



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

DISPOSICIÓN N° 3184

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

BUENOS AIRES, **18 JUN 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019967-09-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma WYETH S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TORISEI. / TEMSIROLIMUS, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 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 163 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



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

DISPOSICIÓN N° 3184

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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 25 mg/ml, aprobada por Certificado N° 54.609 y Disposición N° 4036/08, propiedad de la firma WYETH S.A., cuyos textos constan de fojas 26 a 49, 50 a 73 y 74 a 97.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4036/08 los prospectos autorizados por las fojas 26 a 49, 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.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento



DISPOSICIÓN N°

3 1 8 4

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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-019967-09-7

DISPOSICION N°

3 1 8 4

js

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **3184** 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 WYETH S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TORISEL / TEMSIROLIMUS, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 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° 4036/08.-	Prospectos de fs. 26 a 49, 50 a 73 y 74 a 97, corresponde desglosar de fs. 26 a 49.-

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



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma WYETH S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.609 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....de 2010

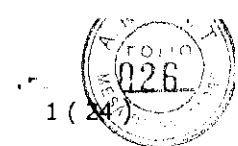
18 JUN 2010

Expediente N° 1-0047-0000-019967-09-7

DISPOSICIÓN N° 3 1 8 4

js

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



3184

TORISEL®

Temsirolimus 25 mg/ml
Solución Inyectable
Concentrado- Debe ser diluído
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

Torisel® está indicado para el tratamiento en primera línea del carcinoma avanzado de células renales en pacientes con por lo menos 3 de los 6 factores de riesgo de pobre pronóstico.

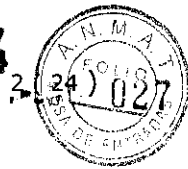
ACCION FARMACOLOGICA

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 µM), temsirolimus puede ligarse e inhibir a mTOR en ausencia de FKBP-12. Se observó una respuesta bifásica a la dosis de la

WYETH S.A.
Dra. MARIA D. ALBARELLOS
APODERADA
DNI: 12.094.355

WYETH S.A.
MIRTA A. GALLERO
DIRECCIÓN DE LA
DIRECCIÓN DE 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.

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

WYETH S.A.
Dra. MARIA D. ALBARELLOS
APODERADA
DNI: 12.094.355

MIRIAM CARNEIRO
DNI: 12.094.355

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), índice de respuesta objetiva (IRO), 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; 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.



WYETH S.A.
Dra. MARIA D. ALBARELLOS
APODERADA
DNI: 12.094.365

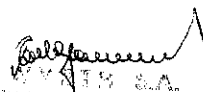

WYETH S.A.
RITA C. GARNIERO
FARMACÓLOGA
DIRECTORA TÉCNICA - M.N. 8.619

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), índice de respuesta objetiva (IRO) e índice de beneficio clínico se basaron en la evaluación radiológica por radiólogos independientes ciegos de la respuesta tumoral

WYETH S.A.
Dra. MARIA D. ALBARELLOS
APODERADA
DNI: 12.094.355

MIRTA M. GARRUCHO
FARMACÉUTICA
INDEPENDIENTE



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.

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

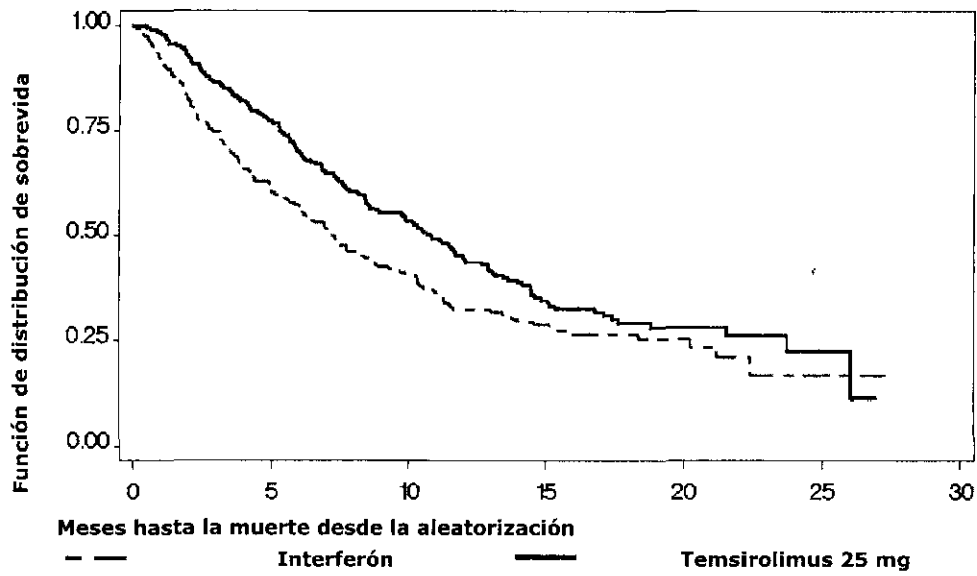


Tabla 2: Resumen de los resultados de eficacia del Estudio Clínico 1 con Temsirrolimus Concentrado Inyectable

Parámetro	Temsirrolimus 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)
Índice de respuesta global % (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

WYETH S.A.
Dra. MARÍA C. ALBARELLOS
APODERADA
DNI: 12.094.355

WYETH S.A.
Dra. MARÍA C. ALBARELLOS



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).

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

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 índice de respuesta objetiva (IRO). 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

WYETH S.A.
 Dra. MARÍA D. ALBARELLOS
 APODERADA
 DNI: 12.094.355

WYETH S.A.
 MIRTA C. CARRERO
 FARMACÉUTICA
 C/ESTRADA DE LOS REYES, 100



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 supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 6,3 meses (IC 95%: 3,6; 7,8 meses); el índice de respuesta objetiva (IRO) fue de 5,6% (IC 95%: 0,7; 18,7%) y el índice de respuesta clínica fue de 52,8% (IC 95%: 35,5; 69,6%).

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 entera 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

WYETH S.A.
Dra. MARIA D. ALBARELLOS
APODERADA
DNI: 12 094.355

MIRTA BUCAREY
LABORATORIA
S.A. DE REPRESENTACION

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 ¹⁴C, 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.

Niños

No se dispone de datos en pacientes pediátricos.

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 restringida a un rango del doble (de 8,28 a 16,7 ng/ml) en sangre entera.

Pacientes con disfunción renal

WYETH S.A.
Dra. MARIA D. ALBARELLOS
APODERADA
DNI: 12.094.355

WYETH S.A.
MIRTA M. CASARETO
APODERADA
DNI: 12.094.355



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. En 7 pacientes con disfunción hepática severa (OWDG, grupo D) que recibieron la dosis de 10 mg, el AUC medio de temsirolimus fue de ~ 1,7 veces más elevado que en 6 pacientes con disfunción hepática leve (OWDB, grupo B). En pacientes con disfunción hepática severa, se recomienda una reducción de la dosis de temsirolimus a 10 mg para proporcionar un grado de exposiciones en sangre de temsirolimus y sirolimus AUC_{suma} de 6.580 ng. h/ml) que se aproxima a las exposiciones después de la dosis de 25 mg (AUC_{suma} de 7.280 ng.h/ml) en pacientes con función hepática normal.

Efecto de las comidas

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

DATOS PRECLINICOS DE SEGURIDAD

Embarazo

En los estudios de toxicidad sobre el desarrollo con dosis orales en ratas, se observó aumento de la mortalidad embrio/fetal y disminución del desarrollo fetal con dosificaciones $\geq 0,45$ mg/kg/día (1,1 veces la dosis recomendada en seres humanos ajustada por mg/kg/día y 0,18 veces la dosis recomendada ajustada por mg/m²).

En los estudios de toxicidad sobre el desarrollo con dosis orales en conejos, se observó aumento de la mortalidad embrio/fetal y disminución del desarrollo fetal con dosificaciones $\geq 0,6$ mg/kg/día (1,4 veces la dosis recomendada en seres humanos ajustada por mg/kg/día y 0,47 veces la dosis recomendada ajustada por mg/m²). En conejos se observó una mayor incidencia de protrusión intestinal a través del abdomen con dosis de 0,9 mg/kg/día (2,1 veces la dosis recomendada en seres humanos ajustada por mg/kg/día y 0,7 veces la dosis recomendada en humanos corregida por mg/m²).

Carcinogenicidad

WYETH S.A.
Dra. MARIA D. ALBARELLOS
APODERADA
DNI: 12.094.955

WYETH S.A.
MARIA D. ALBARELLOS
APODERADA
DNI: 12.094.955



No se han realizado estudios de carcinogenicidad con temsirolimus.

Mutagenicidad

El temsirolimus no demostró ser genotóxico en una batería de ensayos *in vitro* (mutación inversa bacteriana en *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*, mutación directa en células de linfoma de ratones aberraciones cromosómicas en células ováricas de hámster chino) e *in vivo* (micronúcleos en ratones).

Daño a la fertilidad

En ratas macho, la fertilidad disminuyó con dosis $\geq 0,5$ mg/kg/día (1,2 veces la dosis recomendada en seres humanos ajustada por mg/kg/día y 0,19 veces la dosis recomendada ajustada por mg/m²). Se observó ausencia de fertilidad a una dosificación de 5 mg/kg/día (11,9 veces la dosis recomendada en seres humanos ajustada por mg/kg/día y 1,9 veces la dosis recomendada en seres humanos ajustada por mg/m²).

Los efectos sobre la fertilidad en machos estuvieron acompañados por degeneración tubular testicular, disminución de la concentración y motilidad espermática y pesos reducidos de los órganos reproductores con dosificaciones $> 0,5$ mg/kg/día.

En ratas hembra, se observó una mayor incidencia de pérdidas pre y post-implantés con dosificaciones $\geq 0,7$ mg/kg/día, que produjo disminución del número de fetos vivos (1,7 veces la dosis recomendada en seres humanos ajustada por mg/kg/día y 0,27 veces la dosis recomendada en seres humanos ajustada por mg/m²). Los pesos fetales disminuyeron con dosificaciones ≥ 1 mg/kg/día (2,4 veces la dosis recomendada en seres humanos ajustada por mg/kg/día y 0,39 veces la dosis recomendada en seres humanos ajustada por mg/m²).

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

WYETH S.A.
Dra. MARIA D. ALBARELLOS
APODERADA
DNI: 12.094.956

WYETH S.A.
MARIA A. CASTELLANO
APODERADA
DNI: 12.094.956



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

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

Cada vial de TORISEL 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%.

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

WYETH S.A.
Dra. MARIA D. ALBARELLOS
APODERADA
DNI: 12.094.355

WYETH S.A.
MARIA D. ALBARELLOS
APODERADA
DNI: 12.094.355



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.

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.
- 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. Es importante seguir estrictamente las recomendaciones indicadas en *Posología y Forma de Administración*.

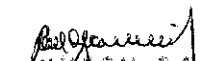
Se recomienda un filtro en línea con poros de un tamaño no mayor a 5 micrones para la administración.

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®, así como también el tiempo de conservación transcurrido en un envase de PVC después de la reconstitución. Es importante seguir estrictamente las recomendaciones indicadas en *Posología y Forma de Administración*.

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


WYETH S.A.
Dra. MARIA D. ALBARELLOS
APODERADA
DNI: 12.094.955


WYETH S.A.
NURTA M. OCARINO
ENCARGADA DE LA DISTRIBUCIÓN
DISTRIBUCIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS



sospechada no pudiera ser tratada con la postergación de la dosis, se podrá reducir la dosis de Torisel® en disminuciones de 5 mg/semana.

Pacientes con disfunción renal

Después de una dosis endovenosa de 25 mg de temsirolimus marcado con [¹⁴C] 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").

Pacientes con disfunción hepática


Temsirolimus es depurado principalmente por el hígado.. El temsirolimus debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

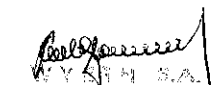
De acuerdo con un estudio abierto, con aumento de la dosis en 112 sujetos con tumores malignos avanzados y función hepática normal o disfunción hepática, no se recomienda ajustar la dosis de TORISEL® en pacientes con disfunción hepática leve a moderada (grupo B o C, bilirrubina hasta 3 veces el límite superior del rango normal con anormalidad de AST, según clasificación del Grupo de Trabajo de Disfunción Orgánica del Instituto Nacional de Cáncer [ODWG - Organ Dysfunction Working Group], o clase A o B según clasificación de Child-Pugh). En pacientes con disfunción hepática severa (grupo D, bilirrubina >3 veces el límite superior del rango normal con anormalidad de AST, según clasificación del ODWG, o clase C según clasificación de Child-Pugh) y plaquetas basales $\geq 100 \times 10^9$, la dosis recomendada es de 10 mg IV perfundidos durante un período de 30 a 60 minutos una vez por semana.

Empleo en niños

La información disponible sobre el uso de temsirolimus en pacientes pediátricos es limitada. No se ha establecido la seguridad y eficacia de temsirolimus en pacientes pediátricos.

Empleo en pacientes ancianos


WYETH S.A.
Dra. MARIA D. ALBARELLOS
APODERADA
DNI: 12.094.355


WYETH S.A.
MARIA D. ALBARELLOS
APODERADA
DNI: 12.094.355



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.

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, 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 riesgosas para la 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

WYETH S.A.
Dra. MARIA D. ALBARELLOS
APODERADA
DNI: 12.094.355

WYETH S.A.
MIRTA S. JACOBO
DNI: 12.094.355



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).

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. Esto puede originar la necesidad de un aumento en la dosis de insulina o el inicio del tratamiento con insulina y/o un hipoglucemiante oral. Se deberá indicar a los pacientes que informen si tienen mucha sed o mayor volumen o frecuencia de micción.

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 no presentaban síntomas con neumonitis detectada por 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 seguimiento de los pacientes para detectar síntomas respiratorios clínicos.

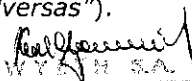
Hiperlipidemia

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. Esto podría necesitar inicio o aumento de la dosis de hipolipidemiantes. Se recomienda controlar los triglicéridos y el colesterol en suero antes y durante el tratamiento con temsirolimus.

Perforación intestinal

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


WYETH S.A.
Dra. MARIA D. ALBARELLOS
APODERADA
DNI: 12.094.855


WYETH S.A.
MIRTA ELIZALDE
APODERADA
DNI: 12.094.855



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.

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-dependiente. Se observaron toxicidades dosis-dependientes (rash maculopapuloso y eritematoso grado 3/4, 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

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

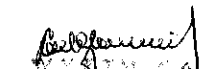
Se han observado reacciones de tipo edema angioneurótico (incluso reacciones retardadas producidas dos meses después del inicio del tratamiento) en algunos pacientes tratados con temsirolimus e inhibidores ECA en forma concomitante.

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.

Cataratas


WYETH S.A.
Dra. MARIA D. ALBARELLOS
APODERADA
DNI: 12.094.355


WYETH S.A.
APODERADA



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

Agentes inductores del metabolismo de CYP3A

Los agentes tales como carbamazepina, fenitoína, barbitúricos, rifabutina, 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 con agentes que tengan potencial de inducción de CYP3A4/5. Si no se pudiera administrar un tratamiento alternativo, deberá considerarse una dosis endovenosa semanal de hasta 50 mg (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 (ver " *Interacciones* ").

Vacunas

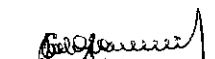
Deberá evitarse el empleo de vacunas atenuadas, tales como la triple viral (MMR), antipoliomielítica oral, BCG, vacuna contra la fiebre amarilla, contra la varicela y antitifoidea TY21a durante el tratamiento con temsirolimus.

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.


WYETH S.A.
Dra. MARIA D. ALBARELLOS
APODERADA
DNI: 12.094.365


WYETH S.A.
MARIA D. ALBARELLOS



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

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 tomar un medicamento cuyos efectos sobre el feto o espermatozoides aún no se conocen. Los hombres con parejas en edad de procrear deberán utilizar preservativos médicamente aceptables durante todo el tratamiento, recomendándoles continuar con los mismos durante 12 semanas después de la última dosis de temsirolimus.

EMBARAZO

No se dispone de datos sobre el uso de temsirolimus en mujeres embarazadas.

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

Los estudios en animales demostraron toxicidad reproductora. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

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

LACTANCIA

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

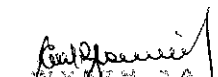
No se sabe si temsirolimus se excreta en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche materna y debido a que no se han estudiado los efectos de la excreción de temsirolimus en la leche materna, se deberá advertir a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con temsirolimus.

EMPLEO EN PEDIATRIA

Los datos disponibles sobre el empleo de temsirolimus en pacientes pediátricos son escasos. No se ha establecido la seguridad y eficacia de temsirolimus en niños.

EMPLEO EN GERIATRIA


WYETH S.A.
Dra. MARIA D. ALBARELLOS
APODERADA
DNI: 12.094.365


WYETH S.A.
MARIA ALBARELLOS
APODERADA
DNI: 12.094.365



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 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 "Advertencias").

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 "Advertencias"). 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

WYETH S.A.
Dra. MARIA D. ALBARELLOS
APODERADA
DNI: 12.094.355

WYETH S.A.
MARIA D. ALBARELLOS
APODERADA
DNI: 12.094.355



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.

Interacciones con drogas que son sustratos de la P-glicoproteína

En un estudio in Vitro, temsirolimus inhibió el transporte de la digoxina, un sustrato de la P-gp, con un valor de CI_{50} de $2\mu\text{M}$. Se desconocen las implicancias clínicas relacionadas con la administración concomitante de sustratos de P-gp.

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.

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 $< 10\%$

WYETH S.A.
Dra. MARIA D. ALBARELLOS
APODERADA
DNI: 12.094.355

WYETH S.A.
META EL CARRIZO



- Infrecuentes: $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$
- Raras: $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$
- Muy raras: $< 0,01\%$

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 en el pecho, inflamación de una mucosa (mucositis)

Comunes: Mala 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, trastornos lagrimeo)*

Trastornos cardíacos

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

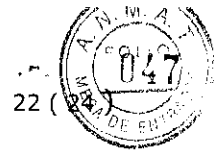
Trastornos gastrointestinales

Muy comunes: Náuseas, diarrea, dolor abdominal, vómitos, estomatitis (incluida estomatitis aftosa, úlceras bucales, estomatitis, glositis, dolor bucal)*

Comunes: Distensión abdominal, gingivitis

WYETH S.A.
Dra. MARIA D. ALBARELLOS
APODERADA
DNI: 12.094.355

WYETH S.A.
MIRTA G. CAMERO
LABORATORIO
S.A. SUCURSAL



Infrecuentes: Perforación intestinal

Trastornos del sistema inmunitario

Comunes: Reacciones de hipersensibilidad/alérgicas

Infecciones e infestaciones

Muy comunes: Infecciones bacterianas y virósicas (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 creatinina en sangre

Comunes: Elevación de aspartato aminotransferasa y de 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 Exantema (incluido exantema, exantema pruriginoso, maculopapuloso, pustuloso, eccema)*, prurito, trastornos ungueales, piel seca, acné

Comunes: Dermatitis exfoliativa

Trastornos del sistema nervioso

Muy comunes: Disgeusia

WYETH S.A.
Dra. MARIA D. ALBARELLOS
APODERADA
DNI: 12.094.355

WYETH S.A.
MIRTA D. CARNICERO
DIRECCIÓN
CALLE 1200



3184

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.

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 mortal, derrame pericárdico (incluidos derrames pericárdicos hemodinámicamente significativos que requirieron intervención), convulsiones y embolia pulmonar.

SOBREDOSIS

No existe un tratamiento específico para la sobredosis endovenosa de Torisel®; sin embargo, se han administrado dosis endovenosas repetidas de temsirolimus tan altas como 220 mg/m² a pacientes con cáncer en forma segura.

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

CONSERVACION

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.

WYETH S.A.
Dra. MARIA D. ALBARELLOS
APODERADA
DNI: 12.094.355

WYETH S.A.
MIRTA C. CARNEIRO
FARMACÉUTICA
CORPORATIVO TORTEL - TEL. 8000



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 excesivas.

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

PRESENTACION

Cada estuche contiene:

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

1 vial DILUYENTE para Torisel®

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.609

Directora Técnica: Mirta G. Carneiro - Farmacéutica

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

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

Importado por: WYETH S.A.

Ing. E. Butty 275 - 7° Piso - C1001AFA Buenos Aires - Tel. (011) 4317-1600

FECHA DE ULTIMA REVISION:

WYETH S.A.
Dra. MARIA D. ALBARELLOS
APODERADA
DNI: 12.064.355

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACÉUTICA
DNI: 12.064.355