

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temsirolimus Accord 30 mg concentrado y disolvente para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de concentrado para solución para perfusión contiene 30 mg de temsirolimus.

Tras la primera dilución del concentrado con 1,8 ml de disolvente, la concentración de temsirolimus es de 10 mg/ml (ver sección 4.2).

Excipientes con efecto conocido

Etanol

- 1 vial de concentrado contiene 474 mg de etanol anhidro que equivale a 395 mg/ml (39,5% p/v).
- 1,8 ml del disolvente que se suministra contienen 358,2 mg de etanol anhidro que equivale a 199,0 mg/ml (19,90% p/v).

Propilenglicol

- 1 vial de concentrado contiene 603,6 mg de propilenglicol que equivale a 503,0 mg/ml (50,30% p/v).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado y disolvente para solución para perfusión (concentrado estéril).

El concentrado es una solución transparente, de incolora a amarilla pálida, exenta de partículas visibles.

El disolvente es una solución transparente a ligeramente turbia, amarilla pálida a amarilla, exenta de partículas visibles.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Carcinoma de células renales

Temsirolimus Accord está indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos que presentan carcinoma de células renales (CCR) avanzado que presenten como mínimo tres de seis factores de riesgo pronósticos.

4.2 Posología y forma de administración

Este medicamento se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Los pacientes deberán recibir de 25 mg a 50 mg de difenhidramina intravenosa (o un antihistamínico similar) aproximadamente 30 minutos antes del comienzo de cada dosis de temsirolimus (ver sección 4.4).

Deberá continuarse el tratamiento con Temsirolimus hasta que el paciente deje de mostrar beneficio clínico o hasta que presente una toxicidad inaceptable.

Carcinoma de células renales

La dosis recomendada de temsirolimus en CCR avanzado es de 25 mg administrados por perfusión intravenosa a lo largo de un periodo de 30 a 60 minutos una vez a la semana.

El tratamiento de las sospechas de reacciones adversas podría requerir la interrupción temporal y/o la reducción de la dosis de la terapia con temsirolimus. Si la reacción sospechosa no se controlara con retrasos de dosis, se podría reducir el temsirolimus en disminuciones de 5 mg/semana.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No se precisa un ajuste específico de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes que presentan insuficiencia renal. Temsirolimus se debe utilizar con precaución en pacientes que presentan insuficiencia renal grave (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

Temsirolimus se debe utilizar con precaución en pacientes que presentan insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

No se recomienda ajuste de la dosis en pacientes que presentan CCR avanzado e insuficiencia hepática de leve a moderada. En pacientes con CCR e insuficiencia hepática grave, la dosis recomendada en pacientes con recuentos de plaquetas en el momento basal $\geq 100 \times 10^9/l$ es de 10 mg vía intravenosa una vez a la semana perfundidos a lo largo de un periodo de 30-60 minutos (ver sección 5.2).

Población pediátrica

El uso de temsirolimus en la población pediátrica para la indicación de CCR no es relevante.

Temsirolimus no se debe utilizar en población pediátrica para el tratamiento de neuroblastoma, rhabdomyosarcoma o glioma de alto grado, por motivos de eficacia según los datos disponibles (ver sección 5.1).

Forma de administración

Temsirolimus Accord se administra únicamente por vía intravenosa. La solución diluida se debe administrar mediante perfusión intravenosa.

El vial de concentrado se debe diluir primero con 1,8 ml del disolvente suministrado para lograr una concentración de temsirolimus de 10 mg/ml. Se debe extraer la cantidad requerida de la mezcla de temsirolimus-disolvente (10 mg/ml) y, a continuación, inyectarse rápidamente en solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).

Para consultar las instrucciones de dilución y preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al temsirolimus, sus metabolitos (incluido el sirolimus), polisorbato 80 o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Uso de temsirolimus en pacientes con LCM e insuficiencia hepática moderada o grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tanto la incidencia como la severidad de los acontecimientos adversos dependen de la dosis. Los pacientes que reciban la dosis inicial de 175 mg a la semana para el tratamiento de un LCM deberán ser seguidos estrechamente para decidir si precisan reducciones/retrasos de la dosis.

Población pediátrica

No se recomienda el uso del temsirolimus en pacientes pediátricos (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.1).

Población de edad avanzada

A la vista de los resultados de un ensayo de Fase 3 en CCR, los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) podrían tener más probabilidades de presentar ciertas reacciones adversas, incluyendo edema, diarrea y neumonía. De acuerdo a los resultados de un ensayo de Fase 3 en LCM, los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) podrían tener más probabilidades de presentar ciertas reacciones adversas, incluyendo derrame pleural, ansiedad, depresión, insomnio, disnea, leucopenia, linfopenia, mialgias, artralgias, pérdida del gusto, mareo, infección respiratoria superior, mucositis y rinitis.

Insuficiencia renal/fallo renal

La eliminación de temsirolimus por vía renal es despreciable; no se han realizado estudios en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal (ver las secciones 4.2 y 5.2). Temsirolimus no se ha estudiado en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Se ha observado fallo renal (incluidos casos de desenlace mortal) en pacientes tratados con temsirolimus en CCR avanzado y/o con insuficiencia renal previa (ver sección 4.8).

Insuficiencia hepática

Se debe utilizar con precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática.

Temsirolimus se elimina fundamentalmente por el hígado. En un estudio Fase 1, abierto, de escalado de dosis, en 110 sujetos que presentaban tumores malignos avanzados y función hepática o bien normal o bien alterada, las concentraciones de temsirolimus y su metabolito sirolimus aumentaron en pacientes con niveles elevados de aspartato aminotransferasa (AST) o bilirrubina. Se recomienda evaluar los niveles de AST y bilirrubina antes del inicio de temsirolimus y de forma periódica después. En pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave se observó un aumento en la tasa de eventos mortales. Los eventos mortales incluyeron aquellos debidos a progresión de la enfermedad; no obstante no se puede excluir una relación causal.

Basándose en el estudio Fase 1, no se recomienda ajuste de la dosis de temsirolimus en pacientes con CCR con recuentos de plaquetas en el momento basal $\geq 100 \times 10^9/l$ e insuficiencia hepática de leve a moderada (bilirrubina total hasta 3 veces el límite superior de la normalidad [LSN] con cualquier anomalía de la AST, o como se define por la clase A o B de Child-Pugh). En pacientes con CCR e insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 veces el LSN con cualquier anomalía de la AST, o como se define por la clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada en pacientes que tienen plaquetas en el momento basal $\geq 100 \times 10^9/l$ es de 10 mg por vía intravenosa una vez a la semana perfundidos a lo largo de un periodo de 30-60 minutos (ver sección 4.2).

Hemorragia intracerebral

Los pacientes que presentan tumores en el sistema nervioso central (SNC) (tumores primarios de SNC o metástasis) y/o reciben tratamiento anticoagulante podrían presentar un aumento en el riesgo de desarrollar una hemorragia intracerebral (incluidos casos de desenlace mortal) durante el tratamiento con temsirolimus.

Trombocitopenia, neutropenia y anemia

En el ensayo clínico en LCM se han observado trombocitopenia y/o neutropenia de grados 3 y 4 (ver sección 4.8). Los pacientes con temsirolimus que desarrollen una trombocitopenia podrían presentar un aumento del riesgo de eventos hemorrágicos, incluida epistaxis (ver sección 4.8). Los pacientes tratados con temsirolimus que presenten neutropenia en el momento basal podrían estar en riesgo de desarrollar una neutropenia febril. Se han notificado casos de anemia en pacientes con CCR y LCM (ver sección 4.8). Se recomienda realizar un recuento sanguíneo completo antes de iniciar el tratamiento con temsirolimus y de forma periódica después.

Infecciones

Los pacientes pueden estar inmunodeprimidos, por lo que deberán ser observados cuidadosamente en cuanto a la presencia de infecciones, incluidas infecciones oportunistas. Entre los pacientes que recibieron dosis de 175 mg/semana de temsirolimus para el tratamiento del LCM, hubo un incremento significativo de infecciones (incluidas de Grado 3 y 4) en comparación con pacientes tratados con dosis más bajas y en comparación con quimioterapia convencional. Se han notificado casos de neumonía causada por *pneumocystis jiroveci* (PCP, por sus siglas en inglés), algunos con desenlace mortal, en pacientes que recibieron temsirolimus, muchos de los cuales también recibieron corticosteroides u otros agentes inmunodepresores. En aquellos pacientes que requieran el uso concomitante de corticosteroides u otros agentes inmunodepresores, se debe considerar un tratamiento profiláctico frente a PCP de acuerdo a los actuales estándares de atención médica.

Cataratas

Se ha observado la presencia de cataratas en algunos pacientes que recibieron la combinación de temsirolimus e interferón- α (IFN- α).

Reacciones de hipersensibilidad/a la perfusión

Con la administración de temsirolimus, se han asociado reacciones de hipersensibilidad/a la perfusión (incluyendo algunas reacciones potencialmente mortales y mortales poco comunes), incluyendo y sin limitarse a sofoco, dolor de pecho, disnea, hipotensión, apnea, pérdida de conocimiento, hipersensibilidad y anafilaxia (ver sección 4.8). Estas reacciones pueden producirse muy pronto en la primera perfusión, pero también pueden producirse con perfusiones posteriores. Debe monitorizarse a los pacientes de manera temprana durante la perfusión y debe estar disponible una atención de apoyo apropiada. Debe suspenderse la perfusión de temsirolimus en todos los pacientes con reacciones a la perfusión graves y debe administrarse terapia médica apropiada. Debe realizarse una evaluación de riesgo-beneficio antes de continuar la terapia con temsirolimus en pacientes con reacciones graves o potencialmente mortales.

Si un paciente desarrollara una reacción de hipersensibilidad durante la perfusión de temsirolimus a pesar de la premedicación, deberá suspenderse la perfusión y el paciente deberá observarse durante como mínimo de 30 a 60 minutos (dependiendo de la intensidad de la reacción). A criterio del médico, podrá reanudarse el tratamiento tras la administración de un antagonista de los receptores H1 (difenhidramina o un antihistamínico similar), y un antagonista de los receptores H2 (famotidina 20 mg intravenosa o ranitidina 50 mg intravenosa) aproximadamente 30 minutos antes de la reanudación de la perfusión de temsirolimus. Puede considerarse la administración de corticosteroides; sin embargo, no se ha establecido la eficacia del tratamiento con corticosteroides en este entorno. Posteriormente, podrá reanudarse la perfusión a un ritmo más lento (hasta 60 minutos) y debe completarse en el plazo de seis horas desde el momento en que se añadió por primera vez temsirolimus a solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).

Dada la recomendación de la administración de un antihistamínico H1 a los pacientes antes del comienzo de la perfusión intravenosa de temsirolimus, en los pacientes con hipersensibilidad conocida al antihistamínico o en aquellos que no puedan recibir el antihistamínico por otras razones médicas, temsirolimus se debe utilizar con precaución.

La administración oral de sirolimus se ha asociado a reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, angioedema, dermatitis exfoliativa y vasculitis por hipersensibilidad.

Hiperglucemia/intolerancia a la glucosa/diabetes mellitus

Se debe advertir a los pacientes que el tratamiento con temsirolimus puede cursar con un aumento de los niveles de glucemia tanto en los pacientes diabéticos como en los no diabéticos. En el ensayo clínico en CCR, un ensayo clínico de Fase 3 en pacientes con CCR, el 26% de los pacientes notificó hiperglucemia como acontecimiento adverso. En el ensayo clínico en LCM, un ensayo clínico de Fase 3 en pacientes con LCM, el 11% de los pacientes notificó hiperglucemia como acontecimiento adverso. La hiperglucemia puede precisar el aumento de la dosis, o el inicio con insulina y/o tratamiento con medicamentos hipoglucémicos. Se hará saber a los pacientes que deben notificar si presentan mucha sed o aumento del volumen o la frecuencia de la micción.

Enfermedad pulmonar intersticial

Ha habido algunos casos de neumonitis intersticial inespecífica, incluidas notificaciones de desenlace mortal, en pacientes tratados con temsirolimus intravenoso semanal. Algunos de estos pacientes eran asintomáticos o presentaban síntomas mínimos, detectándose la neumonitis en la tomografía computarizada o en la radiografía de tórax. Otros presentaban síntomas como disnea, tos y fiebre. Algunos pacientes precisaron la suspensión de temsirolimus o el tratamiento con corticosteroides y/o antibióticos, mientras que algunos otros continuaron con el tratamiento sin intervención terapéutica adicional. Se recomienda realizar a los pacientes una evaluación radiológica basal mediante tomografía computarizada pulmonar o radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento con temsirolimus. Podría considerarse efectuar evaluaciones de seguimiento periódicas. Se recomienda realizar un cuidadoso seguimiento de los pacientes en cuanto a la presentación de síntomas clínicos respiratorios y se debe advertir a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier síntoma respiratorio nuevo o que se haya agravado. Si aparecen síntomas respiratorios clínicamente relevantes, se puede interrumpir la administración de temsirolimus hasta que el paciente se haya recuperado de los síntomas y los hallazgos radiológicos relacionados con la neumonitis hayan mejorado. En el diagnóstico diferencial se deberán tener en cuenta las infecciones oportunistas, como la PCP. Podría considerarse el tratamiento empírico con corticosteroides y/o antibióticos. Para aquellos pacientes que requieran el uso de corticosteroides, se debe considerar un tratamiento profiláctico frente a la PCP de acuerdo a los actuales estándares de atención médica.

Hiperlipemia

El uso de temsirolimus se ha asociado a elevaciones de triglicéridos y colesterol séricos. En el ensayo clínico 1 en CCR se notificó hiperlipemia como acontecimiento adverso en el 27% de los pacientes. En el ensayo clínico en LCM se notificó hiperlipemia como acontecimiento adverso en el 9,3% de los pacientes. La hiperlipemia podría precisar el inicio o el aumento de la dosis de los agentes hipolipemiantes. Antes y durante el tratamiento con temsirolimus deberán determinarse los niveles séricos de colesterol y triglicéridos. La asociación conocida entre temsirolimus y la hiperlipemia puede predisponer al infarto de miocardio.

Complicaciones en la curación de las heridas

El uso de temsirolimus se ha asociado a una cicatrización anormal de las heridas; por tanto, se debe tener precaución con el uso de temsirolimus durante el periodo periquirúrgico.

Tumores malignos

La inmunosupresión puede originar la aparición de linfoma y otros tumores malignos, especialmente cutáneos. Como es habitual en el caso de los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel, debe limitarse la exposición a la luz del sol y a la luz ultravioleta (UV) mediante el uso de ropa de protección y un filtro solar con factor de protección alto.

Uso concomitante de temsirolimus con sunitinib

La combinación de temsirolimus y sunitinib resultó en una toxicidad limitante de dosis. Se observaron toxicidades limitantes de dosis (exantema eritematoso maculopapular de Grado 3/4, gota/celulitis que precisó hospitalización) en 2 de los 3 pacientes tratados en la primera cohorte de un estudio de Fase 1 con dosis de 15 mg a la semana de temsirolimus por vía intravenosa y de 25 mg al día de sunitinib por vía oral (Días 1-28, seguidos por un periodo de descanso de 2 semanas) (ver sección 4.5).

Uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y/o antagonistas del calcio

Se debe tener precaución cuando temsirolimus se administre de forma concomitante con inhibidores de la ECA (p. ej., ramipril) y/o antagonistas del calcio (p. ej., amlodipino). Es posible que haya un aumento del riesgo de edema angioneurótico (que incluye reacciones retrasadas producidas dos meses tras el inicio de la terapia) en pacientes tratados con temsirolimus de forma concomitante con un inhibidor de la ECA y/o un antagonista del calcio (ver las secciones 4.5 y 4.8).

Agentes que inducen el metabolismo de CYP3A

Agentes como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina y hierba de San Juan son unos potentes inductores de CYP3A4/5, por lo que podrían disminuir la exposición combinada a los principios activos del medicamento, temsirolimus y su metabolito sirolimus. Por tanto, en pacientes con CCR deberá evitarse la administración continua durante más de 5-7 días de agentes con potencial de inducción de CYP3A4/5. En pacientes con LCM, se recomienda evitar la coadministración de inductores de CYP3A4/5, debido a la dosis más alta de temsirolimus (ver sección 4.5).

Agentes que inhiben el metabolismo de CYP3A

Agentes como inhibidores de la proteasa (nelfinavir, ritonavir), antifúngicos (p. ej. itraconazol, ketoconazol, voriconazol) y nefazodona son potentes inhibidores de CYP3A4, por lo que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los principios activos del medicamento, temsirolimus y su metabolito sirolimus. Por tanto, deberá evitarse el tratamiento concomitante con agentes con potencial de inhibición potente de CYP3A4. El tratamiento concomitante con inhibidores moderados de CYP3A4 (por ejemplo, aprepitant, eritromicina, fluconazol, verapamilo, zumo de pomelo) se administrará con precaución únicamente en los pacientes tratados con 25 mg de temsirolimus y deberá evitarse en los tratados con temsirolimus a dosis superiores a 25 mg (ver sección 4.5). Deberán considerarse tratamientos alternativos con agentes sin potencial de inhibición de CYP3A4 (ver sección 4.5).

Vacunas

Los inmunosupresores pueden afectar la respuesta a las vacunas. Durante el tratamiento con temsirolimus, las vacunas pueden ser menos eficaces. Durante el tratamiento con temsirolimus se debe evitar el uso de vacunas vivas. Ejemplos de vacunas vivas son: sarampión, parotiditis, rubeola, polio oral, bacilo de Calmette y Guérin (BCG), fiebre amarilla, varicela y antitifoidea TY21a.

Información sobre excipientes

Etanol

Tras la primera dilución del concentrado con 1,8 ml del disolvente suministrado, la mezcla de concentrado-disolvente contiene un 35% de volumen de etanol (alcohol), es decir, hasta 0,693 g por dosis de 25 mg de temsirolimus, que es equivalente a 18 ml de cerveza o 7 ml de vino por dosis. Los pacientes que reciban la dosis mayor de 175 mg de temsirolimus para el tratamiento inicial de LCM pueden recibir hasta 4,85 g de etanol (que es equivalente a 122 ml de cerveza o 49 ml de vino por dosis).

Un ejemplo de la exposición al etanol según la dosis única diaria máxima (ver sección 4.2) es el siguiente:

La dosis más alta de 175 mg de temsirolimus administrada para el tratamiento inicial de LCM a un adulto con un peso de 70 kg sería igual a la exposición a 69,32 mg/kg de etanol que podría producir un aumento en la concentración de alcohol en sangre de aproximadamente 11,5 mg/100 ml.

Por ejemplo, para un adulto que bebe un vaso de vino o 500 ml de cerveza, la concentración de alcohol en sangre sería de, aproximadamente, 50 mg/100 ml.

Es poco probable que la cantidad de etanol que contiene este medicamento tenga algún efecto perceptible en adultos.

El contenido de etanol en este medicamento se debe considerar cuidadosamente en los siguientes grupos de pacientes que pueden tener un mayor riesgo de efectos adversos relacionados con el etanol:

- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia (ver sección 4.6)
- Pacientes con alcoholismo.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia. La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos. Consulte a su médico o farmacéutico si está tomando otros medicamentos

La administración concomitante de medicamentos que contienen, por ejemplo, propilenglicol o etanol podría dar lugar a la acumulación de etanol y provocar efectos adversos, particularmente en niños pequeños con capacidad metabólica reducida o inmadura.

Debido a que este medicamento se suele administrar lentamente durante 30 a 60 minutos, los efectos del alcohol pueden estar reducidos.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria (ver sección 4.7).

Propilenglicol

Temsirolimus Accord contiene propilenglicol (ver sección 2). Este medicamento contiene 603,6 mg de propilenglicol en cada vial equivalente a 503,0 mg/ml. Un ejemplo de la exposición al propilenglicol según la dosis única diaria máxima (ver sección 4.2) es el siguiente: La dosis más alta de 175 mg de temsirolimus administrada para el tratamiento inicial de LCM a un adulto con un peso de 70 kg sería igual a la exposición a 50,30 mg/kg/día de propilenglicol.

Se requiere vigilancia médica, incluida la medición de la brecha osmolar y/o aniónica, en pacientes con alteraciones en la función hepática y/o renal que reciben ≥ 50 mg/kg/día de propilenglicol. Se han notificado varios efectos adversos atribuidos al propilenglicol, tales como insuficiencia renal (necrosis tubular aguda), fallo renal agudo e insuficiencia hepática.

La administración prolongada de productos que contienen propilenglicol, así como la administración conjunta con otro sustrato para la alcohol deshidrogenasa (ej. etanol), aumenta el riesgo de acumulación de propilenglicol y toxicidad, especialmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

La administración conjunta con cualquier sustrato para la alcohol deshidrogenasa tal como el etanol puede provocar reacciones adversas graves en recién nacidos. Dosis de propilenglicol de ≥ 1 mg/kg/día pueden provocar reacciones adversas graves en recién nacidos, mientras que dosis de ≥ 50 mg/kg/día pueden provocar reacciones adversas graves en niños menores de 5 años y únicamente deben administrarse según el caso.

Aunque no se ha demostrado que el propilenglicol provoque toxicidad para la reproducción o para el desarrollo en animales o seres humanos, puede llegar al feto y se ha encontrado en la leche materna. Por ello, la administración de ≥ 50 mg/kg/día de propilenglicol a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia únicamente se debe considerar caso por caso (ver sección 4.6).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Uso concomitante de temsirolimus con sunitinib

La combinación de temsirolimus y sunitinib dio lugar a una toxicidad limitante de la dosis. Se observaron toxicidades limitantes de dosis (erupción maculopapular eritematosa de Grado $\frac{3}{4}$, gota/celulitis requiriendo hospitalización) en 2 de cada 3 pacientes tratados en la primera cohorte del estudio en Fase 1 con dosis de 15 mg semanales de temsirolimus vía intravenosa y 25 mg diarios de sunitinib vía oral (Días 1-28 seguidos de dos semanas de descanso) (ver sección 4.4).

Uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y/o antagonistas del calcio

Se ha observado un aumento en la incidencia de edema angioneurótico (que incluye reacciones retrasadas producidas dos meses tras el inicio de la terapia) en pacientes tratados con temsirolimus u otros inhibidores de mTOR en combinación con un inhibidor de la ECA (p. ej., ramipril) y/o un antagonista del calcio (p. ej., amlodipino) (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Agentes inductores del metabolismo de CYP3A

La coadministración de temsirolimus con rifampicina, un potente inductor de CYP3A4/5, careció de efectos significativos sobre la concentración máxima (C_{max}) y el área bajo la curva de concentración a lo largo del tiempo (AUC) del temsirolimus después de su administración intravenosa, pero redujo la C_{max} y el AUC del sirolimus en un 65% y 56%, respectivamente, en comparación con el tratamiento con temsirolimus solo. Por tanto, debe evitarse el tratamiento concomitante con agentes con potencial de inducción de CYP3A4/5 (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina e hipérico) (ver sección 4.4).

Agentes inhibidores del metabolismo de CYP3A

La coadministración de temsirolimus 5 mg con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, no tuvo un efecto significativo sobre la C_{max} o el AUC del temsirolimus; sin embargo, el AUC del sirolimus aumentó 3,1 veces, y el AUC_{suma} (temsirolimus + sirolimus) aumentó 2,3 veces en comparación con temsirolimus solo. Aunque no se ha determinado el efecto sobre las concentraciones no ligadas de sirolimus, es de esperar que sea mayor que el efecto sobre las concentraciones en sangre completa, como consecuencia de que la unión a los hematíes es saturable. El efecto podría ser también más pronunciado con una dosis de 25 mg. Por tanto, las sustancias que son potentes inhibidores de la actividad de CYP3A4 (por ejemplo, nelfinavir, ritonavir, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, nefazodona) aumentan las concentraciones plasmáticas de sirolimus. Debe evitarse el tratamiento concomitante de temsirolimus con estos agentes (ver sección 4.4).

El tratamiento concomitante con inhibidores moderados de CYP3A4 (por ejemplo, diltiazem, verapamilo, claritromicina, eritromicina, aprepitant, amiodarona) se administrará con precaución únicamente en los pacientes tratados con 25 mg y deberá evitarse en los tratados con temsirolimus a dosis superiores a 25 mg.

Interacción con medicamentos metabolizados por CYP2D6 o CYP3A4/5

La concentración de desipramina, un sustrato del CYP2D6, no se vio afectada tras la administración concomitante de 25 mg de temsirolimus en 23 sujetos sanos. En 36 pacientes con LCM, incluyendo 4 metabolizadores lentos, se investigó el efecto de la inhibición de CYP2D6 tras la administración de dosis únicas de 175 mg y 75 mg de temsirolimus. El análisis farmacocinético de la población basado en un pequeño muestreo indicó que no había un efecto de interacción clínicamente significativo sobre el AUC y la C_{max} del sustrato de CYP2D6, desipramina. No se anticipa que haya un efecto clínicamente

significativo cuando se administra temsirolimus junto con medicamentos que sean metabolizados por el CYP2D6.

No se ha estudiado el efecto de una dosis de 175 o 75 mg de temsirolimus sobre los sustratos de CYP3A4/5. Sin embargo, estudios *in vitro* en microsomas de hígado humano seguidos de un modelo farmacocinético fisiológico indican que lo más probable es que las concentraciones en sangre alcanzadas tras una dosis de 175 mg de temsirolimus den lugar a una inhibición relevante de CYP3A4/5 (ver sección 5.2). Por tanto, se aconseja precaución durante la administración concomitante de temsirolimus a una dosis de 175 mg con medicamentos que se metabolizan principalmente por el CYP3A4/5 y con índice terapéutico estrecho.

Interacciones con medicamentos que son sustratos de la glicoproteína P

En un estudio *in vitro*, temsirolimus inhibió el transporte de sustratos de la glicoproteína P (gp-P) con un valor de CI50 de 2 μ M. *In vivo*, el efecto de la inhibición de la gp-P no se ha investigado en un estudio clínico de interacción entre fármacos, sin embargo, datos preliminares recientes de un estudio Fase 1 de combinación de lenalidomida (dosis de 25 mg) y temsirolimus (dosis de 20 mg), parecen apoyar los hallazgos *in vitro* y sugieren un incremento en el riesgo de reacciones adversas. Por tanto, cuando temsirolimus se coadministra con medicamentos que son sustratos de la gp-P (p. ej. digoxina, vincristina, colchicina, dabigatrán, lenalidomida y paclitaxel) debe realizarse una estrecha monitorización para detectar eventos adversos relacionados con estos medicamentos.

Agentes anfifílicos

El temsirolimus se ha asociado a fosfolipidosis en ratas. No se ha observado fosfolipidosis ni en ratones ni en monos tratados con temsirolimus, ni tampoco se ha notificado en pacientes tratados con temsirolimus. Aunque no se ha observado riesgo de fosfolipidosis en los pacientes tratados con temsirolimus, es posible que la administración combinada de temsirolimus con otros agentes anfifílicos, como la amiodarona o las estatinas, pueda provocar un mayor riesgo de toxicidad pulmonar anfifílica.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Al desconocerse el riesgo derivado de la potencial exposición durante las etapas iniciales del embarazo, se debe advertir a las mujeres fértiles que no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con Temsirolimus.

Los hombres con parejas fértiles deben utilizar un método anticonceptivo médicamente adecuado durante el tratamiento con Temsirolimus (ver sección 5.3).

Embarazo

No hay datos adecuados relativos al uso de temsirolimus en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. En los estudios de reproducción en animales, temsirolimus causó toxicidad embriofetal que se manifestó con mortalidad y disminución del peso fetal (acompañado de retrasos de la osificación del esqueleto) en ratas y conejos. Se observaron efectos teratogénicos (onfalocelo) en conejos (ver sección 5.3).

Se desconoce el riesgo potencial en el ser humano. Temsirolimus no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que se justifique el riesgo para el embrión por el beneficio esperado para la madre. El contenido de etanol de este producto se debe tener en cuenta en mujeres embarazadas (ver sección 4.4).

Temsirolimus Accord contiene propilenglicol (ver sección 4.4). No se ha demostrado que el propilenglicol provoque toxicidad para la reproducción o para el desarrollo en animales o seres humanos, sin embargo,

puede llegar al feto. La administración de ≥ 50 mg/kg/día de propilenglicol a mujeres embarazadas únicamente se debe considerar caso por caso.

Lactancia

Se desconoce si temsirolimus se excreta en la leche materna. La eliminación de temsirolimus por la leche no se ha estudiado en animales. No obstante, sirolimus, principal metabolito de temsirolimus, se excreta en la leche de ratas lactantes. Dada la posibilidad de reacciones adversas en los niños amamantados por mujeres tratadas con temsirolimus, la lactancia materna se ha de suspender durante el tratamiento.

El contenido de etanol de este producto se debe tener en cuenta en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.4).

Temsirolimus Accord contiene propilenglicol (ver sección 4.4). No se ha demostrado que el propilenglicol provoque toxicidad para la reproducción o para el desarrollo en animales o seres humanos, sin embargo, se ha encontrado en la leche materna y puede ser absorbido por vía oral por un bebé lactante. La administración de ≥ 50 mg/kg/día de propilenglicol a mujeres en período de lactancia únicamente se debe considerar caso por caso.

Fertilidad

En ratas macho, se observó disminución de la fertilidad y reducciones parcialmente reversibles del número de espermatozoides (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de temsirolimus sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

En aquellos pacientes que reciban la dosis más alta de 175 mg vía intravenosa de temsirolimus para el tratamiento del LCM, la cantidad de alcohol contenida en este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o utilizar máquinas (ver sección 4.4).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones más graves observadas con temsirolimus en ensayos clínicos son reacciones de hipersensibilidad/a la perfusión (incluyendo algunas reacciones potencialmente mortales y mortales raras), hiperglucemia/intolerancia a la glucosa, infecciones, neumopatía intersticial (neumonitis), hiperlipemia, hemorragia intracraneal, fallo renal, perforación intestinal, complicación de la curación de heridas, trombocitopenia, neutropenia (incluyendo neutropenia febril), embolismo pulmonar.

Las reacciones adversas (todos los grados) experimentadas en al menos el 20% de los pacientes de los estudios registrados en CCR y LCM incluyen anemia, náuseas, exantema (incluidos exantema, exantema pruriginoso, exantema maculopapular, exantema pustular), disminución del apetito, edema, astenia, fatiga, trombocitopenia, diarrea, pirexia, epistaxis, inflamación de la mucosa, estomatitis, vómitos, hiperglucemia, hipercolesterolemia, disgeusia, prurito, tos, infecciones, neumonía, disnea. En algunos pacientes que recibieron la combinación de temsirolimus e IFN- α se observó la aparición de cataratas.

Basándose en los resultados de los estudios fase 3, los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles de padecer ciertas reacciones adversas, incluyendo edema facial, neumonía, derrame pleural, ansiedad, depresión, insomnio, disnea, leucopenia, linfopenia, mialgia, artralgia, ageusia, mareos, infección del tracto respiratorio superior, mucositis y rinitis.

Las reacciones adversas graves observadas en ensayos clínicos con temsirolimus en CCR avanzado, pero no en ensayos clínicos con temsirolimus en LCM incluyen: anafilaxis, cicatrización de las heridas alterada, fallo renal con resultado mortal y embolia pulmonar.

Las reacciones adversas graves observadas en ensayos clínicos con temsirolimus en LCM, pero no en ensayos clínicos con temsirolimus en CCR avanzado incluyen: trombocitopenia y neutropenia (incluyendo neutropenia febril).

Ver sección 4.4 para información adicional sobre las reacciones adversas graves, que incluye las medidas necesarias a adoptar si ocurriesen algunas de estas reacciones específicas.

La aparición de efectos adversos tras la dosis de 175 mg semanales de temsirolimus para LCM, por ejemplo infecciones de Grado 3 o 4 o trombocitopenia, está asociada con una mayor incidencia que la observada tanto con 75 mg semanales de temsirolimus como con quimioterapia convencional.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se notificaron en pacientes con CCR y LCM en los estudios de fase 3 se listan a continuación (Tabla 1), por sistema de clasificación de órganos, frecuencia y grado de severidad (NCI-CTCAE, por sus siglas en inglés). Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Reacciones adversas de los ensayos clínicos en CCR (estudio 3066K1-304) y en LCM (estudio 3066K1-305)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los grados n (%)	Grados 3 y 4 n (%)
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones bacterianas y víricas (incluyendo infección, infección viral, celulitis, herpes zóster, herpes oral, gripe, herpes simplex, herpes zóster oftálmico, infección por herpes virus, infección bacteriana, bronquitis*, absceso, infección de las cicatrices, infecciones en las cicatrices postcirugía)	91 (28,3)	18 (5,6)
		Neumonía ^a (incluyendo neumonía intersticial)	35 (10,9)	16 (5,0)
	Frecuentes	Sepsis* (incluyendo shock séptico)	5 (1,6)	5 (1,6)
		Candidiasis (incluyendo candidiasis oral y anal) e infecciones fúngicas/infecciones fúngicas de la piel	16 (5,0)	0 (0,0)
		Infección del tracto urinario (incluyendo cistitis)	29 (9,0)	6 (1,9)
		Infección del tracto respiratorio superior	26 (8,1)	0 (0,0)
		Faringitis	6 (1,9)	0 (0,0)
		Sinusitis	10 (3,1)	0 (0,0)
		Rinitis	7 (2,2)	0 (0,0)
	Poco	Foliculitis	4 (1,2)	0 (0,0)
	Laringitis	1 (0,3)	0 (0,0)	

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los grados n (%)	Grados 3 y 4 n (%)
	frecuentes			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia	46 (14,3)	30 (9,3)
		Trombocitopenia**	97 (30,2)	56 (17,4)
		Anemia	132(41,1)	48 (15)
	Frecuentes	Leucopenia**	29 (9,0)	10 (3,1)
		Linfopenia	25 (7,8)	16 (5,0)
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones alérgicas/de hipersensibilidad al medicamento	24 (7,5)	1 (0,3)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hiperglucemia	63 (19,6)	31 (9,7)
		Hipercolesterolemia	60 (18,7)	1 (0,3)
		Hipertrigliceridemia	56 (17,4)	8 (2,5)
		Disminución del apetito	107 (33,3)	9 (2,8)
		Hipopotasemia	44 (13,7)	13 (4,0)
	Frecuentes	Diabetes mellitus	10 (3,1)	2 (0,6)
		Deshidratación	17 (5,3)	8 (2,5)
		Hipocalcemia	21 (6,5)	5 (1,6)
		Hipofosfatemia	26 (8,1)	14 (4,4)
		Hiperlipemia	4 (1,2)	0 (0,0)
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Insomnio	45 (14,0)	1 (0,3)
	Frecuentes	Depresión	16 (5,0)	0 (0,0)
		Ansiedad	28 (8,7)	0 (0,0)
Trastornos del sistema nervioso*	Muy frecuentes	Disgeusia	55 (17,1)	0 (0,0)
		Dolor de cabeza	55 (17,1)	2 (0,6)
	Frecuentes	Mareo	30 (9,3)	1 (0,3)
		Parestesias	21 (6,5)	1 (0,3)
		Somnolencia	8 (2,5)	1 (0,3)
		Ageusia	6 (1,9)	0 (0,0)
	Poco frecuentes	Hemorragia intracraneal	1 (0,3)	1 (0,3)
Trastornos oculares	Frecuentes	Conjuntivitis (incluyendo conjuntivitis, problemas de lagrimeo)	16 (5,0)	1 (0,3)
	Poco frecuentes	Hemorragia ocular***	3 (0,9)	0 (0,0)
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Derrame pericárdico	3 (0,9)	1 (0,3)
Trastornos vasculares	Frecuentes	Tromboembolismo venoso (incluyendo trombosis venosa profunda, trombosis venosa)	7 (2,2)	4 (1,2)
		Tromboflebitis	4 (1,2)	0 (0,0)
		Hipertensión	20 (6,2)	3 (0,9)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disnea ^a	79 (24,6)	27 (8,4)
		Epistaxis**	69 (21,5)	1 (0,3)
		Tos	93 (29)	3 (0,9)
	Frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial ^a ****	16 (5,0)	6 (1,9)
		Derrame pleural ^{a,b}	19 (5,9)	9 (2,8)
Poco frecuentes	Embolismo pulmonar ^a	2 (0,6)	1 (0,3)	

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los grados n (%)	Grados 3 y 4 n (%)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas	109 (34,0)	5 (1,6)
		Diarrea	109(34,0)	16 (5,0)
		Estomatitis	67 (20,9)	3 (0,9)
		Vómitos	57 (17,8)	4 (1,2)
		Estreñimiento	56 (17,4)	0 (0,0)
		Dolor abdominal	56 (17,4)	10 (3,1)
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluidas anales, rectales, hemorroidales, del labio, hemorragias bucales y sangrado gingival)	16 (5,0)	4 (1,2)
		Gastritis**	7 (2,1)	2 (0,6)
		Disfagia	13 (4,0)	0 (0,0)
		Distensión abdominal	14 (4,4)	1 (0,3)
		Estomatitis aftosa	15 (4,7)	1 (0,3)
		Dolor oral	9 (2,8)	1 (0,3)
		Gingivitis	6 (1,9)	0 (0,0)
Poco frecuentes	Perforación intestinal ^a /duodenal	2 (0,6)	1 (0,3)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema (incluidos exantema, exantema pruriginoso, exantema maculopapular, exantema generalizado, exantema macular, exantema papular)	138 (43,0)	16 (5,0)
		Prurito (incluido prurito generalizado)	69 (21,5)	4 (1,2)
		Piel seca	32 (10,0)	1 (0,3)
	Frecuentes	Dermatitis	6 (1,)	0 (0,0)
		Erupción exfoliativa	5 (1,6)	0 (0,0)
		Acné	15 (4,7)	0 (0,0)
		Trastornos en las uñas	26 (8,1)	0 (0,0)
		Equimosis***	5 (1,6)	0 (0,0)
		Petequias***	4 (1,2)	0 (0,0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgias	50 (15,6)	2 (0,6)
		Dolor lumbar	53 (16,5)	8 (2,5)
	Frecuentes	Mialgia	19 (5,9)	0 (0,0)
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Fallo renal ^a	5 (1,6)	0 (0,0)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	133 (41,4)	31 (9,7)
		Edema (incluidos edema generalizado, edema facial, edema periférico, edema escrotal, edema genital)	122 (38,0)	11 (3,4)
		Astenia ^a	67 (20,9)	16 (5,0)
		Mucositis	66 (20,6)	7 (2,2)
		Pirexia	91 (28,3)	5 (1,6)
		Dolor	36 (11,2)	7 (2,2)
		Escalofríos	32 (10,0)	1 (0,3)
		Dolor torácico	32 (10,0)	1 (0,3)
	Poco	Alteración de la cicatrización de	2 (0,6)	0 (0,0)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los grados n (%)	Grados 3 y 4 n (%)
	frecuentes	heridas		
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Elevación de creatinina sérica	35 (10,9)	4 (1,2)
	Frecuentes	Elevación de aspartato aminotransferasa	27 (8,4)	5 (1,6)
	Frecuentes	Elevación de alanina aminotransferasa	17 (5,3)	2 (0,6)

^a: Un caso mortal

^b: Ocurrió un caso de derrame pleural mortal en el brazo de dosis baja (175/25 mg) del estudio en LCM

* La mayoría de reacciones NCI-CTC de Grado 3 y superiores se observaron en ensayos clínicos de temsirolimus en LCM

** La mayoría de reacciones NCI-CTC de todos los grados se observaron en ensayos clínicos de temsirolimus en LCM

*** Todas las reacciones NCI-CTC de Grado 1 y 2 se observaron en ensayos clínicos de temsirolimus en LCM

**** La enfermedad pulmonar intersticial se define como un conjunto de términos preferentes relacionados: enfermedad pulmonar intersticial (n = 6), neumonitis^a (n = 7), alveolitis (n = 1), alveolitis alérgica (n = 1), fibrosis pulmonar (n = 1) y neumonía eosinofílica (n = 0).

A continuación se listan las reacciones adversas que fueron notificadas en la experiencia poscomercialización (Tabla 2).

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas en la poscomercialización

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Raras	Neumonía causada por <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Reacciones del tipo edema angioneurótico
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuencia no conocida	Rabdomiólisis

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Experiencia poscomercialización

Se han notificado reacciones del tipo edema angioneurótico en algunos pacientes tratados concomitantemente con temsirolimus e inhibidores de la ECA.

Se han notificado casos de neumonía causada por *Pneumocystis jiroveci* (PCP), algunos con desenlace mortal (ver sección 4.4).

Población pediátrica

En un ensayo Fase ½, se administró temsirolimus a 71 pacientes (59 pacientes con edades comprendidas entre 1 y 17 años, y a 12 pacientes, de 18 a 21 años de edad) en un rango de dosis desde 10 mg/m² a 150 mg/m² (ver sección 5.1).

Las reacciones adversas notificadas por el porcentaje más alto de pacientes fueron hematológicas (anemia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia), metabólicas [hipercolesterolemia, hiperlipemia,

hiperglucemia, aumento de los niveles plasmáticos de la aspartato aminotransferasa (AST) y de la alanina aminotransferasa (ALT)] y digestivos (mucositis, estomatitis, náuseas y vómitos).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

No existe un tratamiento específico para los casos de sobredosis de temsirolimus. Aunque temsirolimus se ha administrado de forma segura en pacientes que presentan cáncer renal con dosis intravenosas repetidas de hasta 220 mg/m², en el tratamiento del LCM, dos administraciones de 330 mg de temsirolimus/semana en un paciente dieron lugar a una rectorragia de Grado 3 y diarrea de Grado 2.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores directos de la protein-quinasa; Código ATC: L01EG01

Mecanismo de acción

El temsirolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de la rapamicina en las células de mamífero). El temsirolimus se une a una proteína intracelular (FKBP-12), y el complejo proteína/temsirolimus se une e inhibe la actividad de mTOR, que controla la división celular. *In vitro*, a concentraciones elevadas (10-20 µM), el temsirolimus es capaz de unirse e inhibir a mTOR en ausencia de FKBP-12. Se observó que, tras la dosis, la respuesta de inhibición del crecimiento celular tenía carácter bifásico. Las concentraciones elevadas resultaron en la inhibición completa del crecimiento celular *in vitro*, mientras que la inhibición mediada por sólo el complejo FKBP-12/temsirolimus resultó en una disminución de la proliferación celular en torno al 50%. A concentraciones nanomolares, la inhibición de la actividad de mTOR da lugar al retraso del crecimiento en G1, y a concentraciones micromolares, a la detención del crecimiento de las células tumorales tratadas, como consecuencia de la interrupción selectiva de la traducción de ciertas proteínas reguladoras del ciclo celular, como las ciclinas de tipo D, c-myc y ornitina descarboxilasa. Cuando se inhibe la actividad de mTOR, se bloquea su capacidad de fosforilar y, en consecuencia, de controlar la actividad de los factores implicados en la traducción proteica (4E-BP1 y S6K, ambos en situación posterior a mTOR en la vía de la quinasa P13/AKT) que controlan la división celular.

Además de regular las proteínas del ciclo celular, mTOR regula la traducción de los factores inducibles por la hipoxia, HIF-1 y HIF-2 alfa. Estos factores de la transcripción regulan la capacidad de los tumores de adaptarse a microentornos hipóxicos y de producir el factor angiogénico que es el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Por tanto, el efecto antitumoral del temsirolimus podría derivar también en parte de su capacidad de deprimir los niveles de HIF y VEGF en el tumor o en el microentorno tumoral y reducir, así, el desarrollo de vasos.

Eficacia clínica y seguridad

Carcinoma de células renales

La seguridad y la eficacia de temsirolimus en el tratamiento de CCR avanzado se han estudiado en los dos ensayos clínicos aleatorizados siguientes:

Ensayo clínico 1 en CCR

El ensayo clínico 1 en CCR fue un estudio de Fase 3, multicéntrico, de 3 brazos, aleatorizado y abierto, en pacientes con CCR avanzado no tratados previamente y con 3 o más de 6 factores de riesgo pronósticos preseleccionados (menos de 1 año entre el momento del diagnóstico inicial de CCR y la aleatorización, estado funcional de Karnofsky de 60 ó 70, nivel de hemoglobina por debajo del límite inferior de la normalidad, calcio corregido por encima de 10 mg/dl, deshidrogenasa láctica >1,5 veces el límite superior de la normalidad, y más de 1 área orgánica con metástasis). La variable principal del estudio fue la supervivencia global (SG). Las variables secundarias fueron la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta objetiva (TRO), la tasa de beneficio clínico, el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TFT) y la supervivencia ajustada por calidad de vida. Los pacientes se estratificaron en función de su estado de nefrectomía previa dentro de 3 regiones geográficas y se asignaron al azar (1:1.1) a recibir IFN- α solo (n=207), temsirolimus solo (25 mg a la semana; n=209) o la combinación de IFN- α y temsirolimus (n=210).

En el ensayo clínico 1 en CCR, temsirolimus 25 mg se asoció a una ventaja estadísticamente significativa frente al IFN- α en la variable principal de la SG en el segundo análisis intermedio preespecificado (n = 446 eventos, p = 0,0078). El brazo de temsirolimus mostró un aumento del 49% en la mediana de SG en comparación con el brazo de IFN- α . Temsirolimus también se asoció a ventajas estadísticamente significativas frente al IFN- α en las variables secundarias de SLP, TFT y tasa de beneficio clínico.

La combinación de temsirolimus 15 mg e IFN- α no conllevó un aumento significativo de la supervivencia global en comparación con IFN- α solo ni en el análisis intermedio (mediana 8,4 frente a 7,3 meses, *hazard ratio*=0,96, p=0,6965) ni en el análisis final (mediana 8,4 frente a 7,3 meses, *hazard ratio*=0,93, p=0,4902). El tratamiento con la combinación de temsirolimus e IFN- α resultó en un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de ciertos acontecimientos adversos de Grado 3-4 (pérdida de peso, anemia, neutropenia, trombocitopenia e inflamación de mucosas) en comparación con los brazos de IFN- α o temsirolimus solos.

Resumen de los resultados de eficacia de temsirolimus en el ensayo clínico 1 en CCR

Parámetro	temsirolimus n = 209	IFN- α n = 207	Valor de p ^a	Hazard ratio (95% CI) ^b
Análisis intermedio pre-especificado				
Mediana de la supervivencia global Meses (IC al 95%)	10,9 (8,6; 12,7)	7,3 (6,1; 8,8)	0,0078	0,73 (0,58; 0,92)
Análisis final				
Mediana de la supervivencia global Meses (IC al 95%)	10,9 (8,6; 12,7)	7,3 (6,1; 8,8)	0,0252	0,78 (0,63; 0,97)
Mediana de la supervivencia libre de progresión por una evaluación independiente Meses (IC al 95%)	5,6 (3,9; 7,2)	3,2 (2,2; 4,0)	0,0042	0,74 (0,60; 0,91)
Mediana de la supervivencia libre de progresión por evaluación del investigador Meses (IC al 95%)	3,8 (3,6; 5,2)	1,9 (1,9; 2,2)	0,0028	0,74 (0,60; 0,90)
Tasa de respuesta global por una evaluación	9,1 (5,2; 13,0)	5,3 (2,3; 8,4)	0,1361 ^c	NA

independiente % (IC al 95%)				
---------------------------------------	--	--	--	--

IC = Intervalo de confianza; NA = no aplicable.

^a Basado en una prueba *log rank* con estratificación según nefrectomía previa y región.

^b Basado en un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado según nefrectomía previa y región (Los IC al 95% son únicamente descriptivos).

^c Basado en una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada según nefrectomía previa y región.

En el ensayo clínico 1 en CCR, el 31% de los pacientes tratados con temsirolimus tenía 65 años o más. En los pacientes de menos de 65 años, la mediana de la supervivencia global fue de 12 meses (IC al 95%: 9,9-14,2), con un *hazard ratio* de 0,67 (IC al 95%: 0,52-0,87) en comparación con los tratados con IFN- α . En los pacientes con 65 o más años de edad, la mediana de la supervivencia global fue de 8,6 meses (IC al 95%: 6,4-11,5), con un *hazard ratio* de 1,15 (IC al 95%: 0,78-1,68) en comparación con los tratados con IFN- α .

Ensayo clínico 2 en CCR

El ensayo clínico 2 en CCR fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y ambulatorio, dirigido a evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética de 3 niveles de dosis de temsirolimus administrado a pacientes con CCR avanzado previamente tratados. La variable principal de la eficacia era la TRO, evaluándose también la SG. Ciento once pacientes (111) se asignaron al azar, en una proporción 1:1:1, a recibir 25 mg, 75 mg o 250 mg de temsirolimus intravenoso semanal. En el brazo de 25 mg (n = 36), todos los pacientes presentaban enfermedad metastásica; 4 (11%) no habían recibido quimio o inmunoterapia previa; 17 (47%) habían recibido un tratamiento previo, y 15 (42%) habían recibido 2 o más tratamientos previos para CCR. Veintisiete (27, 75%) pacientes habían sido sometidos a nefrectomía. Veinticuatro (24, 67%) presentaban un estado funcional (EF) del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG, por sus siglas en inglés) = 1, y 12 (33%) un EF del ECOG = 0.

En los pacientes tratados semanalmente con 25 mg de temsirolimus, la SG fue de 13,8 meses (IC al 95%: 9,0 - 18,7 meses); la TRO fue del 5,6% (IC al 95%: 0,7 - 18,7%).

Población pediátrica

En un ensayo Fase 1/2 exploratorio de eficacia y de seguridad, se administró temsirolimus a 71 pacientes (59 pacientes con edades comprendidas entre 1 y 17 años, y a 12 pacientes, de 18 a 21 años de edad) como perfusión intravenosa de 60 minutos una vez a la semana en ciclos de tres semanas. En la Parte 1, 14 pacientes de 1 a 17 años de edad con tumores sólidos avanzados que habían recaído/eran resistentes al tratamiento recibieron temsirolimus en un rango de dosis desde 10 mg/m² a 150 mg/m². En la Parte 2, 45 pacientes de 1 a 17 años de edad con rhabdomiocarcinoma, neuroblastoma, o glioma de alto grado que habían recaído/eran resistentes al tratamiento recibieron temsirolimus a una dosis semanal de 75 mg/m². Los efectos adversos fueron en general similares a los observados en adultos (ver sección 4.8).

Se encontró que temsirolimus no era eficaz en pacientes pediátricos con neuroblastoma, rhabdomiocarcinoma y glioma de alto grado (n = 52). En el caso de los sujetos con neuroblastoma, la tasa de respuesta objetiva fue de 5,3% (95% IC: 0,1%; 26,0%). Tras 12 semanas de tratamiento, no se observó respuesta en los sujetos con rhabdomiocarcinoma o glioma de alto grado. Ninguno de los 3 grupos cumplió los criterios para el paso a la segunda etapa del diseño de Simon de 2-etapas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración de una sola dosis intravenosa de 25 mg de temsirolimus en pacientes con cáncer, la media de la C_{max} en sangre completa fue de 585 ng/ml (coeficiente de variación, [CV]=14%) y la media del AUC en sangre fue de 1627 ng·h/ml (CV = 26%). En los pacientes tratados con 175 mg a la semana

durante 3 semanas seguidos por 75 mg a la semana, el valor estimado de la C_{max} en sangre completa al término de la perfusión fue de 2457 ng/ml durante la Semana 1, y 2574 ng/ml durante la Semana 3.

Distribución

El temsirolimus muestra una disminución poliexponencial de sus concentraciones en sangre completa, y su distribución es atribuible a su unión preferencial a FKBP-12 en las células sanguíneas. La media \pm desviación estándar (DE) de la constante de disociación (K_d) de la unión fue de $5,1 \pm 3,0$ ng/ml, evidenciando la concentración a la que se encontraban ocupados el 50% de los sitios de unión en las células sanguíneas. La distribución del temsirolimus depende de la dosis, con un valor medio (percentiles del 10% y el 90%) de la unión específica máxima en las células sanguíneas de 1,4 mg (0,47 a 2,5 mg). Tras una sola dosis intravenosa de 25 mg de temsirolimus, el valor medio del volumen de distribución en estado de equilibrio en sangre completa de pacientes con cáncer fue de 172 litros.

Biotransformación

Tras su administración intravenosa, se detectó que el metabolito principal en el ser humano era el sirolimus, un metabolito de potencia igual a la del temsirolimus. Durante los estudios de metabolismo *in vitro* con temsirolimus, se hallaron sirolimus, seco-temsirolimus y seco-sirolimus; las vías metabólicas adicionales consistieron en hidroxilación, reducción y desmetilación. Tras una sola dosis intravenosa de 25 mg en pacientes con cáncer, el AUC del sirolimus fue 2,7 veces el del temsirolimus, como consecuencia principalmente de la semivida más prolongada del sirolimus.

Eliminación

Tras una sola dosis intravenosa de 25 mg de temsirolimus, la media \pm DE del aclaramiento sistémico del temsirolimus en sangre completa fue de $11,4 \pm 2,4$ l/h. Los valores medios de las semividas de temsirolimus y sirolimus fueron 17,7 horas y 73,3 horas, respectivamente. Tras la administración de temsirolimus marcado con C¹⁴, su eliminación tuvo lugar fundamentalmente por heces (78%), mientras que la eliminación renal del principio activo y de sus metabolitos supuso el 4,6% de la dosis administrada. En las muestras de heces humanas no se detectaron conjugados de sulfato o glucurónido, lo que sugiere que la sulfatación o glucuronidación no parecen ser las rutas más importantes implicadas en la eliminación de temsirolimus. Por tanto, no se espera que los inhibidores de estas rutas metabólicas afecten a la eliminación de temsirolimus.

Los valores del aclaramiento del plasma predichos por un modelo tras la administración de una dosis de 175 mg durante 3 semanas y, posteriormente, 75 mg durante 3 semanas, indican unas concentraciones valle de temsirolimus y su metabolito sirolimus de aproximadamente 1,2 ng/ml y 10,7 ng/ml, respectivamente

Temsirolimus y sirolimus han demostrado ser sustratos de la glicoproteína P *in vitro*.

Interacciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

Inhibición de las isoformas de CYP

En estudios *in vitro* en microsomas de hígado humano, temsirolimus inhibió la actividad catalítica de CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C8 con valores K_i de 3,1; 1,5; 14 y 27 μ M, respectivamente.

Los valores CI₅₀ para la inhibición de CYP2B6 y CYP2E1 por temsirolimus fueron 48 y 100 μ M, respectivamente. Basándose en una concentración C_{máx} media en sangre completa de 2,6 μ M para temsirolimus en pacientes con LCM que recibieron dosis de 175 mg, existe la posibilidad de que se produzcan interacciones con medicamentos que sean sustratos de CYP3A4/5 administrados de manera concomitante, en pacientes tratados con dosis de 175 mg de temsirolimus (ver sección 4.5). Cuando se administra midazolam unas pocas horas después del inicio de la perfusión de temsirolimus, el modelo farmacocinético fisiológico ha mostrado que tras cuatro semanas de tratamiento con temsirolimus, el área bajo la curva (AUC) de midazolam se puede incrementar de 3 a 4 veces, y la C_{máx} alrededor de 1,5 veces. Sin embargo, es improbable que las concentraciones en sangre completa de temsirolimus tras su

administración intravenosa inhiban el aclaramiento metabólico de medicamentos concomitantes que sean sustratos de CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 o CYP2E1.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Temsirolimus debe utilizarse con precaución cuando se tratan pacientes con insuficiencia hepática.

El temsirolimus se elimina fundamentalmente por el hígado.

Se ha investigado la farmacocinética de temsirolimus y de sirolimus en un estudio abierto, de escalado de dosis en 110 pacientes que presentaban tumores malignos avanzados y función hepática normal o alterada. En 7 pacientes con insuficiencia hepática grave (*Organ Dysfunction Working Group*, grupo D) que recibieron la dosis de 10 mg de temsirolimus, la media del AUC de temsirolimus era ~ 1,7 veces superior en comparación con 7 pacientes con insuficiencia hepática leve (*Organ Dysfunction Working Group*, grupo B). En pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda una reducción de la dosis de temsirolimus hasta 10 mg para proporcionar exposiciones a temsirolimus más sirolimus en sangre (media de AUCsuma aproximadamente 6510 ng·h/ml; n=7) que se aproximen a las que se producen tras la dosis de 25 mg (media de AUCsuma aproximadamente 6580 ng·h/ml; n=6) en pacientes con función hepática normal (ver secciones 4.2 y 4.4).

El AUCsuma de temsirolimus y sirolimus en el día 8 en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada que recibieron 25 mg de temsirolimus fue similar al observado en pacientes sin insuficiencia hepática que recibieron 75 mg (media de AUCsuma leve: aproximadamente 9770 ng·h/ml, n=13; moderada: aproximadamente 12380 ng·h/ml, n=6; normal aproximadamente 10580 ng·h/ml, n=4).

Sexo, peso, raza, edad

La farmacocinética de temsirolimus y de sirolimus no se ven afectadas significativamente por el sexo. No se observaron diferencias relevantes en la exposición al comparar los datos de la población de raza blanca con la japonesa o negra.

En el análisis de los datos de farmacocinética poblacional, un mayor peso corporal (desde 38,6 a 158,9 kg) se asoció a un aumento al doble de las concentraciones valle de sirolimus en sangre completa.

Se dispone de los datos farmacocinéticos de temsirolimus y de sirolimus en pacientes de hasta 79 años de edad. La edad no parece afectar significativamente a la farmacocinética de temsirolimus o sirolimus.

Población pediátrica

En la población pediátrica, el aclaramiento de temsirolimus fue inferior y la exposición (área bajo la curva, AUC) fue superior a la de los adultos. Por el contrario, la exposición a sirolimus se redujo proporcionalmente en pacientes pediátricos, de tal forma que la exposición total resultante de la suma de las AUCs de temsirolimus y sirolimus (AUCsum) fue comparable a la de los adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares o incluso mas bajos que a la exposición clínica y con posible repercusión en el uso clínico, fueron las siguientes: vacuolación de las células de los islotes pancreáticos (rata), degeneración tubular testicular (ratón, rata y mono), atrofia linfóide (ratón, rata y mono), inflamación con celularidad mixta de colon/ciego (mono) y fosfolipidosis pulmonar (rata).

Se observó diarrea con inflamación de celularidad mixta de ciego o colon en el mono, que se asoció a una respuesta inflamatoria y que pudo haberse debido a una alteración de la flora intestinal normal.

Se han observado respuestas inflamatorias generales, indicadas por un aumento de fibrinógeno y neutrófilos y/o modificaciones de las proteínas séricas, en el ratón, la rata y el mono, aunque en algunos casos estos hallazgos de las pruebas analíticas se atribuyeron a la inflamación cutánea o intestinal antes señalada. En algunos animales no hubo observaciones clínicas o alteraciones histológicas específicas que sugirieran la presencia de inflamación.

El temsirolimus no fue genotóxico en una batería de ensayos *in vitro* [(mutación inversa bacteriana en *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*, mutación anterógrada en células de linfoma de ratón y aberraciones cromosómicas en células ováricas de hámster chino (CHO)] e *in vivo* (prueba del micronúcleo en el ratón).

No se han desarrollado estudios de carcinogenicidad con temsirolimus; no obstante, sirolimus, que es el principal metabolito del temsirolimus en el ser humano, fue carcinogénico en ratón y rata. En los estudios de carcinogénesis practicados se señalaron los siguientes efectos en ratón y/o rata: leucemia granulocítica, linfoma, adenoma y carcinoma hepatocelulares y adenoma testicular.

En ratón, rata y mono se observaron disminuciones en el peso testicular y/o lesiones histológicas (por ejemplo, atrofia tubular y células tubulares gigantes). En ratas estos cambios estuvieron acompañados de una disminución del peso de órganos sexuales accesorios (epidídimo, próstata, vesícula seminal). En los estudios de toxicidad sobre la reproducción en el animal, se observaron disminución de la fertilidad y reducciones parcialmente reversibles de las cifras de espermatozoides en la rata macho. La exposición en los animales fue inferior a las observadas en los seres humanos tratados con las dosis clínicamente relevantes de temsirolimus.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Concentrado

Etanol anhidro
Propilenglicol
Ácido cítrico
Butilhidroxianisol
Butilhidroxitolueno

Disolvente

Polisorbato 80
Macrogol 400
Etanol anhidro

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

Temsirolimus Accord 30 mg concentrado no debe añadirse directamente a soluciones para perfusión acuosas. La adición directa de Temsirolimus 30 mg concentrado a soluciones acuosas resultaría en la precipitación del medicamento.

Diluir siempre Temsirolimus Accord 30 mg concentrado con 1,8 ml del disolvente suministrado antes de añadirlo a la solución para perfusión. La mezcla de concentrado-disolvente solamente podrá administrarse en solución inyectable de cloruro sódico con 9 mg/ml (0,9%).

Temsirolimus, tras su dilución, contiene polisorbato 80, que se sabe que aumenta la tasa de extracción del di-(2-etilhexil) ftalato (DEHP) a partir del cloruro de polivinilo (PVC). Esta incompatibilidad debe tenerse

en cuenta durante la preparación y administración de Temsirolimus Accord. Es importante seguir cuidadosamente las recomendaciones de las secciones 4.2 y 6.6.

No deben utilizarse bolsas y dispositivos médicos de PVC para la administración de preparados que contengan polisorbato 80, ya que el polisorbato 80 lixivia el DEHP del PVC.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

3 años.

Tras la primera dilución de Temsirolimus Accord 30 mg concentrado con 1,8 ml del disolvente suministrado

Se ha demostrado estabilidad fisicoquímica durante 24 horas cuando se conserva por debajo de 25° C y protegido de la luz.

Tras la dilución posterior de la mezcla de concentrado-disolvente con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%)

Se ha demostrado estabilidad fisicoquímica en uso durante 6 horas cuando se conserva por debajo de 25° C y protegido de la luz.

Desde un punto de vista microbiológico el medicamento se debe utilizar inmediatamente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2° C y 8° C).

No congelar.

Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Concentrado

Vial de vidrio transparente (tipo 1), con tapón de goma de butilo fluorotec y una cápsula de cierre *flip-top* de plástico rojo sellada con aluminio conteniendo 1,2 ml de concentrado.

Disolvente

Vial de vidrio transparente (tipo 1), con tapón de goma de bromobutilo con revestimiento de teflón y una cápsula de cierre *flip-top* de plástico azul sellada con aluminio conteniendo 2,2 ml de disolvente.

Tamaño del envase: 1 vial de concentrado y 1 vial de disolvente.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Durante la manipulación y preparación de las mezclas, Temsirolimus debe protegerse de la luz ambiente excesiva y de la luz solar.

Temsirolimus Accord, tras su dilución, contiene polisorbato 80 y por tanto, se deben utilizar materiales de administración adecuados (ver secciones 6.1 y 6.2).

Las bolsas/envases que entren en contacto con Temsirolimus deberán ser de vidrio, poliolefina o polietileno.

El concentrado y el disolvente de Temsirolimus deben inspeccionarse visualmente antes de la administración para descartar la presencia de partículas o cambio de color.

No lo utilice si hay presencia de partículas o cambio de color. Utilice un vial nuevo.

Dilución

El concentrado para solución para perfusión debe diluirse con el disolvente que se suministra antes de la administración en solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).

Nota: Cada vial de Temsirolimus debe diluirse de acuerdo a las instrucciones que se señalan a continuación. La cantidad necesaria de mezcla de concentrado-disolvente de cada vial debe combinarse en una sola jeringa para inyección rápida en 250 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) (ver sección 4.2).

La mezcla concentrado-disolvente debe inspeccionarse visualmente para descartar la presencia de partículas o cambio de color.

No lo utilice si hay presencia de partículas o cambio de color.

En la preparación de la solución, debe llevarse a cabo de forma aséptica el siguiente proceso de dos pasos según las normas locales para el manejo de medicamentos citotóxicos/citostáticos:

PASO 1: DILUCIÓN DEL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN CON EL DISOLVENTE SUMINISTRADO

- Extraer 1,8 ml del disolvente suministrado.
- Inyectar los 1,8 ml de disolvente en el vial de Temsirolimus 30 mg concentrado.
- Mezclar bien el disolvente y el concentrado mediante la inversión del vial. Deberá dejarse el tiempo suficiente para que desaparezcan las burbujas de aire. La solución deberá ser transparente a ligeramente turbia, de incolora a amarilla pálida a amarilla, prácticamente exenta de partículas visibles.

Un vial de Temsirolimus concentrado contiene 30 mg de temsirolimus: en la combinación de los 1,2 ml del concentrado con los 1,8 ml del disolvente suministrado, se obtiene un volumen total de 3,0 ml, con una concentración de temsirolimus de 10 mg/ml. La mezcla de concentrado-disolvente se mantiene estable por debajo de 25° C durante un máximo de 24 horas.

PASO 2: ADMINISTRACIÓN DE LA MEZCLA DE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN-DISOLVENTE EN SOLUCIÓN INYECTABLE DE CLORURO SÓDICO 9 mg/ml (0,9%)

- Extraer la cantidad requerida de mezcla de concentrado-disolvente (que contiene temsirolimus 10 mg/ml) del vial: es decir, 2,5 ml para una dosis de temsirolimus de 25 mg.
- Inyectar el volumen extraído rápidamente en 250 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para asegurar su mezclado adecuado.

Debe mezclarse la solución mediante la inversión de la bolsa o frasco, evitando su agitación excesiva, ya que ello podría provocar la formación de espuma.

La solución final diluida en la bolsa o frasco, debe inspeccionarse visualmente para descartar la presencia de partículas o cambio de color antes de su administración. La mezcla de Temsirolimus Accord en solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) debe protegerse de una luz ambiente excesiva y de la luz solar.

Administración

- La administración de la solución diluida final deberá completarse antes de transcurridas 6 horas desde el momento de la primera adición de Temsirolimus a la solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).
- Temsirolimus se perfunde a lo largo de un periodo de 30-60 minutos una vez a la semana. El método preferido de administración es el uso de una bomba de perfusión, a fin de asegurar la administración con precisión del medicamento.
- Se deben utilizar materiales de administración adecuados a fin de evitar una pérdida excesiva del principio activo y disminuir la tasa de extracción del DEHP. Los materiales de administración deben consistir en tubuladura sin DEHP ni PVC, con un filtro adecuado. Para la administración se recomienda un filtro de poliétersulfona en línea con un tamaño de poro no mayor de 5 micras para evitar la posibilidad de que se perfundan partículas de más de 5 micras. Si el conjunto de administración disponible no tiene un filtro en línea incorporado, debe añadirse un filtro al extremo del conjunto (es decir, un filtro de extremo) antes de que la mezcla alcance la vena del paciente. Pueden usarse diferentes filtros de extremo cuyo tamaño de poro oscila desde 0,2 micras hasta 5 micras. No se recomienda el uso de un filtro en línea y uno de extremo (ver secciones 6.1 y 6.2).
- Temsirolimus Accord, tras su dilución, contiene polisorbato 80 y por tanto, se deben utilizar materiales de administración adecuados (ver las secciones 6.1 y 6.2). Es importante seguir cuidadosamente las recomendaciones de la sección 4.2.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare, S.L.U.
Moll de Barcelona s/n.
World Trade Center. Edificio Est 6ª planta
08039 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Junio 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2021

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.