολλο, n = 54). Οι θεραπείες κατ' επιλογή του ερευνητή περιλάμβαναν: γεμισιταβίνη (ενδοφλέβια: 22 [41,5%]), φλουδαραβίνη (ενδοφλέβια 12 [22,6%] ή από του στόματος: 2 [3,8%]), χλωραμβουκίλη (από του στόματος: 3 [5,7%]), κλαδριβίνη (ενδοφλέβια: 3 [5,7%]), ετοποσιδίη (ενδοφλέβια: 3 [5,7%]), κυκλοφωσφαμίδη (από του στόματος: 2 [3,8%]), θαλιδομίδη (από του στόματος: 2 [3,8%]), βινμπλαστίνη (ενδοφλέβια: 2 [3,8%]), αλεμουζουμάμπη (ενδοφλέβια: 1 [1,9%]) και λεναλιδομίδη (από του στόματος: 1 [1,9%]). Το πρωτεύον κριτήριο αξιολόγησης της μελέτης ήταν η PFS, όπως αξιολογήθηκε από έναν ανεξάρτητο ραδιολόγο και ογκολογικό έλεγχο. Δευτερεύοντα κριτήρια αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν τη OS και το ORR.

Τα αποτελέσματα για την κλινική δοκιμή MCL συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα. Σε ασθενείς με υποτροπιάζον και/ή ανθεκτικό στη θεραπεία MCL, η δόση temsirolimus 175/75 (χορήγηση 175 mg temsirolimus εβδομαδιαίως για 3 εβδομάδες ακολουθούμενη από 75 mg εβδομαδιαίως) οδήγησε σε μία βελτίωση της PFS σε σύγκριση με την αγωγή που επιλέχτηκε από τον ερευνητή η οποία ήταν στατιστικά σημαντική (σχετικός κίνδυνος = 0,44· p-τιμή = 0,0009). Η διάμεση τιμή της PFS (4,8 μήνες) της ομάδας των 175/75 mg temsirolimus παρατάθηκε κατά 2,9 μήνες σε σύγκριση με την ομάδα της κατ' επιλογή του ερευνητή θεραπείας (1,9 μήνες). Η OS ήταν παρόμοια.

Το temsirolimus συσχετίστηκε επίσης με στατιστικά σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι της επιλογής του ερευνητή στο δευτερεύον κριτήριο αξιολόγησης του ORR. Οι εκτιμήσεις των PFS και ORR βασίστηκαν στην ανεξάρτητη τυφλή ραδιολογική αξιολόγηση της ανταπόκρισης του όγκου χρησιμοποιώντας τα Διεθνή Εργαστηριακά Κριτήρια (International Workshop Criteria-IWC).

Περίληψη της αποτελεσματικότητας στην κλινική δοκιμή MCL του temsirolimus

Παράμετρος	temsirolimus 175/75 mg n = 54	Επιλογή του ερευνητή n = 54	P-τιμή	Σχετικός κίνδυνος (97,5% CI) ^α
Διάμεση τιμή Επιβίωσης Χωρίς Εξέλιξη της Νόσου ^β Μήνες (97,5% CI)	4,8 (3,1, 8,1)	1,9 (1,6, 2,5)	0,0009 ^γ	0,44 (0,25, 0,78)
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ^β % (95% CI)	22,2 (11,1, 33,3)	1,9 (0,0, 5,4)	0,0019 ^δ	NA
Συνολική επιβίωση Μήνες (95% CI)	12,8 (8,6, 22,3)	10,3 (5,8, 15,8)	0,2970 ^γ	0,78 (0,49, 1,24)
Ενός έτους ποσοστό επιβίωσης % (97,5% CI)	0,47 (0,31, 0,61)	0,46 (0,30, 0,60)		

^α Έναντι της επιλογής του ερευνητή βάσει του μοντέλου Cox proportional hazard.

^β Η αξιολόγηση της νόσου βασίζεται στον ακτινογραφικό έλεγχο από ανεξάρτητους ραδιολόγους και στον έλεγχο των κλινικών δεδομένων από ανεξάρτητους ογκολόγους.

^γ Έναντι της επιλογής του ερευνητή βάσει λογαριθμικής δοκιμασίας.

^δ Έναντι της επιλογής του ερευνητή μόνο βάσει της Fisher ακριβής δοκιμασίας.

Συντμήσεις: CI = διάστημα εμπιστοσύνης, NA = μη διαθέσιμο.

Το σκέλος της θεραπείας των 175 mg temsirolimus (3 αλληπάλληλες εβδομαδιαίες δόσεις) ακολουθούμενο από 25 mg εβδομαδιαία δεν προκάλεσε σημαντική αύξηση στην PFS όταν συγκρίθηκε με την επιλογή του ερευνητή (μέσος όρος 3,4 έναντι 1,9 μηνών, σχετικός κίνδυνος = 0,65, CI = 0,39, 1,10, p = 0,0618).

Στη κλινική δοκιμή MCL δεν υπήρχε καμία διαφορά στην αποτελεσματικότητα στους ασθενείς σε σχέση με την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τη γεωγραφική περιοχή ή τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μία μελέτη Φάσης 1/2 ασφάλειας και διερεύνησης της αποτελεσματικότητας, 71 ασθενείς (59 ασθενείς ηλικίας από 1 έως 17 ετών και 12 ασθενείς ηλικίας από 18 έως 21 ετών) έλαβαν temsirolimus ως ενδοφλέβια έγχυση 60 λεπτών μία φορά εβδομαδιαίως σε κύκλους των τριών εβδομάδων. Στο Τμήμα 1 της μελέτης, 14 ασθενείς ηλικίας από 1 έως 17 ετών με προχωρημένους υποτροπιάζοντες/ανθεκτικούς στη θεραπεία συμπαγείς όγκους έλαβαν temsirolimus σε δόσεις που κυμαίνονταν από 10 mg/m² έως 150 mg/m². Στο Τμήμα 2, χορηγήθηκε temsirolimus σε 45 ασθενείς ηλικίας από 1 έως 17 ετών με υποτροπιάζον/υποστρέφον ραβδομυοσάρκωμα, νευροβλάστωμα ή γλοιώμα υψηλού βαθμού σε εβδομαδιαία δόση 75 mg/m². Τα ανεπιθύμητα συμβάματα ήταν γενικά παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες (βλέπε παράγραφο 4.8).

Το temsirolimus βρέθηκε να είναι μη αποτελεσματικό σε παιδιατρικούς ασθενείς με νευροβλάστωμα, ραβδομυοσάρκωμα και γλοιώμα υψηλού βαθμού (n = 52). Για τα άτομα με νευροβλάστωμα, το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ήταν 5,3% (95% CI: 0,1%, 26,0%). Δεν παρατηρήθηκε

ανταπόκριση σε ασθενείς με ραβδομυοσάρκωμα ή γλοϊώμα υψηλού βαθμού μετά από διάστημα 12 εβδομάδων θεραπείας. Καμία από τις 3 κοόρτες δεν ικανοποίησε το κριτήριο για προαγωγή στο δεύτερο στάδιο της μελέτης σύμφωνα με τον σχεδιασμό 2 σταδίων κατά Simon.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Torisel σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο MCL (βλέπε παράγραφο 4.2 σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση μίας μόνο ενδοφλέβιας δόσης 25 mg του temsirolimus σε ασθενείς με καρκίνο, η μέση C_{max} στο ολικό αίμα ήταν 585 ng/ml (συντελεστής διακύμανσης [CV] = 14%), και η μέση AUC στο αίμα ήταν 1627 ng•h/ml (CV = 26%). Για ασθενείς που έλαβαν δόση 175 mg εβδομαδιαίως για 3 εβδομάδες ακολουθούμενη από εβδομαδιαία δόση 75 mg, η υπολογισμένη C_{max} στο ολικό αίμα στο τέλος της έγχυσης ήταν 2457 ng/ml κατά τη διάρκεια της Εβδομάδας 1 και 2574 ng/ml κατά τη διάρκεια της Εβδομάδας 3.

Κατανομή

Το temsirolimus παρουσιάζει μία πολυεκθετική μείωση των συγκεντρώσεων στο ολικό αίμα, και η κατανομή οφείλεται στην προνομιακή δέσμευση στο FKBP-12 στα κύτταρα του αίματος. Η μέση $\pm$ σταθερή απόκλιση (SD) σταθερά διάστασης (K_d) της δέσμευσης ήταν $5,1 \pm 3,0$ ng/ml, υποδηλώνοντας τη συγκέντρωση στην οποία το 50% των θέσεων δέσμευσης στα κύτταρα του αίματος ήταν κατειλημμένα. Η κατανομή του temsirolimus είναι δοσοεξαρτώμενη με μέση (δέκατα, ενενηκοστά εκατοστημόρια) μέγιστη ειδική δέσμευση στα κύτταρα του αίματος στα 1,4 mg (0,47 έως 2,5 mg). Μετά από μία μόνο ενδοφλέβια δόση 25 mg temsirolimus, ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση στο ολικό αίμα ασθενών με καρκίνο ήταν 172 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός

Το sirolimus, ένας εξίσου δραστικός μεταβολίτης του temsirolimus, παρατηρήθηκε ως ο κύριος μεταβολίτης σε ανθρώπους μετά την ενδοφλέβια θεραπεία. Κατά τη διάρκεια των *in vitro* μελετών μεταβολισμού του temsirolimus, παρατηρήθηκαν οι sirolimus, seco-temsirolimus και seco-sirolimus· επιπρόσθετοι μεταβολικοί οδοί ήταν η υδροξυλίωση, αναγωγή και απομεθυλίωση. Μετά από μία μόνο ενδοφλέβια δόση 25 mg σε ασθενείς με καρκίνο, η AUC του sirolimus ήταν 2,7 φορές μεγαλύτερη από την AUC του temsirolimus, κυρίως λόγω του μεγαλύτερου χρόνου ημίσειας ζωής του sirolimus.

Αποβολή

Μετά από μία μόνο ενδοφλέβια δόση 25 mg temsirolimus, η μέση $\pm$ SD συστηματική κάθαρση του temsirolimus από το ολικό αίμα ήταν $11,4 \pm 2,4$ l/h. Η μέση τιμή του χρόνου ημίσειας ζωής των temsirolimus και sirolimus ήταν 17,7 ώρες και 73,3 ώρες, αντίστοιχα. Μετά τη χορήγηση [14 C] temsirolimus, η απέκκριση ήταν κυρίως μέσω των κοπράνων (78%), με νεφρική απομάκρυνση της δραστηκής ουσίας και των μεταβολιτών αντιπροσωπεύοντας το 4,6% της χορηγούμενης δόσης. Θειικά ή γλυκουρονικά συζεύγματα δεν ανιχνεύθηκαν σε δείγματα ανθρώπινων κοπράνων, υποδεικνύοντας ότι η θειϊκή σύζευξη και η γλυκουρονιδίωση δε δείχνουν να είναι οι κύριοι οδοί που εμπλέκονται στην απέκκριση του temsirolimus. Συνεπώς, οι αναστολείς αυτών των μεταβολικών οδών δεν αναμένεται να επηρεάσουν την απέκκριση του temsirolimus.

Οι τιμές βάσει μοντέλου πρόβλεψης, για κάθαρση από το πλάσμα, μετά τη χορήγηση δόσης των 175 mg για 3 εβδομάδες και κατόπιν 75 mg για 3 εβδομάδες, δείχνουν τις κατώτερες συγκεντρώσεις του temsirolimus και του μεταβολίτη sirolimus περίπου σε 1,2 ng/ml και 10,7 ng/ml, αντίστοιχα.

Κατεδείχθη ότι, τα temsirolimus και sirolimus αποτελούν υποστρώματα για την P-gp *in vitro*.

Φαρμακοκινητική(ές)/φαρμακοδυναμική(ές) σχέση(εις)

Αναστολή των ισομορφών του κυτοχρώματος P (CYP)

Σε μελέτες *in vitro*, σε μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος, το temsirolimus ανέστειλε την καταλυτική δραστηριότητα των CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C9 και CYP2C8 με τιμές K_i 3,1, 1,5, 14 και 27 μM , αντίστοιχα.

Οι τιμές IC_{50} για την αναστολή των CYP2B6 και CYP2E1 από το temsirolimus ήταν 48 και 100 μM , αντίστοιχα. Βάσει μίας μέσης τιμής συγκέντρωσης C_{max} 2,6 μM στο ολικό αίμα για το temsirolimus σε ασθενείς με MCL στους οποίους χορηγήθηκε η δόση των 175 mg υπάρχει η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων με ταυτόχρονα χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα των CYP3A4/5 σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με 175 mg temsirolimus (βλ. παράγραφο 4.5). Φαρμακοκινητικό μοντέλο που βασίζεται στη φυσιολογία κατέδειξε ότι μετά από θεραπεία με temsirolimus τεσσάρων εβδομάδων, η AUC της συγχωρηγούμενης μιδαζολάμης ενδέχεται να αυξηθεί 3 με 4 φορές και η C_{max} 1,5 φορές όταν η μιδαζολάμη λαμβάνεται μέσα σε λίγες ώρες μετά από την έναρξη της έγχυσης temsirolimus. Ωστόσο, δεν είναι πιθανόν οι συγκεντρώσεις του temsirolimus στο ολικό αίμα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση του temsirolimus, να αναστείλουν τη μεταβολική κάθαρση των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι υποστρώματα των CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 ή CYP2E1.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Θα πρέπει να γίνεται προσεκτική χρήση του temsirolimus κατά τη θεραπεία ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία.

Το temsirolimus αποβάλλεται κυρίως από το ήπαρ.

Η φαρμακοκινητική του temsirolimus και του sirolimus έχει ερευνηθεί σε μία μελέτη ανοικτής επισημάνσης, με κλιμάκωση της δόσης, σε 110 ασθενείς με προχωρημένου βαθμού κακοήθειες και είτε με φυσιολογική ή διαταραγμένη ηπατική λειτουργία. Για 7 ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (ODWG, ομάδα D) που έλαβαν δόση temsirolimus 10 mg, η μέση τιμή (περιοχή κάτω από την καμπύλη) AUC του temsirolimus ήταν ~1,7 φορές υψηλότερη συγκρινόμενη με 6 ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ODWG, ομάδα B). Για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται μία μείωση της δόσης temsirolimus σε 10 mg για να παρέχει εκθέσεις των temsirolimus και sirolimus στο αίμα (μέση τιμή AUC_{sum} περίπου 6510 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $n=7$), τα οποία προσεγγίζουν εκείνα που ακολουθούν τη δόση των 25 mg (μέση τιμή AUC_{sum} περίπου 6580 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $n=6$) σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η τιμή AUC_{sum} των temsirolimus και sirolimus την ημέρα 8, σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία που έλαβαν temsirolimus 25 mg, ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ασθενείς χωρίς ηπατική δυσλειτουργία και που έλαβαν 75 mg (μέση τιμή AUC_{sum} ήπιας: περίπου 9770 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $n=13$ · μέτριας: περίπου 12380 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $n=6$ · φυσιολογικής λειτουργίας: περίπου 10580 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $n=4$).

Φύλο, βάρος, φυλή, ηλικία

Η φαρμακοκινητική του temsirolimus και του sirolimus δεν επηρεάζεται σημαντικά από το φύλο. Καμιά σχετική διαφορά δεν ήταν εμφανής όταν συγκρίθηκαν δεδομένα από τον πληθυσμό των λευκών (Caucasian) είτε με τον πληθυσμό των Ιαπώνων είτε των Μαύρων.

Σε ανάλυση δεδομένων βάσει της πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, αυξημένο σωματικό βάρος (μεταξύ 38,6 και 158,9 kg) συσχετίστηκε με διπλασιασμό του εύρους της κατώτερης συγκέντρωσης του sirolimus στο ολικό αίμα.

Φαρμακοκινητικά δεδομένα για το temsirolimus και sirolimus είναι διαθέσιμα σε ασθενείς ηλικίας μέχρι 79 ετών. Η ηλικία δε δείχνει να επηρεάζει σημαντικά τη φαρμακοκινητική των temsirolimus και sirolimus.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στον παιδιατρικό πληθυσμό, η κάθαρση του temsirolimus ήταν χαμηλότερη και η έκθεση (AUC) ήταν υψηλότερη από ότι στους ενήλικες. Σε αντίθεση, η έκθεση στο sirolimus μειώθηκε σε συμμετρία στους παιδιατρικούς ασθενείς, έτσι ώστε η καθαρή έκθεση, όπως μετρήθηκε από το άθροισμα των AUC του temsirolimus και του sirolimus (AUC_{sum}), ήταν συγκρίσιμη με αυτή των ενηλίκων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια ή ακόμη χαμηλότερα από τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, ήταν οι ακόλουθες: σχηματισμός κενотоπίων σε κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος (αρουραίους), εκφύλιση ορχικών σωληναρίων (ποντίκια, αρουραίους και πιθήκους), λεμφοειδής ατροφία (ποντίκια, αρουραίους και πιθήκους), φλεγμονή μικτών κυττάρων σε παχύ έντερο/τυφλό (πιθήκους), και πνευμονική φωσφολιπίδωση (αρουραίους).

Διάρροια με φλεγμονή μικτών κυττάρων σε τυφλό ή παχύ έντερο παρατηρήθηκε σε πιθήκους και συσχετίστηκε με μία φλεγμονώδη ανταπόκριση, και μπορεί να οφείλεται σε διαταραχή της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας.

Γενικές φλεγμονώδεις ανταποκρίσεις, όπως ενδείκνυται από την αύξηση του ινωδογόνου και των ουδετερόφιλων, και/ή οι αλλαγές σε πρωτεΐνες ορού, παρατηρήθηκαν σε ποντίκια, αρουραίους, και πιθήκους, παρότι σε μερικές περιπτώσεις αυτές οι κλινικοπαθολογικές μεταβολές αποδόθηκαν σε φλεγμονή του δέρματος ή του εντέρου όπως σημειώθηκε παραπάνω. Για μερικά ζώα, δεν υπήρχαν συγκεκριμένες κλινικές παρατηρήσεις ή ιστολογικές μεταβολές οι οποίες να υποδηλώνουν φλεγμονή.

Το temsirolimus δεν ήταν γονοτοξικό σε *in vitro* (βακτηριακής αναστροφής μετάλλαξης σε *Salmonella typhimurium* και *Escherichia coli*, στη μεταλλαξιογόνο δοκιμή με κύτταρα λεμφώματος ποντικού, και στη δοκιμή χρωμοσωμικής παρέκκλισης σε κύτταρα Ωοθήκης Κινέζικου χάμστερ) και *in vivo* (μικροπυρηνική δοκιμή ποντικού) δοκιμές.

Μελέτες καρκινογένεσης δεν έχουν διεξαχθεί με temsirolimus, ωστόσο, το sirolimus, ο κύριος μεταβολίτης του temsirolimus στους ανθρώπους, ήταν καρκινογόνο σε ποντίκια και αρουραίους. Οι ακόλουθες επιδράσεις αναφέρθηκαν σε ποντίκια και/ή αρουραίους στις μελέτες καρκινογένεσης που διεξήχθησαν: κοκκιοκυτταρική λευχαιμία, λέμφωμα, ηπατοκυτταρικό αδένωμα και καρκίνωμα, και αδένωμα όρχεων.

Ελάττωση στο βάρος των όρχεων και/ή ιστολογικές βλάβες (π.χ. ατροφία των σωληναρίων και γιγαντοκύτταρα των σωληναρίων) παρατηρήθηκαν σε ποντίκια, αρουραίους και πιθήκους. Σε αρουραίους, οι αλλαγές αυτές συνοδεύονταν από μειωμένο βάρος των συνοδών εξαρτημάτων (επιδιδυμίδες, προστάτης, σπερματοδόχους κύστες). Σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε ζώα αναφέρθηκαν μειωμένη γονιμότητα και μερικώς αναστρέψιμες μειώσεις του αριθμού των σπερματοζωαρίων σε αρσενικούς αρουραίους. Η έκθεση στα ζώα ήταν χαμηλότερη από εκείνη που παρατηρήθηκε στους ανθρώπους που έλαβαν temsirolimus σε δόσεις σχετικές με την κλινική πράξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυκνό σκεύασμα

Άνυδρη αιθανόλη

all *rac*-α -τοκοφερόλη (E 307)

Προπυλενογλυκόλη (E 1520)

Κιτρικό οξύ (E 330)

Διαλύτης

Πολυσορβικό 80 (E 433)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

Άνυδρη αιθανόλη

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Το Torisel 30 mg πυκνό σκεύασμα δεν πρέπει να προστίθεται απευθείας σε υδατικά διαλύματα έγχυσης. Απευθείας προσθήκη του Torisel 30 mg πυκνό σκεύασμα σε υδατικά διαλύματα θα προκαλέσει την ιζηματοποίηση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Πάντα να αραιώνετε το Torisel 30 mg πυκνό σκεύασμα με 1,8 ml του παρεχόμενου διαλύτη πριν την προσθήκη στο διάλυμα έγχυσης. Το μείγμα πυκνού σκευάσματος-διαλύτη μπορεί να χορηγηθεί μόνο με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Το Torisel, εφόσον αραιωθεί, περιέχει πολυσορβικό 80, το οποίο είναι γνωστό ότι αυξάνει το ρυθμό εξαγωγής του φθαλικού δισαιθυλεξυλίου (DEHP) από το πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC). Η ασυμβατότητα αυτή πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας και χορήγησης του Torisel. Είναι σημαντικό να ακολουθούνται πιστά οι συστάσεις των παραγράφων 4.2. και 6.6.

Σάκκοι PVC και ιατρικές συσκευές δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη χορήγηση παρασκευασμάτων που περιέχουν πολυσορβικό 80, διότι το πολυσορβικό 80 διηθεί DEHP από το PVC.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια.

Μετά από την πρώτη αραιώση του Torisel 30 mg πυκνό σκεύασμα με 1,8 ml του παρεχόμενου διαλύτη

24 ώρες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C και προστατεύεται από το φως.

Μετά από περαιτέρω αραιώση του μείγματος πυκνού σκευάσματος-διαλύτη με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)

6 ώρες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C και προστατεύεται από το φως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C)

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Πυκνό σκεύασμα

Φιαλίδιο καθαρής υάλου (τύπου I), με ελαστικό πώμα από βουτύλιο και ένα πλαστικό καπάκι σφραγισμένο με αλουμίνιο που περιέχει 1,2 ml πυκνού σκευάσματος.

Διαλύτης

Φιαλίδιο καθαρής υάλου (τύπου I), με ελαστικό πώμα από βουτύλιο και ένα πλαστικό καπάκι σφραγισμένο με αλουμίνιο που περιέχει 2,2 ml διαλύτη.

Συσκευασία: 1 φιαλίδιο πυκνού σκευάσματος και 1 φιαλίδιο διαλύτη.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κατά το χειρισμό και την προετοιμασία των υλικών πρόσμιξης, το Torisel θα πρέπει να προστατεύεται από το υπερβολικό φως του δωματίου και το ηλιακό φως.

Το Torisel, εφόσον αραιωθεί, περιέχει πολυσορβικό 80 και, επομένως, πρέπει να χρησιμοποιηθούν κατάλληλα υλικά χορήγησης (βλ. παραγράφους 6.1 και 6.2).

Σάκκοι/περιέκτες που έρχονται σε επαφή με το Torisel πρέπει να είναι κατασκευασμένα από γυαλί, πολυολεφίνη ή πολαιθυλένιο.

Το Torisel πυκνό σκεύασμα και διαλύτης θα πρέπει, πριν τη χορήγηση, να ελέγχεται οπτικά για σωματίδια ύλης και αποχρωματισμό.

**Μην το χρησιμοποιείτε σε περίπτωση εμφάνισης σωματιδίων ή αποχρωματισμού.
Χρησιμοποιείτε καινούργιο φιαλίδιο.**

Αραίωση

Το πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να αραιώνεται με τον παρεχόμενο διαλύτη πριν τη χορήγηση σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Σημείωση: Για το MCL, θα χρειαστούν πολλαπλά φιαλίδια για κάθε δόση πάνω από 25 mg. Κάθε φιαλίδιο του Torisel θα πρέπει να αραιώνεται σύμφωνα με τις παρακάτω οδηγίες. Η απαιτούμενη ποσότητα του μείγματος πυκνού σκευάσματος-διαλύτη από κάθε φιαλίδιο, θα πρέπει να συνδυάζεται σε μία σύριγγα για ταχεία ένεση σε 250 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) (βλ. παράγραφο 4.2).

Το μείγμα πυκνού σκευάσματος-διαλύτη θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για σωματίδια ύλης και αποχρωματισμό.

Μην το χρησιμοποιείτε σε περίπτωση εμφάνισης σωματιδίων ή αποχρωματισμού.

Κατά τη διάρκεια προετοιμασίας του διαλύματος, η ακόλουθη διαδικασία δύο βημάτων πρέπει να πραγματοποιείται κατά άσηπτο τρόπο σύμφωνα με τους τοπικούς κανόνες για το χειρισμό κυτταροτοξικών/κυτταροστατικών φαρμακευτικών προϊόντων:

ΒΗΜΑ 1: ΑΡΑΙΩΣΗ ΤΟΥ ΠΥΚΝΟΥ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ ΓΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΠΡΟΣ ΕΓΧΥΣΗ ΜΕ ΤΟΝ ΠΑΡΕΧΟΜΕΝΟ ΔΙΑΛΥΤΗ

- Τραβήξτε 1,8 ml από τον παρεχόμενο διαλύτη.
- Ενέσετε τα 1,8 ml του διαλύτη μέσα στο φιαλίδιο του Torisel 30 mg πυκνό σκεύασμα.
- Αναμίξτε καλά τον διαλύτη και το πυκνό σκεύασμα με αναστροφή του φιαλιδίου. Θα πρέπει να αφεθεί επαρκής χρόνος ώστε οι φυσαλίδες αέρα να υποχωρήσουν. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρά θολό, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο έως κίτρινο, πρακτικώς ελεύθερο ορατών σωματιδίων.

Ένα φιαλίδιο του Torisel πυκνό σκεύασμα περιέχει 30 mg temsirolimus· όταν τα 1,2 ml πυκνού σκευάσματος συνδυάζονται με 1,8 ml του παρεχόμενου διαλύτη, δημιουργείται ένας συνολικός όγκος των 3,0 ml, και η συγκέντρωση του temsirolimus θα είναι 10 mg/ml. Το μείγμα πυκνού σκευάσματος-διαλύτη είναι σταθερό σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C έως και 24 ώρες.

ΒΗΜΑ 2: ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ ΜΕΙΓΜΑΤΟΣ ΠΥΚΝΟΥ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ ΓΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΠΡΟΣ ΕΓΧΥΣΗ-ΔΙΑΛΥΤΗ ΣΕ ΕΝΕΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ ΧΛΩΡΙΟΥΧΟΥ ΝΑΤΡΙΟΥ 9 MG/ML (0,9%)

- Τραβήξτε την απαιτούμενη ποσότητα μείγματος πυκνού σκευάσματος-διαλύτη (που περιέχει 10 mg/ml temsirolimus) από το φιαλίδιο, δηλ. 2,5 ml για μία δόση temsirolimus των 25 mg.
- Ενέσετε γρήγορα τον αναρροφημένο όγκο σε 250 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ώστε να διασφαλισθεί η επαρκής ανάμιξη.

Το υλικό πρόσμιξης πρέπει να αναμειγνύεται με αναστροφή του σάκκου ή της φιάλης, αποφεύγοντας την υπερβολική ανάδευση, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει αφρισμό.

Το τελικό αραιωμένο διάλυμα εντός του σάκκου ή της φιάλης, θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για σωματίδια ύλης και αποχρωματισμό πριν τη χορήγηση. Το υλικό που προκύπτει από την πρόσμιξη του Torisel με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), πρέπει να προστατεύεται από το υπερβολικό φως του φωτός και το ηλιακό φως.

Για το MCL, θα χρειαστούν πολλαπλά φιαλίδια για κάθε δόση πάνω από 25 mg.

Χορήγηση

- Η χορήγηση του τελικού αραιωμένου διαλύματος πρέπει να ολοκληρωθεί μέσα σε έξι ώρες από τη στιγμή που το Torisel προστίθεται για πρώτη φορά στο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).
- Το Torisel εγχύεται μέσα σε περίοδο 30 έως 60 λεπτών μία φορά την εβδομάδα. Η χρήση μίας αντλίας έγχυσης είναι η προτιμητέα μέθοδος χορήγησης ώστε να εξασφαλίζεται η ακριβής παροχή του φαρμακευτικού προϊόντος.
- Πρέπει να χρησιμοποιούνται τα κατάλληλα υλικά χορήγησης ώστε να αποφεύγεται η υπερβολική απώλεια του φαρμακευτικού προϊόντος και η μείωση του ρυθμού εξαγωγής του DEHP. Τα υλικά χορήγησης πρέπει να αποτελούνται από σωληνάριο από μη-DEHP ή μη-PVC με κατάλληλο φίλτρο. Συνιστάται για χορήγηση ένα φίλτρο πολυαιθεροσουλφόνης εντός της γραμμής με μέγεθος πόρου μέχρι 5 microns, προκειμένου να αποφευχθεί η πιθανότητα να εγχυθούν σωματίδια μεγαλύτερα από 5 microns. Εάν το διαθέσιμο σετ χορήγησης δε συμπεριλαμβάνει φίλτρο εντός της γραμμής, θα πρέπει να προστίθεται ένα φίλτρο στο τέλος του σετ (δηλ. ένα φίλτρο στο τελικό σημείο) πριν το μείγμα φθάσει στη φλέβα του ασθενή. Διαφορετικά φίλτρα τελικού σημείου μπορούν να χρησιμοποιηθούν με κυμαινόμενο μέγεθος πόρου φίλτρου από 0,2 microns έως 5 microns. Η χρήση φίλτρου εντός της γραμμής και στο τελικό σημείο δε συστήνεται (βλ. παραγράφους 6.1 και 6.2).
- Το Torisel, εφόσον αραιωθεί, περιέχει πολυσορβικό 80, και επομένως, πρέπει να χρησιμοποιούνται τα κατάλληλα υλικά χορήγησης (βλ. παραγράφους 6.1 και 6.2). Είναι σημαντικό να ακολουθούνται πιστά οι συστάσεις της παραγράφου 4.2.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/424/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Νοεμβρίου 2007
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 13 Ιουλίου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

06/2022

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.