



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 1868

BUENOS AIRES, 03 ABR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-022700-12-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TORISEL / TEMSIROLIMUS, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, TEMSIROLIMUS 25 mg/ml, aprobada por Certificado N° 54.609.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 319 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

1868

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los
Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la
Especialidad Medicinal denominada TORISEL / TEMSIROLIMUS, Forma
farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, TEMSIROLIMUS
25 mg/ml, aprobada por Certificado N° 54.609 y Disposición N° 4036/08,
propiedad de la firma PFIZER S.R.L., cuyos textos constan de fojas 82 a
156.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante
ANMAT N° 4036/08 los prospectos autorizados por las fojas 82 a 106, de
las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la
presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de
modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente
disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.609 en los
términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

07

MA
CA



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

1868

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

RA
02

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-022700-12-0

DISPOSICIÓN Nº

js

1868

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....186... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.609 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PFIZER S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TORISEL / TEMSIROLIMUS, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, TEMSIROLIMUS 25 mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4036/08.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005240-08-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5893/11.-	Prospectos de fs. 82 a 156, corresponde desglosar de fs. 82 a 106.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PFIZER S.R.L., Titular del Certificado de Autorización N° 54.609



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **03 ABR 2013**, del mes
de.....

RIA

Expediente Nº 1-0047-0000-022700-12-0

CS

DISPOSICIÓN Nº

js

1868

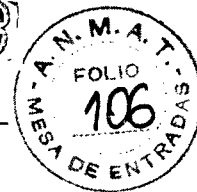
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

1868

Proyecto de Prospecto
TORISEL, Solución inyectable

Página 25 de 25



MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

PRESENTACION

Cada estuche contiene:

1 vial de Torisel (Temsirolimus) Solución Inyectable 25 mg/ml.

1 vial DILUYENTE para Torisel

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.609

Elaborado por: Pierre Fabre Medicament Production, Avenue du Béarn, 64320 Idron, Francia.

Acondicionado por: Wyeth Lederle S.P.A., Catania (CT) Vía Franco Gorgona Zona Industrial - Italia.

Importado por: Pfizer S.R.L., Virrey Loreto 2477, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza - Farmacéutica

Fecha de última revisión:

LPD: 10-Ago-2012

RA

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

CS

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

ORIGINAL

1868

Proyecto de Prospecto
TORISEL, Solución inyectable

Página 1 de 25



Torisel
Temsirolimus 25 mg/ml
Solución Inyectable
Concentrado- Debe ser diluido
Venta Bajo Receta Archivada

Industria Francesa

Solo para uso intravenoso

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

COMPOSICION

Cada vial para inyección de Torisel contiene:

Temsirolimus 25 mg/ml

Excipientes: alcohol deshidratado, *dl*-alfa-tocoferol, propilenglicol, ácido cítrico anhidro, c.s.

Cada vial Diluyente para Torisel contiene: polisorbato 80, polietilenglicol 400 y alcohol deshidratado c.s.p. 1,8 ml

ACCION TERAPEUTICA

Agente antineoplásico.

INDICACIONES

Carcinoma de células renales

Torisel está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado.

Linfoma de células del manto

Torisel está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída y/o refractario.

ACCION FARMACOLOGICA

Mecanismo de acción

El temsirolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (*mammalian target of rapamycin* - blanco de rapamicina en mamíferos). El temsirolimus se une a una proteína intracelular (FKBP-12), y el complejo proteína-droga se une e inhibe la actividad de mTOR que controla la división celular. In vitro, a altas concentraciones (10-20 μ M), temsirolimus puede ligarse e inhibir a mTOR en ausencia de FKBP-12. Se observó una respuesta bifásica a la dosis en la inhibición del crecimiento celular. Las concentraciones altas produjeron una completa inhibición del crecimiento celular in vitro, mientras que la inhibición mediada por el complejo FKBP-12/temsirolimus solo redujo la proliferación celular en aproximadamente un 50%. La inhibición de la actividad de mTOR detiene la proliferación de G1 en las células tumorales tratadas resultante de la interrupción selectiva de la traducción de las proteínas reguladoras del ciclo celular, tales como las ciclinas de tipo D, c-myc y ornitina descarboxilasa. Cuando se inhibe la actividad de mTOR, su capacidad para fosforilar y, por ende, controlar la actividad de los factores de la síntesis proteica (4E-BP1 y S6K, ambos reguladores descendentes de mTOR en la vía de señalización de PI 3 quinasa/AKT) que controlan la división celular, se bloquea.

RM
CZ

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



Además de regular las proteínas del ciclo celular, mTOR puede regular la traducción de los factores HIF-1 y HIF-2 alfa inducibles por hipoxia. Estos factores de transcripción regulan la capacidad de los tumores a adaptarse a microambientes hipóxicos y producir el factor angiogénico factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Por lo tanto, el efecto antineoplásico de temsirolimus puede también en parte, provenir de su capacidad para reducir los niveles de HIF y VEGF en el tumor o microambiente tumoral, y de ese modo afectar el desarrollo vascular.

FARMACODINAMIA -EFICACIA CLINICA

Relación concentración-efecto

Se evaluó el efecto del tratamiento endovenoso con temsirolimus sobre la inhibición de la fosforilación de la proteína S6 ribosómica en linfocitos circulantes en 30 sujetos sanos. Los datos indican que la inhibición de la fosforilación proteica fue rápida y dosis dependiente. Después de la administración de una dosis única de 25 mg de temsirolimus, se observó un 20% y 50% de inhibición de la proteína S6 ribosómica durante por lo menos 8 días y 3 días, respectivamente.

Efectos sobre la repolarización cardíaca (Estudio minuciosos de QT/QTc)

En un estudio aleatorizado, cruzado de 2 períodos y tercer período secuencial, controlado con placebo y moxifloxacina, 58 sujetos sanos recibieron una dosis única de 25 mg IV de temsirolimus. No se observaron efectos relacionados con la concentración en la duración del intervalo QT/QTc.

Eficacia clínica

Carcinoma de células renales

Se evaluó la seguridad y eficacia de temsirolimus para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado en los siguientes dos estudios clínicos aleatorizados.

El estudio 1 fue un estudio multicéntrico, abierto, de fase 3, con asignación al azar a tres brazos de tratamiento en pacientes con carcinoma avanzado de células renales no tratados con anterioridad y con 3 ó más de los 6 factores pronósticos de riesgo preseleccionados (menos de 1 año desde el diagnóstico inicial de carcinoma de células renales hasta la aleatorización, estado funcional según la escala de Karnofsky de 60 ó 70, hemoglobina menor al límite inferior del normal, calcio corregido mayor de 10 mg/dl, lactato deshidrogenasa >1,5 veces el límite superior del normal, más de un sitio metastásico). La variable principal de eficacia fue la sobrevida global (SG). Las variables secundarias incluyeron sobrevida libre de progresión (SLP), tasa de respuesta objetiva (TRO), índice de beneficio clínico, tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TFT) y evaluación de la sobrevida ajustada por calidad. Los pacientes fueron estratificados por nefrectomía anterior dentro de tres regiones geográficas y asignados al azar (1:1:1) para recibir interferón alfa (IFN- α) únicamente (n = 207), sólo temsirolimus (25 mg semanales; n=209) o la combinación de IFN- α y temsirolimus (n = 210).

El brazo de tratamiento combinado no exhibió una relación riesgo-beneficio clínico positivo en comparación con IFN- α . El tratamiento con la combinación temsirolimus 15 mg e IFN- α produjo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de determinados eventos adversos de grado 3 - 4 (pérdida de peso, anemia, neutropenia, trombocitopenia y mucositis) en comparación con los eventos adversos observados en los brazos de monoterapia con IFN- α o con temsirolimus 25 mg. La combinación de temsirolimus 15 mg e IFN- α no aumentó significativamente la sobrevida global en comparación con la monoterapia con IFN- α (mediana 8,4 vs. 7,3 meses, relación de riesgo = 0,96; valor p = 0,6965).

La información sobre los brazos de monoterapia con temsirolimus 25 mg y con IFN- α se describe en esta sección. La Tabla 1 presenta las características demográficas y patológicas de la población en estudio. Las características demográficas y patológicas basales fueron similares entre los brazos de tratamiento.

RRA
CZ


PEIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



Tabla 1: Características demográficas y otras características basales de los pacientes en el Estudio Clínico 1

Característica	Temsirolimus Concentrado Inyectable 25 mg n (%)	IFN- α n (%)
Total de pacientes en c/brazo de tratamiento	209	207
Edad		
< 65 años	145 (69,4)	142 (68,6)
\geq 65 años	64 (30,6)	65 (31,4)
Sexo		
Femenino	70 (33,5)	59 (28,5)
Masculino	139 (66,5)	148 (71,5)
Raza		
Caucásica	186 (89,0)	191 (92,3)
Asiática	6 (2,9)	4 (1,9)
Negra	9 (4,3)	8 (3,9)
Otra	8 (3,8)	4 (1,9)
Nefrectomía anterior		
No	70 (33,5)	68 (32,9)
Si	139 (66,5)	139 (67,1)
Estadío de la enfermedad en la visita basal		
Estadío IV	200 (95,7)	201 (97,1)
Estadío II recurrente	1 (0,5)	1 (0,5)
Estadío III recurrente	8 (3,8)	5 (2,4)
Tipo de células primarias		
Claras	169 (82,0)	170 (82,5)
Indeterminadas	24 (11,7)	23 (11,2)
No claras	13 (6,3)	13 (6,3)
Desconocido	3	1

En el estudio 1, temsirolimus 25 mg fue asociado con una ventaja estadísticamente significativa sobre el IFN- α en el objetivo primario de SG (tiempo desde la aleatorización hasta el fallecimiento). El brazo de temsirolimus demostró una elevación del 49% en la mediana de SG versus el brazo de IFN- α .

La Figura 1 es un gráfico de Kaplan-Meier de la sobrevida global (SG) en el Estudio 1. Temsirolimus también fue asociado con ventajas estadísticamente significativas sobre el IFN- α en las variables secundarias de SLP (tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o muerte, registrado en la última fecha de evaluación del tumor), TFT (tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad, muerte, suspensión del tratamiento debido a un evento adverso, retiro del consentimiento voluntario, o pérdida del seguimiento e índice de beneficio clínico (respuesta completa, respuesta parcial, o enfermedad estable durante \geq 24 semanas). Las evaluaciones de sobrevida libre de progresión (SLP), tasa de respuesta objetiva (TRO) e índice de beneficio clínico se basaron en la evaluación radiográfica por radiólogos independientes ciegos de la respuesta tumoral empleando los criterios RECIST. Se utilizó la evaluación de la progresión realizada por el investigador para el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TFT). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 2.

RM
CG

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global - Estudio 1

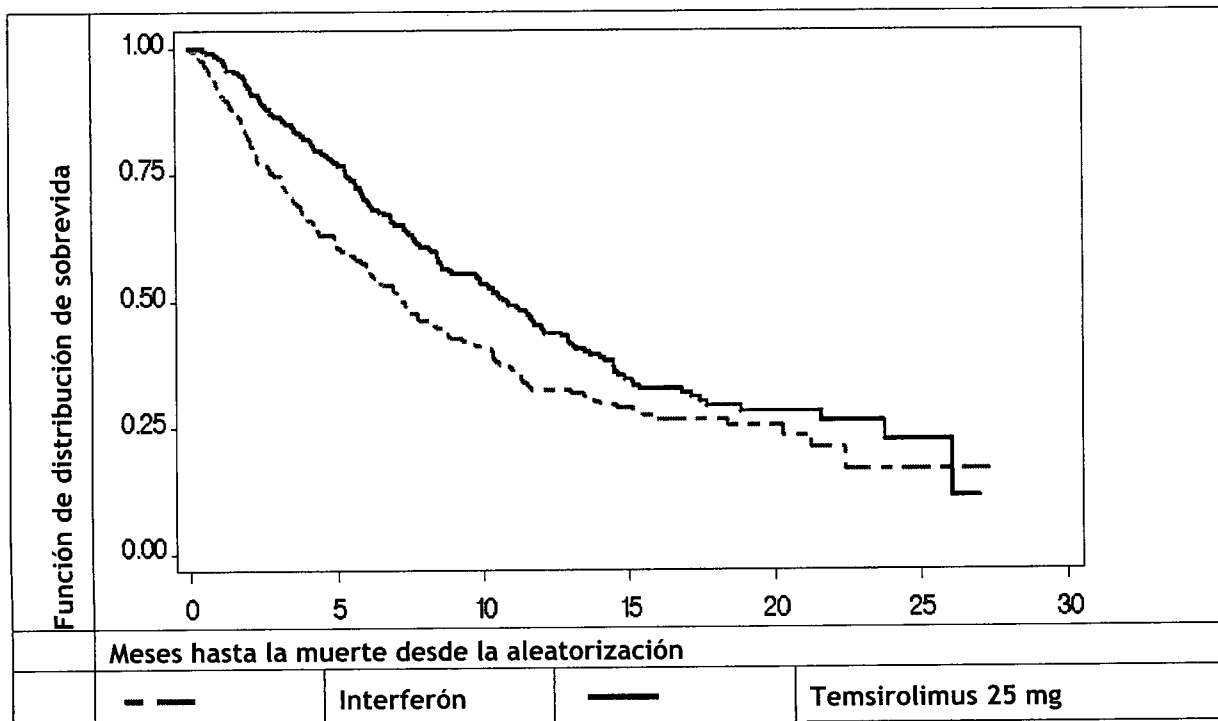


Tabla 2: Resumen de los resultados de eficacia del Estudio Clínico 1 con Temsirolimus Concentrado Inyectable

Parámetro	Temsirolimus Concentrado Inyectable n = 209	IFN- α n = 207	Valor de p^a	Relación de riesgo (IC 95%) ^b
Mediana de sobrevida global Meses (IC 95%)	10,9 (8,6; 12,7)	7,3 (6,1; 8,8)	0,0078*	0,73 (0,58; 0,92)
Mediana de sobrevida libre de Progresión Meses (IC 95%)	5,5 (3,9; 7,0)	3,1 (2,2; 3,8)	0,0001	0,66 (0,53; 0,81)
Tasa de Respuesta Objetiva % (IC 95%)	8,6 (4,8; 12,4)	4,8 (1,9; 7,8)	0,1232 ^c	NA
Mediana de tiempo hasta fracaso del tratamiento Meses (IC 95%)	3,8 (3,5; 3,9)	1,9 (1,7; 1,9)	<0,0001	0,61 (0,50; 0,74)
Índice de beneficio clínico % (IC 95%)	32,1 (25,7; 38,4)	15,5 (10,5; 20,4)	<0,0001 ^c	NA

IC = intervalo de confianza; NA = no aplicable.

* Una comparación se considera estadísticamente significativa si el valor de p es < 0,0159 (límite de O'Brien-Fleming en 446 muertes).

- a. Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado por nefrectomía anterior y región.
- b. Basado en el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado por nefrectomía anterior y región.
- c. Basado en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por nefrectomía anterior y región.

DA
CV



En el Estudio 1, el 31% de los pacientes tratados con temsirolimus eran de 65 años o mayores. En los pacientes menores de 65 años, la mediana de supervivencia global fue de 12 meses (IC 95% de 9,9-14,5) con una relación de riesgo de 0,62 (IC 95% de 0,47-0,82), en comparación con los pacientes tratados con IFN- α . En los pacientes ≥ 65 años, la mediana de supervivencia global fue de 8,6 meses (IC 95% de 6,4-11,5) con una relación de riesgo de 1,08 (IC 95% de 0,71-1,63), en comparación con aquellos tratados con IFN- α .

Sobrevida ajustada por calidad

Se comparó la sobrevida ajustada por calidad entre los grupos de tratamiento mediante el método estadístico Q-TWiST (*Quality-Time Without Symptoms or Toxicity*). El paciente autoevaluó la sobrevida de acuerdo con la presencia o ausencia de toxicidad o progresión completando el formulario EuroQoL 5D (EQ-5D) en la visita basal, en las semanas 12 y 32, al informar una toxicidad de grado 3 ó 4, en caso de recidiva o progresión, o abandono del estudio. Temsirolimus 25 mg fue asociado con una elevación estadísticamente significativa en el tiempo de sobrevida ajustado por el tiempo de calidad de vida (Q-TWiST) de un estimado de 1,3 meses (7,0 vs. 5,7 meses, 23%) en comparación con el IFN- α .

El Estudio 3 fue un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego en pacientes ambulatorios para evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética de tres niveles posológicos de temsirolimus al administrarse a pacientes con carcinoma de células renales avanzado pretratados. La variable principal de eficacia fue el tasa de respuesta objetiva (TRO). También se evaluó el índice de beneficio clínico, la sobrevida libre de progresión (SLP) y la sobrevida global (SG). La SLP se definió como el tiempo desde la primera dosis de temsirolimus hasta la progresión de la enfermedad o muerte. Se distribuyeron al azar 111 pacientes en una relación de 1:1:1 para recibir 25 mg, 75 mg ó 250 mg de temsirolimus endovenoso semanales. En el brazo de 25 mg, todos los pacientes presentaban metástasis; 4 (11%) no habían recibido quimio o inmunoterapia con anterioridad; 17 (47%) habían recibido un solo tratamiento anterior y 15 (42%) habían recibido 2 ó más tratamientos anteriores para el carcinoma de células renales. Veintisiete pacientes (27 (75%)) habían sido sometidos a una nefrectomía. Veinticuatro pacientes (24 (67%)) presentaban un estado funcional ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group* - Grupo Oncológico Cooperativo del Este) = 1 y 12 (33%) un estado funcional ECOG = 0.

En los pacientes tratados con 25 mg semanales de temsirolimus endovenoso, la mediana de supervivencia global (SG) fue de 13,8 meses (IC 95%: 9,0; 18,7 meses); la mediana de sobrevida libre de progresión (SLP) fue de 6,3 meses (IC 95%: 3,6; 7,8 meses); la tasa de respuesta objetiva (TRO) fue de 5,6% (IC 95%: 0,7; 18,7%) y la tasa de respuesta clínica fue de 52,8% (IC 95%: 35,5; 69,6%).

Linfoma de células del manto

La seguridad y eficacia de temsirolimus por vía intravenosa para el tratamiento del linfoma de células del manto en recaída y/o refractario se estudió en el siguiente estudio clínico de fase 3.

Ensayo clínico en LCM

El ensayo clínico en LCM fue un estudio controlado, aleatorizado, abierto, multicéntrico y ambulatorio, comparativo de dos regímenes de dosis diferentes de temsirolimus frente a un tratamiento elegido por el investigador en pacientes con linfoma de células del manto en recaída y/o refractario. Fueron admisibles para este estudio los participantes con linfoma de células del manto (confirmado por histología, inmunofenotipo y análisis de ciclina D1) que hubieran recibido de 2 a 7 tratamientos previos que incluyeran antraciclinas y agentes alquilantes, y rituximab (podían incluir también el trasplante de células madre hematopoyéticas) y con enfermedad en recaída y/o refractaria. Los participantes se asignaron al azar, en una proporción 1:1:1, para recibir temsirolimus intravenoso 175 mg (3 dosis semanales sucesivas) seguido por 75 mg a la semana (n = 54), temsirolimus intravenoso 175 mg (3 dosis semanales sucesivas) seguidos por 25 mg a la semana (n = 54) o la monoterapia elegida por el investigador (según se especificaba en el protocolo; n = 54). Los tratamientos a elegir por el investigador incluyeron: gemcitabina (vía intravenosa: 22 [41,5%]),

R/A
G



fludarabina (vía intravenosa: 12 [22,6%] u oral: 2 [3,8%]), clorambucilo (oral: 3 [5,7%]), cladribina (vía intravenosa: 3 [5,7%]), etopósido (vía intravenosa: 3 [5,7%]), ciclofosfamida (oral: 2 [3,8%]), talidomida (oral: 2 [3,8%]), vinblastina (vía intravenosa: 2 [3,8%]), alemtuzumab (vía intravenosa: 1 [1,9%]) y lenalidomida (oral: 1 [1,9%]). El objetivo principal del estudio era la sobrevida libre de progresión (SLP), evaluada por radiólogos y oncólogos independientes. Los objetivos secundarios de eficacia incluyeron la sobrevida global (SG) y el índice de respuesta objetiva (IRO).

Los resultados del ensayo clínico en LCM se resumen en la siguiente tabla. Temsirolimus 175/75 (temsirolimus 175 mg a la semana durante 3 semanas seguidos por 75 mg a la semana) resultó en una mejoría de la SLP en comparación con la terapia elegida por el investigador en pacientes con linfoma de células del manto en recaída y/o refractario que fue estadísticamente significativa (relación de riesgo = 0,44; valor p = 0,0009). La mediana de la SLP del grupo de temsirolimus 175/75 mg (4,8 meses) fue 2,9 meses mayor que en el grupo de la terapia elegida por el investigador (1,9 meses). La sobrevida global fue similar.

Temsirolimus también se asoció a ventajas estadísticamente significativas frente al tratamiento elegido por el investigador en el objetivo secundario de la tasa de respuesta objetiva (TRO). Las evaluaciones de la SLP y el IRO se basaron en la valoración de la respuesta tumoral, efectuada de manera ciega por un laboratorio radiológico independiente aplicando los criterios del International Workshop.

Resumen de los resultados de eficacia con Torisel en el ensayo clínico en LCM

Parámetro	Temsirolimus concentrado para inyección 175/75 mg n = 54	Tratamiento elegido por el investigador n = 54	Valor de p	Relación de riesgo (97,5% IC) ^a
Mediana de sobrevida libre de progresión ^b Meses (97,5% IC)	4,8 (3,1, 8,1)	1,9 (1,6, 2,5)	0,0009 ^c	0,44 (0,25, 0,78)
Tasa de respuesta objetiva ^b % (95% IC)	22,2 (11,1, 33,3)	1,9 (0,0, 5,4)	0,0019 ^d	NA
Sobrevida global Meses (95% IC)	12,8 (8,6, 22,3)	10,3 (5,8, 15,8)	0,2970 ^c	0,78 (0,49, 1,24)
Índice de sobrevida a 1 año % (97,5% IC)	0,47 (0,31, 0,61)	0,46 (0,30, 0,60)		

^a En comparación con el tratamiento elegido por el investigador, según el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

^b La valoración de la enfermedad se basó en la revisión de la radiología por radiólogos independientes y la revisión de los datos clínicos por oncólogos independientes.

^c En comparación con el tratamiento elegido por el investigador, según la prueba de rango logarítmico.

^d En comparación con el tratamiento elegido por el investigador, según la prueba exacta de Fisher.

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; NA = no aplicable.



El brazo de tratamiento con temsirolimus 175 mg (3 dosis semanales sucesivas) seguido por 25 mg a la semana no resultó en un aumento significativo de la SLP en comparación con el tratamiento elegido por el investigador (mediana 3,4 vs. 1,9 meses, relación de riesgo = 0,65, IC = 0,39; 1,10, valor $p = 0,0618$).

En el ensayo clínico en LCM no hubo diferencias en la eficacia en cuanto a la edad, el sexo, la raza, la región geográfica o las características basales de la enfermedad.

FARMACOCINETICA

Absorción

Luego de la administración de una dosis única endovenosa de 25 mg de temsirolimus en pacientes con cáncer, la C_{max} media en sangre entera fue de 585 ng/ml (coeficiente de variación, CV=14%) y el AUC medio en sangre fue de 1627 ng·h/ml (CV=26%). En los pacientes que recibieron 175 mg semanales durante 3 semanas, seguido de 75 mg semanales, la C_{max} estimada en sangre entera al finalizar la infusión fue de 2457 ng/ml durante la Semana 1 y de 2574 ng/ml durante la Semana 3.

Distribución

Temsirolimus exhibe una declinación poliexponencial en las concentraciones en sangre y en la distribución y es atribuible por unión preferencial a FKBP-12 en las células sanguíneas. La constante de disociación (K_d) media (desviación standard, DS) de la unión fue de 5,1 (3,0) ng/ml, que denota la concentración a la que fue ocupado el 50% de los sitios de unión en las células sanguíneas. La distribución de temsirolimus es dosis-dependiente con una unión específica máxima media (10°, 90° percentilos) en las células sanguíneas de 1,4 mg (0,47 a 2,5 mg). Tras la administración de una dosis única endovenosa de 25 mg, el volumen medio de distribución en estado de equilibrio en sangre entera de pacientes con cáncer fue de 172 litros.

Metabolismo

Luego del tratamiento endovenoso en seres humanos, se observó como principal metabolito al sirolimus, un metabolito de igual potencia que el temsirolimus. Durante los estudios metabólicos *in vitro* con temsirolimus, se detectó sirolimus, seco-temsirolimus y seco-sirolimus; otras vías metabólicas fueron hidroxilación, reducción y desmetilación. Luego de la administración de una dosis única endovenosa de 25 mg en pacientes con cáncer, el AUC del sirolimus fue 2,7 veces superior al AUC de temsirolimus, debido principalmente a la vida media más prolongada del sirolimus.

Eliminación

Luego de una dosis única endovenosa de 25 mg de temsirolimus en pacientes con cáncer, el clearance sistémico medio (CV) de temsirolimus de sangre entera fue de 16,2 (22%) l/h. La vida media promedio de eliminación de temsirolimus y del sirolimus fue de 17,3 horas y de 54,6 horas, respectivamente. Luego de la administración de temsirolimus marcado con ^{14}C , la mayor parte se excretó a través de las heces (78%) y la eliminación renal de la droga madre y sus metabolitos representó el 4,6% de la dosis administrada.

Farmacocinética poblacional

Ancianos

En los análisis de los datos basados en la farmacocinética poblacional, la edad no tuvo efectos significativos sobre la distribución, metabolismo y excreción de temsirolimus o el metabolito sirolimus (ver PRECAUCIONES y EMPLEO EN GERIATRÍA).

RA

az

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

**Niños**

En pacientes pediátricos con tumores sólidos refractarios/recaídos, el clearance de temsirolimus fue inferior y la exposición (AUC) fue superior que en los adultos. En cambio, la exposición al sirolimus se redujo en forma proporcional en pacientes pediátricos, de manera que la exposición neta medida por la suma del AUC de temsirolimus y sirolimus (AUC_{suma}) fue similar a la de los adultos (ver EMPLEO EN PEDIATRÍA).

Sexo

En los análisis de los datos basados en la farmacocinética poblacional, el sexo no tuvo efectos significativos sobre la distribución, metabolismo y excreción de temsirolimus o el metabolito sirolimus.

Peso Corporal

En los análisis de los datos basados en la farmacocinética poblacional, la variación en la concentración mínima del metabolito principal de temsirolimus, el sirolimus, en los pacientes con aumento de peso (para pesos corporales entre 38,6 y 158,9 kg), estuvo restringido a un rango del doble (de 8,28 a 16,7 ng/ml) en sangre entera.

Pacientes con disfunción renal

La eliminación de temsirolimus a través del riñón es baja. Debido a que las diferencias en el clearance de creatinina no alteran la eliminación de temsirolimus, no se necesita modificar el régimen de tratamiento endovenoso con temsirolimus en pacientes con disfunción renal (ver "Posología y Forma de Administración").

Pacientes con insuficiencia hepática o compromiso hepático

Temsirolimus es depurado en su mayor parte por el hígado. Temsirolimus debe emplearse con precaución en pacientes con disfunción hepática. Temsirolimus está contraindicado en pacientes con bilirrubina >1,5 veces el LSN.

Efecto de las comidas

No se ha examinado el efecto de las comidas sobre la exposición después de una dosis endovenosa de temsirolimus.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION**Precauciones en la preparación y administración**

El tratamiento deberá continuar hasta que el paciente ya no demuestre beneficios clínicos con el tratamiento o hasta que se produzca toxicidad inaceptable. No es necesario realizar modificaciones posológicas especiales en ninguna de las poblaciones estudiadas (por ejemplo, por sexo, ancianos).

Instrucciones para la administración endovenosa

- Torisel y el diluyente deben conservarse en la heladera a 2 - 8 °C y protegerse de la luz (ver CONSERVACIÓN). Durante el manejo y la preparación de las mezclas, Torisel deberá protegerse de la luz solar y artificial excesivas.
- Torisel y el diluyente deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración. Las bolsas/envases que entren en contacto con Torisel deben ser de vidrio, poliolefina o polietileno.

NO UTILIZAR SI HAY PRESENCIA DE PARTÍCULAS. UTILIZAR UN VIAL NUEVO.



Premedicación

Los pacientes deberán recibir medicación profiláctica de 25 a 50 mg de difenhidramina endovenosa (o equivalente) aproximadamente 30 minutos antes de comenzar la infusión de cada dosis de temsirolimus. Deberá suspenderse la infusión en caso de manifestarse una reacción a la infusión o de hipersensibilidad durante la infusión de temsirolimus. Una vez resuelta, y a criterio del médico, se podrá reanudar el tratamiento con la administración de un antagonista del receptor H₁ (o equivalente), si no se hubiera administrado anteriormente, y/o un antagonista del receptor H₂ (tales como famotidina intravenosa 20 mg o ranitidina intravenosa 50 mg) aproximadamente 30 minutos antes de reiniciar la infusión de temsirolimus. La infusión podrá entonces reanudarse a una velocidad mas lenta (hasta 60 minutos) (ver "Advertencias").

Dilución

Para linfoma de célula del manto, múltiples viales van a ser requeridos para cada dosis por encima de los 25 mg.

Cada vial de temsirolimus debe diluirse con el diluyente según las instrucciones proporcionadas a continuación. El contenido diluido requerido de cada vial debe combinarse en una jeringa para inyección en 250 ml de solución parenteral de cloruro de sodio al 0,9%. La solución diluida (el concentrado con el diluyente) se debe inspeccionar visualmente para detectar partículas y decoloración.

Al preparar la solución de administración de temsirolimus, seguir el siguiente proceso de dilución de dos pasos en forma aséptica:

- **Paso 1:** Inyectar 1,8 ml del diluyente para Torisel en el vial de Torisel. Mezclar bien invirtiendo el vial. La concentración de la droga será de 10 mg/ml. Asegurarse de dejar pasar tiempo suficiente para que las burbujas de aire desaparezcan. La solución es clara a ligeramente turbia, incolora a amarillo claro o amarillo y esencialmente libre de partículas visibles. Un volumen de 1,2 ml del concentrado contiene un total de 30 mg de producto farmacéutico. Cuando se combinan 1,2 ml del concentrado con 1,8 ml del diluyente, se obtiene un volumen total de 3,0 ml. Treinta miligramos (30 mg) del medicamento por 3,0 ml = 10 mg/ml de producto medicinal. La mezcla de concentrado farmacéutico-diluyente es estable durante 24 horas a temperatura ambiente controlada de 20 a 25 °C.
- **Paso 2:** Retirar la cantidad necesaria de la mezcla de Torisel/Diluyente preparada en el paso 1 (10 mg/ml) e inyectarla rápidamente en 250 ml de solución parenteral de cloruro de sodio al 0,9% para asegurar un mezclado adecuado. Mezclar el preparado invirtiendo la bolsa o vial. No agitar demasiado para evitar la formación de espuma.

La solución diluida final en la bolsa o vial se debe inspeccionar visualmente para detectar partículas.

Administración

- La administración de la solución final diluida para infusión debe completarse dentro de las 6 horas desde el momento en que la mezcla del concentrado/diluyente se agrega a la solución parenteral de cloruro de sodio.
- Torisel se perfunde durante 30 - 60 minutos una vez por semana. El método preferido de administración es con una bomba de infusión para asegurar la administración exacta del producto.
- Torisel, una vez reconstituido, contiene polisorbato 80 que aumenta la velocidad de extracción de di-(2-etilhexil) ftalato (DEHP) del cloruro de polivinilo (PVC). Esto debe tenerse en cuenta durante la preparación y administración de Torisel. Los materiales adecuados de administración deben ser de vidrio, poliolefina o polietileno para evitar la pérdida excesiva del medicamento y para reducir la velocidad de extracción de di-(2-etilhexil) ftalato (DEHP). Los materiales de administración deben componerse de una tubuladura libre de DEHP y de cloruro de polivinilo (PVC) con el filtro adecuado. Se recomienda para la administración un filtro en línea de polietersulfona con poros de 5 micrones máximo, para evitar la posibilidad de infusión de partículas superiores a ese tamaño. Si el equipo de administración disponible no cuenta con un filtro en línea incorporado, este debe añadirse en el extremo del equipo (es decir, un filtro final) antes de que la mezcla llegue a la vena

DA

CS



del paciente. Pueden utilizarse diversos filtros finales, con tamaños de poro de 0,2 a 5 micrones. No se recomienda utilizar un filtro en línea junto con uno final.

Es importante seguir estrictamente las recomendaciones indicadas en esta sección.

Carcinoma de células renales

La dosis recomendada de Torisel para el carcinoma avanzado de células renales es de 25 mg, perfundida durante un período de 30 a 60 minutos una vez por semana.

El tratamiento de las presuntas reacciones sospechadas al medicamento podrá requerir la interrupción transitoria del tratamiento y/o una reducción de la dosis de temsirolimus. En caso de que una presunta reacción sospechada no pudiera ser tratada con la postergación de la dosis, se podrá reducir la dosis de Torisel en disminuciones de 5 mg/semana.

Linfoma de células del manto

La dosis recomendada de Torisel en el linfoma de células del manto es de 175 mg, a perfundir a lo largo de un período de 30 a 60 minutos una vez a la semana durante 3 semanas, seguidos por dosis semanales de 75 mg, a perfundir a lo largo de un periodo de 30 a 60 minutos. La dosis inicial de 175 mg se asoció a una incidencia significativa de eventos adversos, lo que exigió reducir/retrasar la dosis en la mayoría de los pacientes. Por el momento se desconoce cuál puede ser la contribución de las dosis iniciales de 175 mg a la eficacia resultante.

El manejo de las sospechas de reacciones adversas podría requerir la interrupción temporal y/o la reducción de la dosis de la terapia con temsirolimus de acuerdo a las directrices que se señalan en las siguientes tablas. Si la reacción sospechosa no puede controlarse con retrasos de dosis y/o con el tratamiento médico adecuado, deberá reducirse la dosis de temsirolimus de acuerdo a la siguiente tabla de reducción de dosis.

Niveles para la reducción de la dosis

Nivel de reducción de dosis	Dosis inicial 175 mg	Dosis de continuación ^a 75 mg
-1	75 mg	50 mg
-2	50 mg	25 mg

^a En el ensayo clínico en LCM, se permitieron hasta dos reducciones de nivel de dosis por paciente.

Modificaciones de la dosis de temsirolimus según los valores semanales de RAN y recuento de plaquetas

RAN	Plaquetas	Dosis de temsirolimus
$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$	100% de la dosis prevista
$< 1,0 \times 10^9/l$	$< 50 \times 10^9/l$	Interrupción ^a

^a Tras la recuperación a RAN $\geq 1,0 \times 10^9/l$ (1.000 células/mm³) y plaquetas a $\geq 50 \times 10^9/l$ (50.000 células/mm³), se modificarán las dosis al siguiente nivel más bajo de dosis conforme a esta tabla. Si el paciente no pudiera mantener un RAN $> 1,0 \times 10^9/l$ y unas plaquetas $> 50 \times 10^9/l$ con este nuevo nivel de dosis reducida, se cambiará al siguiente nivel de dosis más bajo tras la recuperación de los recuentos hematológicos.

Abreviatura: RAN = recuento absoluto de neutrófilos.

RRA
OR

VERÓNICA F. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

**Pacientes con disfunción renal**

Después de una dosis endovenosa de 25 mg de temsirolimus marcado con [^{14}C] en sujetos sanos, la eliminación renal de la radioactividad total fue del 4,6% de la dosis administrada. La eliminación renal es una vía secundaria, por lo tanto, no es de esperar que el deterioro renal influya marcadamente en la exposición a la droga, no siendo necesario ajustar la dosis de Torisel en pacientes con insuficiencia renal. No se han llevado a cabo estudios en pacientes con diversos grados de disfunción renal.

No se ha evaluado el tratamiento con Torisel en pacientes sometidos a hemodiálisis (ver "Farmacocinética").

El temsirolimus deberá utilizarse con precaución en pacientes que presentan insuficiencia renal severa.

Pacientes con disfunción hepática

Se evaluó la seguridad y la farmacocinética de temsirolimus en un estudio de Fase 1 con aumento de la dosis en 110 pacientes con cáncer y función hepática normal o diferentes grados de disfunción hepática. Los pacientes con bilirrubina basal $> 1,5$ veces el límite superior del rango normal (LSN) presentaron mayor toxicidad que los pacientes con bilirrubina basal $\leq 1,5$ veces el límite superior del rango normal al ser tratados con temsirolimus. La incidencia global de reacciones adversas \geq grado 3 y muertes, incluidas muertes por enfermedad progresiva, fue mayor en los pacientes con bilirrubina basal $> 1,5$ veces el límite superior del rango normal. Temsirolimus está contraindicado en pacientes con bilirrubina $> 1,5$ veces el límite superior del rango normal debido al mayor riesgo de muerte, incluso muertes por avance del cáncer subyacente (véase *Contraindicaciones*).

Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con disfunción hepática leve. Las concentraciones de temsirolimus y su metabolito sirolimus aumentaron en pacientes con niveles elevados de AST o bilirrubina. Se recomienda realizar evaluaciones de los niveles de AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con temsirolimus y luego en forma periódica.

Empleo en niños

Los datos disponibles sobre el uso de temsirolimus en pacientes pediátricos son limitados. No se ha podido establecer la eficacia de temsirolimus en pacientes pediátricos con tumores sólidos avanzados refractarios/recurrentes (ver EMPLEO EN PEDIATRÍA).

No se recomienda el uso de temsirolimus en pacientes pediátricos.

Empleo en pacientes ancianos

No se recomiendan ajustes específicos de la dosis en los ancianos (ver EMPLEO EN GERIATRÍA).

Forma de administración

Endovenosa

CONTRAINDICACIONES

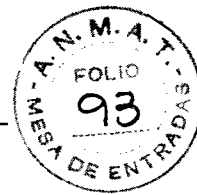
Temsirolimus endovenoso está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al temsirolimus o a alguno de los componentes de esta formulación.

Temsirolimus está contraindicado en pacientes con bilirrubina $> 1,5$ veces el límite superior del rango normal. (Ver ADVERTENCIAS).

ADVERTENCIAS**Reacciones de hipersensibilidad/ a la infusión**

Se han observado reacciones de hipersensibilidad/ a la infusión, (que incluyeron algunas reacciones con riesgo de vida y raros casos mortales), entre otras, rubefacción, dolor torácico, disnea,

ATA
CS



hipotensión, apnea, pérdida del conocimiento, hipersensibilidad y anafilaxia asociadas con la administración de temsirolimus. Estas reacciones pueden aparecer al comienzo de la primera infusión, pero también con las infusiones subsiguientes. Se recomienda monitoreo del paciente al iniciarse y durante la infusión, junto con tratamiento de apoyo adecuado disponible. La infusión de temsirolimus deberá interrumpirse en todo paciente que presente una reacción grave a la infusión y administrarse el tratamiento médico adecuado. Deberá evaluarse la relación beneficio/riesgo antes de continuar el tratamiento con temsirolimus en los pacientes con reacciones graves o de riesgo de vida.

Sirolimus es el metabolito principal de temsirolimus; por lo tanto, temsirolimus deberá administrarse con precaución en pacientes con conocida hipersensibilidad al sirolimus.

Debido a que se recomienda administrar un antihistamínico H₁ a los pacientes antes de comenzar la infusión endovenosa de temsirolimus, temsirolimus deberá emplearse con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a un antihistamínico o en pacientes que no pueden recibir antihistamínicos por otros motivos médicos.

Si un paciente presentara una reacción de hipersensibilidad durante la infusión de temsirolimus a pesar de la premedicación, deberá suspenderse la infusión y observarse al paciente durante por lo menos 30 a 60 minutos (según la severidad de la reacción). A criterio del médico, se podrá reanudar el tratamiento con la administración de un antagonista del receptor H₁ (por ejemplo, difenhidramina), si no se hubiera administrado anteriormente, y/o un antagonista del receptor H₂ (tales como famotidina intravenosa 20 mg o ranitidina intravenosa 50 mg) aproximadamente 30 minutos antes de reiniciar la infusión de temsirolimus. La infusión podrá entonces reanudarse a menor velocidad (hasta 60 minutos).

Insuficiencia hepática

En un estudio de Fase 1 con aumento de la dosis, se evaluó temsirolimus en 110 pacientes con función normal o distintos grados de disfunción hepática según los niveles determinados de AST y bilirrubina y pacientes con trasplante de hígado (Tabla 3). Los pacientes con disfunción hepática moderada y severa presentaron una mayor incidencia de reacciones adversas y muertes, incluso muertes por avance del cáncer subyacente, durante el estudio (Tabla 3).

Tabla 3 - Eventos adversos en pacientes con cáncer avanzado y función hepática normal o insuficiencia hepática			
Función hepática*	Rango de dosis de temsirolimus (mg)	Eventos adversos de grado ≥ 3 ** n (%)	Mortalidad global*** n (%)
Normal (n=25)	25 - 175	20 (80,0)	2 (8,0)
Leve (n=39)	10 - 25	32 (82,1)	5 (12,8)
Moderada (n=20)	10 - 25	19 (95,0)	8 (40,0)
Severa (n=24)	7,5 - 15	23 (95,8)	13 (54,2)
Trasplante de hígado (n=2)	10	1 (50,0)	0 (0)

* Grupos de función hepática: normal = bilirrubina y AST \leq LSN; leve = bilirrubina $>1 - 1,5$ veces el LSN o AST $>$ LSN pero bilirrubina \leq LSN; moderada = bilirrubina $>1,5 - 3$ veces el LSN; severa = bilirrubina >3 veces el LSN; trasplante hepático = cualquier nivel de bilirrubina y AST.

** Criterios de terminología común para eventos adversos, versión 3.0, incluidas todas las causalidades.

*** Incluye muertes debidas al avance del cáncer subyacente y a reacciones adversas.

RMA
CH



Se evaluó la seguridad y la farmacocinética de temsirolimus en un estudio de Fase 1 con aumento de la dosis en 110 pacientes con cáncer y función hepática normal o diferentes grados de disfunción hepática. Los pacientes con bilirrubina basal $>1,5$ veces el límite superior del rango normal (LSN) presentaron mayor toxicidad que los pacientes con bilirrubina basal $\leq 1,5$ veces el límite superior del rango normal al ser tratados con temsirolimus. La incidencia global de reacciones adversas \geq grado 3 y muertes, incluidas muertes por enfermedad progresiva, fue mayor en los pacientes con bilirrubina basal $>1,5$ veces el límite superior del rango normal. Temsirolimus está contraindicado en pacientes con bilirrubina $>1,5$ veces el límite superior del rango normal debido al mayor riesgo de muerte, incluso muertes por avance del cáncer subyacente (véase *Contraindicaciones*).

Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con disfunción hepática leve. Las concentraciones de temsirolimus y su metabolito sirolimus aumentaron en pacientes con niveles elevados de AST o bilirrubina. Se recomienda realizar evaluaciones de los niveles de AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con temsirolimus y luego en forma periódica.

Hiperglucemia/Intolerancia a la glucosa

El empleo de Torisel en pacientes con carcinoma renal estuvo asociado con elevaciones de la glucosa sérica. En el Estudio 1, un estudio clínico de fase 3 en carcinoma de células renales (Estudio 3066K1-304) se registró hiperglucemia como un evento adverso en el 26% de los pacientes. En el ensayo clínico de fase 3 en pacientes con linfoma de células del manto, el 11% de los pacientes notificó hiperglucemia como evento adverso. Esto puede originar la necesidad de un aumento en la dosis del tratamiento con insulina y/o un hipoglucemiante oral o su inicio. Se deberá indicar a los pacientes que informen si tienen sed excesiva o un mayor volumen o frecuencia de las micciones.

Infecciones

Deberá observarse cuidadosamente a los pacientes con inmunosupresión por la aparición de infecciones, incluidas infecciones oportunistas.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han comunicado casos de neumonitis intersticial inespecífica, que incluyeron raros casos fatales, en pacientes que recibieron temsirolimus endovenoso en forma semanal. Algunos pacientes fueron asintomáticos o presentaba mínimos síntomas con neumonitis detectada en la tomografía computada o radiografía de tórax. Otros presentaron síntomas tales como disnea, tos y fiebre. Algunos pacientes requirieron la suspensión de temsirolimus o tratamiento con corticoides y/o antibióticos, mientras que otros continuaron con el tratamiento sin necesidad de intervención alguna.

Se recomienda una evaluación radiológica basal de los pacientes por tomografía computada de pulmón o radiográfica de tórax antes de comenzar el tratamiento con temsirolimus y realizar dichas evaluaciones en forma periódica, aún en ausencia de síntomas respiratorios clínicos.

Se recomienda un estrecho seguimiento de los pacientes para detectar la aparición de síntomas respiratorios clínicos.

En caso de desarrollar síntomas respiratorios clínicamente significativos, considerar la interrupción de la administración de temsirolimus hasta después de la recuperación de los síntomas y mejoría de los hallazgos radiológicos relacionados con neumonitis. Podrá considerarse el tratamiento empírico con corticoides y/o antibióticos.

Hiperlipidemia

El empleo de temsirolimus estuvo asociado con elevación de los triglicéridos y colesterol séricos. En el estudio 1, se registró hiperlipidemia como un evento adverso en el 27% de los pacientes. En el ensayo clínico en LCM, la hiperlipidemia como evento adverso se informó en un 9,3% de los pacientes. Esto podría necesitar inicio o aumento de la dosis de hipolipemiantes. Se recomienda controlar los niveles séricos de colesterol y triglicéridos antes y durante el tratamiento con temsirolimus.

RJR
CH



Perforación intestinal

Se han registrado casos de perforación intestinal (incluidos casos fatales) en pacientes que recibieron temsirolimus (ver "Reacciones adversas").

Complicaciones en cicatrización de heridas

El empleo de temsirolimus ha sido asociado con cicatrización anormal de heridas. Por lo tanto, se recomienda precaución al administrar temsirolimus en el período perioperatorio.

Hemorragia intracerebral

Los pacientes con tumores del sistema nervioso central (tumores primarios o metástasis del SNC) y/o que reciban tratamiento anticoagulante pueden estar expuestos a un mayor riesgo de desarrollar hemorragia intracerebral (y hasta desenlace fatal) mientras reciben tratamiento con temsirolimus.

Trombocitopenia y neutropenia

En el ensayo clínico en LCM se han observado trombocitopenia y/o neutropenia de grados 3 y 4 (ver REACCIONES ADVERSAS). Los pacientes tratados con temsirolimus que desarrollen trombocitopenia podrían presentar un aumento del riesgo de eventos hemorrágicos, incluida la epistaxis (ver REACCIONES ADVERSAS). Los pacientes tratados con temsirolimus que presenten neutropenia en el momento basal podrían estar en riesgo de desarrollar una neutropenia febril.

Infecciones

Es posible que los pacientes estén inmunodeprimidos y por esto deben mantenerse bajo observación cuidadosa para detectar la presencia de infecciones, incluidas las 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 la quimioterapia convencional.

Insuficiencia renal

Se ha observado insuficiencia renal (incluso casos fatales) en pacientes tratados con temsirolimus para el cáncer avanzado de células renales y/o con insuficiencia renal preexistente (ver REACCIONES ADVERSAS).

Empleo concomitante de temsirolimus con sunitinib

La combinación de temsirolimus con sunitinib produjo toxicidad dosis-limitante. Se observaron toxicidades dosis-limitantes (rash maculopapuloso y eritematoso grado 3, gota/celulitis que requirieron hospitalización) en dos de tres pacientes tratados en el primer cohorte de un estudio de fase I con dosis de 15 mg intravenosos de temsirolimus por semana y 25 mg orales de sunitinib por día (1-28 días seguidos de un descanso de 2 semanas).

PRECAUCIONES

Tanto la incidencia como la severidad de los acontecimientos adversos dependen de la dosis.

Debe hacerse un seguimiento estrecho de los pacientes que reciban la dosis inicial de 175 mg a la semana para el tratamiento del LCM, a fin de determinar si precisan reducciones/retrasos de la dosis.


PFIZER S.R.L.
VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

RA



**Ancianos**

De acuerdo con los resultados de un estudio de fase 3 en carcinoma de células renales, los pacientes ancianos pueden presentar mayor probabilidad de manifestar determinadas reacciones adversas, tales como edema, diarrea y neumonía.

De acuerdo a los resultados de un estudio de fase 3 en linfoma de células del manto, los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) podrían tener más probabilidades de presentar ciertos eventos adversos, incluidos derrame pleural, ansiedad, depresión, insomnio, disnea, leucopenia, linfopenia, mialgias, artralgias, pérdida del gusto, mareos, infección respiratoria superior, mucositis y rinitis.

Cataratas

Se ha observado cataratas en algunos pacientes que recibieron la combinación de temsirolimus e interferón alfa.

Empleo concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)

Se han observado reacciones de tipo edema angioneurótico (incluso reacciones retardadas producidas dos meses después del inicio del tratamiento) en algunos pacientes tratados con temsirolimus e inhibidores ECA en forma concomitante.

Agentes inductores del metabolismo de CYP3A

Los agentes tales como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina y la hierba de San Juan son fuertes inductores de CYP3A4/5 y pueden reducir la exposición al compuesto de los grupos activos, temsirolimus y su metabolito sirolimus. Por lo tanto, en pacientes con carcinoma de células renales, no deberá administrarse tratamiento concomitante durante más de 5-7 días con agentes que tengan potencial de inducción de CYP3A4/5. En pacientes con linfoma de células del manto, se recomienda evitar la coadministración de inductores de CYP3A4/5, dada la dosis más alta de temsirolimus que se utiliza en esta enfermedad (ver "Interacciones").

Agentes inhibidores del metabolismo de CYP3A

Los agentes tales como los inhibidores de las proteasas, antimicóticos, antibióticos macrólidos, nefazodona e inhibidores selectivos de la serotonina son fuertes inhibidores de CYP3A4 y pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de los grupos activos, temsirolimus y su metabolito sirolimus. Por lo tanto, no deberá administrarse tratamiento concomitante con agentes que tengan potencial de inhibición de CYP3A4. El tratamiento concomitante con inhibidores moderados de CYP3A4 debe ser únicamente administrado con precaución en pacientes tratados con 25 mg y no debe administrarse a pacientes que reciban dosis superiores a 25 mg de temsirolimus. Deberán considerarse tratamientos alternativos con agentes que no tengan potencial de inhibición de CYP3A4. Si no se pudiera administrar un tratamiento alternativo, deberá considerarse una dosis endovenosa semanal de 12,5 mg. (ver "Interacciones").

Vacunas

Deberá evitarse el empleo de vacunas vivas atenuadas, tales como la triple viral (MMR), antipoliomielítica oral, BCG, vacuna contra la fiebre amarilla, contra la varicela y antitifoidea TY21a durante el tratamiento con temsirolimus.

Excipientes

Tras la primera dilución de Torisel 30 mg concentrado con 1,8 ml de diluyente extraído, la mezcla de concentrado-diluyente contiene un 35% de volumen de etanol (alcohol), es decir, hasta 0,693 g por dosis de 25 mg de Torisel, lo que equivale a 17,6 ml de cerveza o 7,3 ml de vino por dosis. Los pacientes que reciban la dosis mayor de 175 mg de Torisel para el tratamiento inicial de LCM pueden recibir hasta 4,85 g de etanol (lo que equivale a 123 ml de cerveza o 51 ml de vino por dosis).

RA
OZ


VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

Embarazo

No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas con temsirolimus. En estudios de toxicidad en animales con ratas y conejos, se observó aumento de la mortalidad embrio/fetal y disminución del desarrollo fetal

Las mujeres en edad fértil deberán emplear métodos anticonceptivos médicamente aceptables durante (y hasta 3 meses después) del período de tratamiento.

Temsirolimus endovenoso podrá emplearse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el embrión/feto.

No se dispone de información sobre el trabajo de parto y parto.

Si una paciente quedara embarazada durante el tratamiento con temsirolimus, ella y su médico deberán mantener una charla detallada sobre el diagnóstico, opciones alternativas y riesgos potenciales de temsirolimus para el feto en desarrollo.

Además, los hombres deberán ser debidamente aconsejados antes de comenzar el tratamiento con temsirolimus y es necesario que comprendan el posible riesgo de recibir un medicamento cuyos efectos sobre el feto o esperma aún no se conocen. Los hombres con parejas en edad de procrear deberán utilizar un método anticonceptivo médicamente adecuado durante todo el tratamiento, recomendándoles continuar con los mismos durante 12 semanas después de la última dosis de temsirolimus.

FERTILIDAD

Los estudios en ratas han demostrado una disminución de la fertilidad.

LACTANCIA

No se han llevado a cabo estudios con temsirolimus endovenoso durante la lactancia.

No se sabe si temsirolimus se excreta en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche materna y debido a que no se han estudiado los efectos de la excreción de temsirolimus en la leche materna, se deberá advertir a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con temsirolimus.

EMPLEO EN PEDIATRIA

Los datos disponibles sobre el empleo de temsirolimus en pacientes pediátricos son escasos. No se ha podido establecer la eficacia de temsirolimus en pacientes con tumores sólidos avanzados refractarios/recurrentes.

No se recomienda el uso de temsirolimus en pacientes pediátricos.

Se ha evaluado temsirolimus en un total de 71 pacientes pediátricos (edades comprendidas entre 1 año y 21 años) con tumores sólidos refractarios/recaídos en un estudio farmacodinámico exploratorio y de seguridad de Fase I/II.

En la 1ª parte, 19 pacientes pediátricos con tumores sólidos refractarios/recurrentes avanzados recibieron temsirolimus en dosis que oscilaron entre 10 mg/m² y 150 mg/m² como una infusión IV de 60 minutos una vez por semana en ciclos de tres semanas. La dosis seleccionada para la 2ª parte fue de 75 mg/m².

En la 2ª parte, 52 pacientes pediátricos con neuroblastoma, rhabdomiocarcinoma o glioma de alto grado recaídos/recurrentes recibieron temsirolimus en una dosis semanal de 75 mg/m². El índice de respuesta global fue de 1,9%. Se determinó que temsirolimus administrado en una dosis semanal de 75 mg/m² presentó eficacia insuficiente en pacientes pediátricos con neuroblastoma, rhabdomiocarcinoma o glioma de alto grado recaídos/recurrentes.


REIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

RA
CS



En general las reacciones adversas asociadas con temsirolimus fueron similares a las observadas en adultos. Las reacciones adversas informadas por el mayor porcentaje de pacientes fueron hematológicas (anemia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia), metabólicas (hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hiperglucemia, elevación de aspartato aminotransferasa [AST] en suero y alanina aminotransferasa [ALT] en plasma) y digestivos (mucositis, estomatitis, náuseas y vómitos).

Farmacocinética

En pacientes pediátricos con tumores sólidos refractarios/recaídos, el clearance de temsirolimus fue inferior y la exposición (AUC) fue superior que en los adultos. En cambio, la exposición al sirolimus se redujo en forma proporcional en pacientes pediátricos, de manera que la exposición neta medida por la suma del AUC de temsirolimus y sirolimus (AUC_{suma}) fue similar a la de los adultos.

EMPLEO EN GERIATRIA

No se observaron diferencias globales específicas en la seguridad entre pacientes menores de 65 años y aquellos mayores de 65.

La sobrevida global en un subgrupo de pacientes de 65 años o mayores ($n = 64$) tratados con temsirolimus en el estudio 1 fue menor que la observada con pacientes menores de 65 años (ver "Eficacia Clínica"). No se ha establecido la importancia clínica de este análisis.

No se recomiendan ajustes posológicos específicos para los pacientes ancianos.

INTERACCIONES

Inductores del metabolismo de CYP3A

La co-administración del concentrado inyectable temsirolimus con rifampicina, un potente inductor de CYP3A4/5, no tuvo efectos significativos sobre la C_{max} (concentración máxima) y el AUC de temsirolimus después de la administración endovenosa, pero redujo la C_{max} de sirolimus en un 65% y el AUC en un 56% y la suma del AUC (AUC de temsirolimus más AUC de sirolimus) en un 41% en comparación con el tratamiento con temsirolimus solo. Por lo tanto, deberá evitarse el tratamiento concomitante con agentes con potencial de inducción de CYP3A4/5. Si no se pudiera administrar un tratamiento alternativo, deberá considerarse una dosis endovenosa semanal de temsirolimus de hasta 50 mg en pacientes con carcinoma de células renales (ver PRECAUCIONES). Para pacientes con linfoma de célula del manto, no se recomienda la coadministración de inductores de CYP3A4/5 debido a la mayor dosis de temsirolimus.

Inhibidores del metabolismo de CYP3A

La co-administración de temsirolimus con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, no tuvo efectos significativos sobre la C_{max} o el AUC de temsirolimus; sin embargo, el AUC de sirolimus aumentó 3,1 veces y la suma del AUC aumentó 2,3 veces en comparación con temsirolimus solo. Las sustancias que son potentes inhibidores de la actividad de CYP3A4 aumentan las concentraciones sanguíneas del sirolimus.

Deberá evitarse el tratamiento concomitante de Torisel con agentes que tengan fuerte potencial de inhibición de CYP3A4/5 (ver PRECAUCIONES). El tratamiento concomitante con inhibidores moderados de CYP3A4 debe ser únicamente administrado con precaución en pacientes tratados con 25 mg y no debe administrarse a pacientes que reciban dosis superiores a 25 mg de temsirolimus.

Interacciones con drogas metabolizadas por CYP2D6 o CYP3A4

En 23 sujetos sanos la concentración de desipramina, un sustrato de CYP2D6, no se vio alterada cuando se coadministró 25 mg de temsirolimus. No cabe esperar efectos clínicamente significativos cuando se coadministre temsirolimus con agentes metabolizados por CYP2D6 en pacientes con carcinoma de células renales. En cuanto a los pacientes con linfoma de células del manto, no se ha

SA
W


PRIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



estudiado el efecto de una dosis de 175 o 75 mg de temsirolimus sobre los sustratos de CYP2D6 o 3A4. Sin embargo, basándose en estudios *in vitro* en microsomas de hígado humano, las concentraciones plasmáticas alcanzadas tras una dosis de 175 mg de temsirolimus podrían posiblemente provocar la inhibición de CPY3A4/5 y CYP2D6. Por tanto, se aconseja precaución durante la administración concomitante de temsirolimus a una dosis de 175 mg con medicamentos que se metabolizan por el CYP3A4/5 o CYP2D6 con índice terapéutico estrecho.

Interacciones con drogas que son sustratos de la P-glicoproteína

En un estudio *in vitro*, el temsirolimus inhibió el transporte de sustratos de la glucoproteína P (P-gp) con un valor de Cl_{50} de 2 μM . *In vivo* no se ha investigado el efecto de la inhibición de la P-gp, sin embargo en pacientes con LCM que reciben una dosis I.V. de 175 mg de temsirolimus, las concentraciones C_{max} medias de temsirolimus son 2,6 μM . Por tanto, cuando temsirolimus se coadministra con medicamentos que son sustratos de la P-gp (por ejemplo digoxina, vincristina, colchicina y paclitaxel) debe realizarse una estrecha monitorización para detectar eventos adversos relacionados con estos fármacos.

COMPATIBILIDADES, INCOMPATIBILIDADES

Torisel no debe agregarse directamente a soluciones acuosas para infusión. La adición directa de Torisel a soluciones acuosas provocará una precipitación de la droga. Siempre combine Torisel con el diluyente para Torisel antes de agregarlos a las soluciones para infusión. Se recomienda administrar temsirolimus en solución parenteral de cloruro de sodio al 0,9% después de ser combinado con el diluyente. No se ha evaluado la estabilidad de temsirolimus en otras soluciones para infusión. No se ha evaluado el agregado de otros medicamentos o productos nutricionales a las mezclas de temsirolimus en solución parenteral de cloruro de sodio y, por lo tanto, deberá evitarse. Temsirolimus es degradado tanto por ácidos como por bases, y en consecuencia deberán evitarse las combinaciones de temsirolimus con agentes capaces de modificar el pH de la solución.

EFFECTOS SOBRE LAS ACTIVIDADES QUE REQUIEREN CONCENTRACIÓN Y PRECISIÓN

No se han realizado estudios sobre los efectos con respecto a la capacidad para conducir vehículos o emplear maquinarias.

En aquellos pacientes que reciban la dosis mayor de 175 mg IV de temsirolimus para el tratamiento del linfoma de células del manto, la cantidad de alcohol contenida en este medicamento puede disminuir su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

ABUSO Y DEPENDENCIA

Temsirolimus no posee potencial de abuso. No existe evidencia de dependencia con temsirolimus.

REACCIONES ADVERSAS

La frecuencia esperada de reacciones adversas se presenta en las categorías de frecuencia de CIOMS:

Muy comunes	$\geq 10\%$	
Comunes	$\geq 1\%$	Y < 10%
Infrecuentes	$\geq 0,1\%$	Y < 1%
Raras	$\geq 0,01\%$	Y < 0,1%
Muy raras	< 0,01%	

RA
M

Pfizer S.R.L.
 VERÓNICA P. SIMUNIC
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

**Carcinoma de células renales**

Clase de sistema orgánico Reacción adversa

Trastornos generales y en el sitio de administración

Muy comunes Astenia, edema (incluido edema facial y edema periférico)*, dolor, pirexia, dolor torácico, inflamación de mucosas (mucositis)

Comunes Trastornos en la cicatrización de heridas, escalofríos

Trastornos del sistema hemolinfático

Muy comunes Anemia, trombocitopenia

Comunes Neutropenia, leucopenia, linfocitopenia

Trastornos vasculares

Comunes Hipertensión, tromboembolia venosa (incluida trombosis venosa profunda, embolia pulmonar [incluidos desenlaces fatales])* , tromboflebitis

Trastornos oculares

Comunes Conjuntivitis (incluidos conjuntivitis, lagrimeo)*

Trastornos cardíacos

Infrecuentes Derrame pericárdico (incluidos derrames pericárdicos hemodinámicamente significativos que requirieron intervención)

Trastornos gastrointestinales

Muy comunes Náuseas, diarrea, dolor abdominal, vómitos, estomatitis (incluida estomatitis aftosa, úlceras orales, estomatitis, glositis, dolor oral)*

Comunes Distensión abdominal, gingivitis

Infrecuentes Perforación intestinal

Trastornos del sistema inmunitario

Comunes Reacciones de hipersensibilidad/alérgicas

Infecciones e infestaciones

Muy comunes Infecciones bacterianas y virales (celulitis, herpes zóster, herpes simplex, bronquitis, absceso, infección)*, faringitis, infección urinaria (disuria, hematuria, cistitis, polaquiuria), rinitis

Comunes Foliculitis, neumonía, infección respiratoria alta

Trastornos metabólicos y nutricionales

Muy comunes Hipopotasemia, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperlipidemia, anorexia

Comunes Hipofosfatemia

Pruebas complementarias

Muy comunes Elevación de la creatinina en sangre

PA

M

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



Comunes Elevación de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Muy comunes Dorsalgia, artralgia
Comunes Mialgia (incluido mialgia, calambres de piernas)*

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy comunes Disnea, tos, epistaxis
Comunes Neumonitis (incluida neumonitis fatal) (Ver ADVERTENCIAS), derrame pleural

Trastornos de piel y tejido subcutáneo

Muy comunes Erupción cutánea (incluido exantema, exantema pruriginoso, maculopapuloso, pustuloso, eccema)*, prurito, trastornos ungueales, piel seca, acné
Comunes Dermatitis exfoliativa

Trastornos del sistema nervioso

Muy comunes Disgeusia
Comunes Ageusia
Infrecuentes Convulsiones

Trastornos renales y urinarios

Comunes Insuficiencia renal (incluido desenlace fatal) (Ver ADVERTENCIAS)

Trastornos psiquiátricos

Muy comunes Insomnio
Comunes Depresión, ansiedad

*Los totales de los sistemas corporales no necesariamente son la suma de los eventos adversos individuales ya que un sujeto puede informar dos o más eventos adversos diferentes en el mismo sistema orgánico.

Linfoma de células del manto

Un total de 54 pacientes fueron tratados con 175/75 mg de temsirolimus en el ensayo clínico en LCM, un estudio de fase 3, de tres brazos, aleatorizado y abierto de temsirolimus, comparativo de dos regímenes diferentes de temsirolimus frente a un tratamiento elegido por el investigador en pacientes con linfoma de células del manto en recaída y/o refractario. De acuerdo a los resultados de este estudio de fase 3, los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) podrían tener más probabilidades de presentar ciertos eventos adversos, incluidos derrame pleural, ansiedad, depresión, insomnio, disnea, leucopenia, linfopenia, mialgias, artralgias, pérdida del gusto, mareo, infección respiratoria superior, mucositis y rinitis.

Las reacciones más graves observadas con temsirolimus fueron trombocitopenia, neutropenia, infecciones, neumopatía intersticial (neumonitis), perforación intestinal, reacciones de hipersensibilidad e hiperglucemia/intolerancia a la glucosa.

RA
CW



Las reacciones adversas más comunes ($\geq 30\%$) (todos los grados) observadas con Torisel incluyen trombocitopenia, astenia, anemia, diarrea, infecciones bacteriales y virales*, exantema*, pirexia, anorexia, epistaxis, mucositis, edema* y estomatitis*.

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

En la siguiente tabla pueden verse condiciones adicionales incluidas con estas reacciones adversas.

En ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES encontrará información adicional sobre reacciones adversas graves, incluidas las medidas indicadas que deben tomarse en caso de que ocurran reacciones específicas.

En la siguiente lista aparecen las reacciones adversas observadas en el ensayo clínico en LCM. Solo se han incluido los eventos en los que se sospecha, al menos dentro de lo razonable, que existe una relación causa-efecto surgida del tratamiento intravenoso con Torisel.

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad decreciente.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo a las siguientes categorías:

Muy comunes: $\geq 10\%$

Comunes: $\geq 1\%$ a $<10\%$


PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



Reacciones adversas en el ensayo clínico en LCM				
Clase de sistema orgánico	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los grados n (%)	Grados 3 y 4 n (%)
Infecciones e infestaciones	Muy comunes	Infecciones bacterianas y virales (incluidas infección, celulitis, bronquitis, sinusitis, herpes zóster, herpes simplex)*	23 (43)	8 (15)
	Muy comunes	Neumonía (incluida la neumonía intersticial)**	8 (15)	6 (11)
	Muy comunes	Infección del tracto urinario (incluida disuria, polaquiuria, infección del tracto urinario, urgencia urinaria)*	8 (15)	0 (0)
	Muy comunes	Faringitis	4 (7)	0 (0)
	Muy comunes	Infección del tracto respiratorio superior	8 (15)	0 (0)
	Comunes	Sepsis (incluida sepsis, shock séptico)*	3 (6)	3 (6)
	Comunes	Rinitis	5 (9)	0 (0)
	Comunes	Foliculitis	1 (2)	0 (0)
Trastornos del sistema hemolinfático	Muy comunes	Trombocitopenia**	39 (72)	32 (59)
	Muy comunes	Anemia	28 (52)	11 (20)
	Muy comunes	Neutropenia**	13 (24)	8 (15)
	Muy comunes	Leucopenia	8 (15)	4 (7)
	Muy comunes	Linfopenia	6 (11)	4 (7)
Trastornos del sistema inmunológico	Comunes	Reacciones alérgicas/de hipersensibilidad	1 (2)	0 (0)
Trastornos metabólicos y nutricionales	Muy comunes	Hipopotasemia	10 (19)	4 (7)
	Muy comunes	Anorexia	20 (37)	1 (2)
	Muy comunes	Hiperglucemia***	6 (11)	6 (11)
	Muy comunes	Hipercolesterolemia	7 (13)	0 (0)
	Comunes	Deshidratación	3 (6)	2 (4)
	Comunes	Hipofosfatemia	3 (6)	0 (0)
	Comunes	Hiperlipidemia	5 (9)	1 (2)
	Comunes	Hipocalcemia	5 (9)	1 (2)
Trastornos psiquiátricos	Muy comunes	Insomnio	11 (20)	0 (0)
	Muy comunes	Ansiedad	8 (15)	0 (0)
	Comunes	Depresión	5 (9)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso	Muy comunes	Disgeusia	8 (15)	0 (0)
	Comunes	Parestesias	4 (7)	0 (0)
	Comunes	Mareos	3 (6)	0 (0)
	Comunes	Ageusia	5 (9)	0 (0)
Trastornos oculares	Comunes	Conjuntivitis	4 (7)	0 (0)
	Comunes	Hemorragia ocular	2 (4)	0 (0)
Trastornos vasculares	Comunes	Trombosis (incluida trombosis venosa profunda, trombosis)*	3 (6)	1 (2)
	Comunes	Hipertensión	2 (4)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy comunes	Disnea	10 (19)	4 (7)
	Muy comunes	Epistaxis	19 (35)	0 (0)
	Muy comunes	Tos	14 (26)	0 (0)
	Comunes	Neumonitis****	2 (4)	0 (0)
Trastornos gastrointestinales	Muy comunes	Dolor abdominal	11 (20)	1 (2)
	Muy comunes	Vómitos	9 (17)	0 (0)

RA
CA



Reacciones adversas en el ensayo clínico en LCM				
Clase de sistema orgánico	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los grados n (%)	Grados 3 y 4 n (%)
	Muy comunes	Estomatitis (incluida estomatitis aftosa, úlceras orales, estomatitis, glositis, dolor oral)*	16 (30)	1 (2)
	Muy comunes	Diarrea	24 (44)	4 (7)
	Muy comunes	Náuseas	14 (26)	0 (0)
	Comunes	Perforación intestinal	1 (2)	1 (2)
	Comunes	Hemorragia gastrointestinal (incluidas hemorragia gastrointestinal, hemorragia rectal)*	6 (11)	2 (4)
	Comunes	Gingivitis	2 (4)	0 (0)
	Comunes	Gastritis	3 (6)	1 (2)
	Comunes	Disfagia	4 (7)	0 (0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy comunes	Exantema (incluidos exantema, exantema pruriginoso, exantema maculopapular, exantema pustuloso, eccema)*	22 (41)	4 (7)
	Muy comunes	Prurito	14 (26)	2 (4)
	Muy comunes	Trastornos ungueales	8 (15)	0 (0)
	Muy comunes	Piel seca	7 (13)	0 (0)
	Comunes	Acné	4 (7)	0 (0)
	Comunes	Candidiasis (incluidas candidiasis, candidiasis oral)*	2 (4)	0 (0)
	Comunes	Dermatitis fúngica	1 (2)	0 (0)
	Comunes	Equimosis	4 (7)	0 (0)
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo	Muy comunes	Lumbalgia	7 (13)	0 (0)
	Muy comunes	Artralgias	11 (20)	1 (2)
	Muy comunes	Mialgias (incluidos calambres musculares, calambres en las piernas, mialgias)*	9 (17)	0 (0)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy comunes	Edema (incluidos edema, edema facial, edema periférico, edema escrotal, edema genital, edema generalizado)*	19 (35)	1 (2)
	Muy comunes	Astenia	34 (63)	7 (13)
	Muy comunes	Dolor	15 (28)	1 (2)
	Muy comunes	Pirexia	21 (39)	3 (6)
	Muy comunes	Mucositis	19 (35)	3 (6)
	Muy comunes	Escalofríos	14 (26)	1 (2)
	Comunes	Dolor torácico	4 (7)	0 (0)
Estudios complementarios	Comunes	Aumento de la creatinina sérica	4 (7)	0 (0)
	Comunes	Aumento de la aspartato aminotransferasa	2 (4)	1 (2)
	Comunes	Aumento de la alanina aminotransferasa	1 (2)	1 (2)

*Los totales de los sistemas corporales no necesariamente son la suma de los eventos adversos individuales ya que un participante podría informar dos o más eventos adversos distintos en el mismo sistema orgánico.


PFIZER S.R.L.
 VERÓNICA P. SIMUNIC
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL



**Los grados 3 y 4 (trombocitopenia) se definen como 50.000 a 25.000 plaquetas/mm³ y <25.000 plaquetas/mm³, respectivamente. Los grados 3 y 4 (neutropenia) se definen como 1000 a 500 neutrófilos/mm³ y <500 neutrófilos/mm³, respectivamente.

***Debe advertirse a los pacientes que la terapia con Torisel podría relacionarse con un aumento de los niveles de glucosa en sangre tanto en los pacientes diabéticos como en los no diabéticos.

****Se comunicó, aunque no se incluye en esta tabla, un caso de neumonitis con desenlace fatal en un paciente con linfoma de células del manto sometido a una dosis de 175/25 mg de temsirolimus a la semana.

Las reacciones adversas serias observadas en los estudios clínicos con temsirolimus para el carcinoma de células renales, pero no en los estudios clínicos con temsirolimus para el linfoma de células del manto incluyeron: anafilaxia, cicatrización deficiente de heridas, insuficiencia renal con desenlace fatal, derrame pericárdico (incluidos derrames pericárdicos hemodinámicamente significativos que requirieron intervención), convulsiones y embolia pulmonar.

Experiencia post-comercialización y otra experiencia clínica

Se ha comunicado la aparición del síndrome de Stevens-Johnson en pacientes que recibieron temsirolimus.

Se ha comunicado la aparición de rabdomiólisis en pacientes que recibieron temsirolimus.

SOBREDOSIS

No existe un tratamiento específico para la sobredosis endovenosa de Torisel. Si bien se han administrado sin peligro a pacientes con cáncer dosis endovenosas repetidas de temsirolimus de hasta 220 mg/m², en el caso de LCM dos suministros de 330 mg de Torisel a la semana en un paciente produjeron hemorragia rectal de grado 3 y diarrea de grado 2.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777

Hospital de Pediatría "Dr. Garrahan" (011) 4943-1455

CONSERVACIÓN

Torisel debe conservarse en la heladera entre 2 y 8°C y protegerse de la luz. Torisel es estable durante 24 meses bajo estas condiciones de conservación.

El diluyente para Torisel puede conservarse a temperatura ambiente controlada hasta que sea envasado con el producto, en cuyo momento se conservará refrigerado y protegido de la luz. Por sí solo, el diluyente es química y físicamente estable durante por lo menos 12 meses cuando se conserva a temperatura ambiente controlada y durante 24 meses a 2- 8°C.

La mezcla de concentrado farmacéutico-diluyente es estable durante 24 horas a temperatura ambiente controlada de 20° a 25°C.

Las mezclas que contienen Temsirolimus con solución parenteral de cloruro de sodio al 0,9% deben emplearse dentro de las 6 horas de la preparación y deben conservarse a temperatura ambiente y protegerse de la luz solar y artificial excesiva.


VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

PSA
CH