



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-1712-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 13 de Noviembre de 2018

Referencia: EX-2018-37910645-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-37910645-APN-DGA#ANMAT 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, TENSIROLIMUS 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 la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma PFIZER S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TORISEL / TEMSIROLIMUS Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, TENSIROLIMUS 25 mg/ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-49878353-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.609, cuando el mismo

se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos.

EX-2018-37910645-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.11.13 13:42:31 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO

SubAdministrador

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología

Médica

Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.11.13 13:42:35 -03'00'

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
TORISEL Solución inyectable
Temsírolimus 25 mg / ml

Página 1 de 24

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

**Industria Francesa
(IV)**

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:

Temsírolimus 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 temsírolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (*mammalian target of rapamycin* - blanco de rapamicina en mamíferos). El temsírolimus 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), temsírolimus 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/temsírolimus 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

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

LLD_Arg_CDSv24&v25_01Feb2018&02May2018_v1

IF-2018-49878369-APN-DE...
DERIVADO DE UN MAT

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 periodos 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 3 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
LLD_Arg_CDSv24&v25_01Feb2018&02May2018_v1

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

IF-2018-49878269-APN-DGR/ANMAT

tratamiento.

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)
Estadio de la enfermedad en la visita basal		
Estadio IV	200 (95,7)	201 (97,1)
Estadio II recurrente	1 (0,5)	1 (0,5)
Estadio 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 supervivencia 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 supervivencia 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

Maria Cecilia Lezcano
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal
 Pfizer S.R.L.

IF-2018-49878369-APN-DEB...

tumoral empleando los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (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

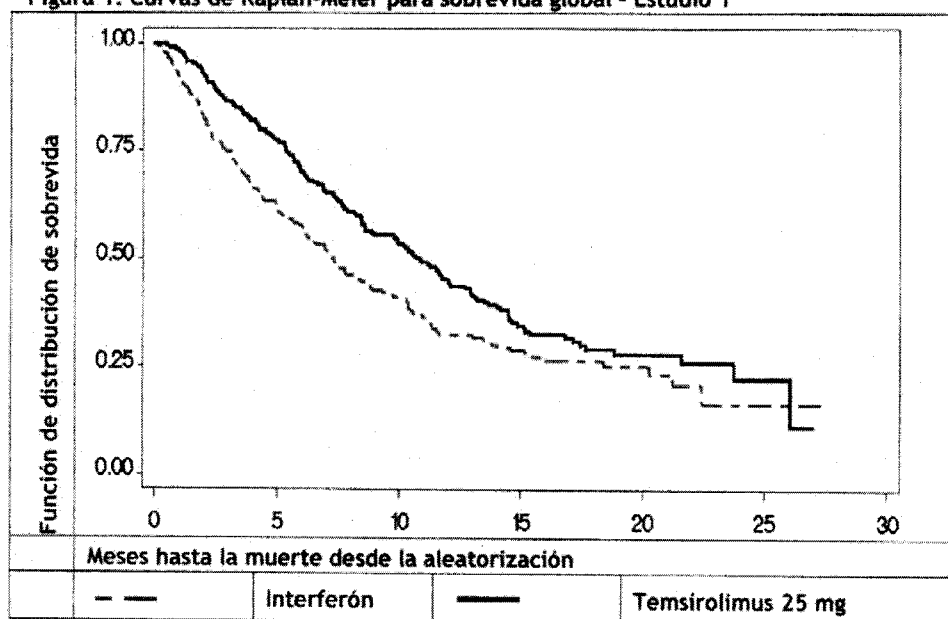


Tabla 2: Resumen de los resultados de eficacia del Estudio Clínico 1

Parámetro	Temeirolimus 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

María Cecilia Lezcano
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal
 Pfizer S.R.L.

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
TORISEL Solución inyectable
Temsirolimus 25 mg / ml

Página 5 de 24

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.

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 de 65 años o más, 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 .

Sobrevivencia ajustada por calidad

Se comparó la supervivencia ajustada por calidad entre los grupos de tratamiento mediante el método estadístico de tiempo ajustado de acuerdo a la calidad sin síntomas ni toxicidades (Q-TWIST). El paciente autoevaluó la supervivencia 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 supervivencia ajustado por el tiempo de calidad de vida 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 la tasa de respuesta objetiva TRO. También se evaluó el índice de beneficio clínico, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia 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 IV 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 IV, 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); 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

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

LLD_Arg_CDSv24&v25_01Feb2018&02May2018_v1

IF-2018-49878369-APN-DERIVACION MAT

La seguridad y eficacia de temsirolimus IV 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%]), 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 supervivencia libre de progresión SLP, evaluada por radiólogos y oncólogos independientes. Los objetivos secundarios de eficacia incluyeron la supervivencia 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 supervivencia 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 supervivencia 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)

María Cecilia Lezcano
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal
 Pfizer S R L

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 ABC 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 (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^o, 90^o 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

María Cecilia Lezcano
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal
 Pfizer S.R.L.

LLD_Arg_CDSv24&v25_01Feb2018&02May2018_v1

IF-2018-49878369-APN-DEBAM/ANMAT

cáncer, el ABC del sirolimus fue 2,7 veces superior al ABC 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. Los valores de la eliminación del plasma que se pronosticaron con modelos indican un valor mínimo de concentración del metabolito sirolimus de 10,7 ng/mL, que fue comparable entre pacientes con y sin linfoma de células del manto.

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).

Población pediátrica

En pacientes pediátricos con tumores sólidos refractarios/recaídos, el clearance de temsirolimus fue inferior y la exposición (ABC) 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 ABC de temsirolimus y sirolimus (ABC_{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

LLD_Arg_CDSv24&v25_01Feb2018&02May2018_v1

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

IF-2018-49878369-APN-DBRM/ANMAT

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 excesiva.
- 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 mg 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 más 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 para el Concentrado de Temsirolimus Inyectable 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 medicamento concentrado contiene un total de 30 mg de producto farmacéutico. Cuando se combinan 1,2 ml del medicamento concentrado con 1,8 ml del diluyente, se obtiene un volumen total de 3,0 ml. El volumen total de 3,0 ml contiene un total de 30 mg de temsirolimus 10 mg/ml. La mezcla de concentrado farmacéutico-diluyente es estable durante 24 horas a temperatura ambiente controlada de 20 a 25 °C.

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

LLD_Arg_CD5v24&v25_01Feb2018&02May2018_v1

IF-2018-49628369-APN-DERMA#MMAT

- **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 inyección 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, incluido el tiempo de almacenamiento transcurrido en un PVC que contenga la siguiente constitución. 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 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 que se sigan 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 período 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.

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

LLD_Arg_CDSv24&v25_01Feb2018&02May2018_v1

IF-2018-49878369-APN-DEAR/ANMAT

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.

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").

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 aspartato aminotransferasa (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

LLD_Arg_CDSv24&v25_01Feb2018&02May2018_v1

María Cecilia Lezcano
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal
 Pfizer S.R.L.

IF-2018-49828369-APN-DERMINAMAT

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, 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).

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

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 \geq 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.

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. Se han informado

María Cecilia Lezcano
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal
 Pfizer S.R.L.

LLD_Arg_CDSv24&v25_01Feb2018&02May2018_v1

IF-2018-49878369-APN-DGRM#ANMAT

casos de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (NPJ), algunos con desenlaces fatales, en pacientes que recibieron temsirolimus. Muchos de estos pacientes también recibieron corticoides u otros agentes inmunosupresores. Para los pacientes que requieren el uso concomitante de corticoides u otros agentes inmunosupresores, se puede considerar la profilaxis de la NPJ.

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. Se deben tener en cuenta las infecciones oportunistas como la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* NPJ en el diagnóstico diferencial. Podrá considerarse el tratamiento empírico con corticoides y/o antibióticos. Para los pacientes que requieren el uso concomitante de corticoides u otros agentes inmunosupresores, se puede considerar la profilaxis de la NPJ.

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.

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

LLD_Arg_CDSv24&v25_01Feb2018&02May2018_v1

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

IF-2018-49878369-APN-DERMATOL/MAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
TORISEL Solución inyectable
Temsirolimus 25 mg / ml

Página 15 de 24

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 (erupción maculopapular eritematosa grado 3, gota/celulitis que requirieron hospitalización) en 2 de 3 pacientes tratados en el primer cohorte de un estudio de fase 1 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.

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 (IFN- α).

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

LLD_Arg_CDSv24&v25_01Feb2018&02May2018_v1

IF-2018-49878369-APN-DERMATAMMAT

Empleo concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y/o antagonistas de los bloqueadores de canales de calcio

Se debe tener precaución cuando se administre de forma concomitante temsirolimus con inhibidores de la ECA (por ej. ramipril) y/o antagonistas de bloqueadores de los canales de calcio (por ej. amlodipina). Es posible que haya un aumento del riesgo de reacciones de tipo edema angioneurótico (incluso reacciones retardadas producidas dos meses después del inicio del tratamiento) en pacientes tratados con temsirolimus e inhibidores ECA en forma concomitante y/o antagonistas de bloqueadores de los canales de calcio.

Agentes inductores del metabolismo de CYP3A

Los agentes tales como carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, 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"). Para los pacientes con linfoma de células del manto, se recomienda que se evite la coadministración de inductores de CYP3A4/5 debido a la mayor dosis de temsirolimus.

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, Bacilo Calmette-Guérin (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).

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 periodo 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.

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

LLD_Arg_CDSv24&v25_01Feb2018&02May2018_v1

IF-2018-49878369-APN-DERM/ANMAT

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

No se recomienda la administración de temsirolimus en pacientes pediátricos debido a que los datos sobre su eficacia son insuficientes.

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 (edades comprendidas entre 1 año y 21 años) con tumores sólidos refractarios/recaídos en un estudio farmacodinámico exploratorio y de seguridad de Fase 1/2.

En la Fase 1, 19 pacientes 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 Fase 2 fue de 75 mg/m².

En la Fase 2, 52 pacientes 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.

En general las reacciones adversas asociadas con temsirolimus en pacientes pediátricos 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 (ABC) 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 ABC de temsirolimus y sirolimus (ABC_{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.

LLD_Arg_CDSv24&v25_01Feb2018&02May2018_v1

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

IF-2018-49878369-APN-DERM/ANMAT

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

Uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y / o bloqueadores de los canales de calcio

Se ha observado una mayor incidencia de edema angioneurótico (incluidas reacciones tardías dos meses después del inicio del tratamiento) en pacientes que recibieron temsirolimus u otros inhibidores de mTOR en combinación con un inhibidor de la ECA (por ejemplo, ramipril) y/o un bloqueador de los canales de calcio (por ejemplo amlodipina) (Ver secciones PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

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 concentración máxima (C_{max}) y el ABC de temsirolimus después de la administración endovenosa, pero redujo la C_{max} de sirolimus en un 65% y el ABC en un 56% y la suma del ABC (ABC de temsirolimus más ABC 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. Para los pacientes con linfoma de células del manto, se recomienda que se evite 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 ABC de temsirolimus; sin embargo, el ABC de sirolimus aumentó 3,1 veces y la suma del ABC 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 CYP3A4/5

En 23 sujetos sanos la concentración de desipramina, un sustrato de CYP2D6, no se vio alterada cuando se coadministró 25 mg de temsirolimus. En 36 pacientes con linfoma de células del manto, incluyendo 4 metabolizadores lentos, se ha estudiado el efecto de la inhibición de CYP2D6 luego de la administración de una dosis de 175 y 75 mg de temsirolimus. El análisis farmacocinético de la población basado en un pequeño muestreo indicó que no había un efecto de interacción clínicamente significativo sobre el ABC y la C_{max} del sustrato de CYP2D6, desipramina. No se anticipa que haya un efecto clínicamente significativo cuando se administra temsirolimus junto con medicamentos que sean metabolizados por el CYP2D6.

En pacientes con carcinoma de células renales no se ha estudiado el efecto de una dosis única de 25 mg de temsirolimus, en sustratos CYP3A4/5. Sin embargo, basándose en estudios *in vitro* en microsomas de hígado humano, las concentraciones plasmáticas alcanzadas tras una dosis de 25 mg de temsirolimus podrían posiblemente provocar un incremento de la ABC y la C_{max} de midazolam, un

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

LLD_Arg_CDSv24&v25_01Feb2018&02May2018_v1

IF-2018-49078369-APN-~~DERMAT~~MMAT

substrato de CPY3A4/5, en un 28% y 9% respectivamente. No se anticipa que haya un efecto clínicamente significativo cuando se administra 25 mg de temsirolimus junto con medicamentos que sean metabolizados por el CYP3A4/5.

En pacientes con linfoma de células del manto no se ha estudiado el efecto de una dosis de 175 ó 75 mg de temsirolimus sobre los sustratos de CYP3A4/5. Sin embargo, estudios *in vitro* en microsomas de hígado humano seguidos de un modelo farmacocinético fisiológico indican que lo más probable es que las concentraciones en sangre alcanzadas tras una dosis de 175 mg de temsirolimus den lugar a un aumento en las ABC y C_{max} de midazolam, 2,8 veces y 1,4 veces, respectivamente. No se han estudiado modelos farmacocinéticos de 75 mg de temsirolimus. Por tanto, se aconseja precaución durante la administración concomitante de temsirolimus con medicamentos que sean metabolizados predominantemente vía CYP3A4/5 y que tengan índice terapéutico estrecho, en pacientes con LCM.

Interacciones con drogas que son sustratos de la P-glucoproteína

En un estudio *in vitro*, el temsirolimus inhibió el transporte de sustratos de la glucoproteína P (P-gp) con un valor de CI_{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, dabigatran, lenalidomida y paclitaxel) debe realizarse una estrecha monitorización para detectar eventos adversos relacionados con estos fármacos.

Agentes anafilícos

Temsirolimus se ha asociado con fosfolipidosis en ratas. No se ha observado fosfolipidosis en ratones o monos tratados con temsirolimus, ni se ha documentado en pacientes tratados con temsirolimus. Aunque no se ha demostrado que la fosfolipidosis sea un riesgo para los pacientes tratados con temsirolimus, es posible que la administración combinada de temsirolimus con otros agentes anafilícos tales como amiodarona o estatinas pueda dar lugar a un mayor riesgo de toxicidad pulmonar anafilítica.

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

LLD_Arg_CDSv24&v25_01Feb2018&02May2018_v1

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

IF-2018-49878369-APN-DEAM/ANMAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
TORISEL Solución inyectable
Temsirolimus 25 mg / ml

Página 20 de 24

Clase de sistema orgánico	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunitario	Desconocida	Reacciones tipo edema angioneurótico
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Desconocida	Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Desconocida	Rabdomiólisis
Infecciones e infestaciones	Raras	Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i>

Reacciones angioneuróticas tipo edema en algunos pacientes que recibieron temsirolimus e inhibidores de la ECA de manera concomitante.
Se han informado algunos desenlaces fatales en los casos de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (ver ADVERTENCIAS).

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

Muy comunes	≥10%	
Comunes	≥ 1%	Y < 10%
Infrecuentes	≥ 0,1%	Y < 1%
Raras	≥ 0,01 %	Y < 0,1%
Muy raras	< 0,01%	
Desconocidas	No se puede estimar a partir de los datos disponibles	

Reacciones adversas combinadas del carcinoma de células renales y el linfoma de células del manto 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 celulitis, herpes zóster, herpes simplex, bronquitis,* abscesos, infección, infección viral, herpes oral, influenza, herpes zóster oftálmico, infección por virus del herpes, infección de heridas/infecciones post- operatorias) Neumonía ^a (incluida neumonía intersticial)**	91 (28,3) 35 (10,9)	18 (5,6) 16 (5,0)

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

LLD_Arg_CDSv24&v25_01Feb2018&02May2018_v1

IF-2018-49678363-APN-DEMA-MMAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
 TORISEL Solución inyectable
 Temsirolimus 25 mg / ml

Página 21 de 24

	Comunes	Infección del tracto urinario (incluida cistitis)	29 (9,0)	6 (1,9)
		Infección del tracto respiratorio superior	26 (8,1)	0 (0,0)
		Candidiasis (incluidas candidiasis oral y anal) e infecciones fúngicas/dermatitis fúngica	16 (5,0)	0 (0,0)
		Sinusitis	10 (3,1)	0 (0,0)
		Rinitis	7 (2,2)	0 (0,0)
		Faringitis	6 (1,9)	0 (0,0)
		Sepsis* (incluida sepsis, shock séptico)	5 (1,6)	5 (1,6)
		Foliculitis	4 (1,2)	0 (0,0)
	Poco comunes	Laringitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Trastornos del sistema hemolinfático	Muy comunes	Trombocitopenia**	97 (30,2)	56 (17,4)
		Anemia	132 (41,1)	48 (15)
		Neutropenia	46 (14,3)	30 (9,3)
	Comunes	Leucopenia**	29 (9,0)	10 (3,1)
		Linfopenia	25 (7,8)	16 (5,0)
Trastornos del sistema inmunológico	Comunes	Reacciones alérgicas/de hipersensibilidad	24 (7,5)	1 (0,3)
Trastornos metabólicos y nutricionales	Muy comunes	Disminución del apetito	107 (33,3)	9 (2,8)
		Hiperglucemia	63 (19,6)	31 (9,7)
		Hipercolesterolemia	60 (18,7)	1 (0,3)
		Hipertrigliceridemia	56 (17,4)	8 (2,5)
	Comunes	Hipopotasemia	44 (13,7)	13 (4,0)
		Hipofosfatemia	26 (8,1)	14 (4,4)
		Hipocalcemia	21 (6,5)	5 (1,6)
		Deshidratación	17 (5,3)	8 (2,5)
		Diabetes mellitus	10 (3,1)	2 (0,6)
		Hiperlipidemia	4 (1,2)	0 (0,0)
Trastornos psiquiátricos	Muy comunes	Insomnio	45 (14,0)	1 (0,3)
	Comunes	Ansiedad	28 (8,7)	0 (0,0)
		Depresión	16 (5,0)	0 (0,0)
Trastornos del sistema nervioso	Muy comunes	Disgeusia	55 (17,1)	0 (0,0)
	Comunes	Dolor de cabeza	55 (17,1)	2 (0,6)
		Mareos	30 (9,3)	1 (0,3)
		Parestesias	21 (6,5)	1 (0,3)
		Ageusia	6 (1,9)	0 (0,0)
	Poco comunes	Somnolencia	8 (2,5)	1 (0,3)
		Convulsiones	2 (0,6)	0 (0,0)
		Hemorragia intracraneal	1 (0,3)	1 (0,3)
Trastornos oculares	Comunes	Conjuntivitis (incluidos conjuntivitis, lagrimeo)	16 (5,0)	1 (0,3)

María Cecilia Lezcano
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal
 Pfizer S.R.L.

LLD_Arg_CDSv24&v25_01Feb2018&02May2018_v1

IF-2018-49678369-APN-DE/MI/AMMAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
TORISEL Solución inyectable
Temsirolimus 25 mg / ml

Página 22 de 24

		Hemorragia ocular***	3 (0,9)	0 (0,0)
Trastornos cardíacos	Poco comunes	Derrame pericárdico	3 (0,9)	1 (0,3)
Trastornos vasculares	Comunes	Hipertensión	20 (6,2)	3 (0,9)
		Trombosis (incluida trombosis venosa profunda, trombosis)	7 (2,2)	4 (1,2)
		Tromboflebitis	4 (1,2)	0 (0,0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy comunes	Tos	93 (29,0)	3 (0,9)
		Disnea ^a	79 (24,6)	27 (8,4)
		Epistaxis**	69 (21,5)	1 (0,3)
	Comunes	Derrame pleural ^{a,b}	19 (5,9) 16 (5,0)	9 (2,8)
		Neumonía intersticial****		6 (1,9)
	Poco comunes	Embolia pulmonar ^a	2 (0,6)	1 (0,3)
Trastornos gastrointestinales	Muy comunes	Náuseas	109 (34,0)	5 (1,6)
		Diarrea	109 (34,0)	16 (5,0)
		Estomatitis	67 (20,9)	3 (0,9)
		Vómitos	57 (17,8)	4 (1,2)
		Constipación	56 (17,4)	0 (0,0)
		Dolor abdominal	56 (17,4)	10 (3,1)
	Comunes	Hemorragia gastrointestinal (incluidas hemorragia anal, rectal, hemorroidal, labial, oral y gingival)	16 (5,0)	4 (1,2)
		Estomatitis aftosa	15 (4,7)	1 (0,3)
		Distensión abdominal	14 (4,4)	1 (0,3)
		Disfagia	13 (4,0)	0 (0,0)
		Dolor oral	9 (2,8)	1 (0,3)
		Gastritis**	7 (2,1)	2 (0,6)
		Gingivitis	6 (1,9)	0 (0,0)
	Poco comunes	Perforación intestinal ^a	2 (0,6)	1 (0,3)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy comunes	Exantema (incluidos exantema pruriginoso, exantema maculopapular, exantema pustuloso, eccema)	138 (43,0)	16 (5,0)
		Prurito (incluido prurito generalizado)	69 (21,5)	4 (1,2)
	Comunes	Trastornos ungueales	32 (10,0)	1 (0,3)
		Piel seca	26 (8,1)	0 (0,0)
		Acné	15 (4,7)	0 (0,0)
		Dermatitis	6 (1,9)	0 (0,0)
		Dermatitis exfoliativa	5 (1,6)	0 (0,0)
		Equimosis***	5 (1,6)	0 (0,0)
		Petequias***	4 (1,2)	0 (0,0)

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

LLD_Arg_CDSv24&v25_01Feb2018&02May2018_v1

IF-2018-49878369-APN, DERIVADO DE ANMAT

Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo	Muy comunes	Artralgias	50 (15,6)	2 (0,6)
	Comunes	Lumbalgia	53 (16,5)	8 (2,5)
		Mialgias	19 (5,9)	0 (0,0)
Trastornos renales y urinarios	Comunes	Insuficiencia renal ^a	5 (1,6)	0 (0,0)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy comunes	Fatiga	133 (41,4)	31 (9,7)
		Edema (incluidos edema, edema facial, edema periférico, edema escrotal, edema genital, edema generalizado)*	122 (38,0)	11 (3,4)
	Poco comunes	Pirexia	91 (28,3)	5 (1,6)
		Astenia ^a	67 (20,9)	16 (5,0)
		Mucositis	66 (20,6)	7 (2,2)
		Dolor	36 (11,2)	7 (2,2)
		Escalofríos	32 (10,0)	1 (0,3)
		Dolor torácico	32 (10,0)	1 (0,3)
		Cicatrización deficiente de las heridas	2 (0,6)	0 (0,0)
Estudios complementarios	Muy comunes	Aumento de la creatinina sérica	35 (10,9)	4 (1,2)
	Comunes	Aumento de la aspartato aminotransferasa	27 (8,4)	5 (1,6)
		Aumento de la alanina aminotransferasa	17 (5,3)	2 (0,6)

^a Un caso fatal.

^b Ocurrió un evento fatal de derrame pleural en el grupo de dosis baja (175/25 mg) del estudio LCM.

* La mayoría de las reacciones adversas NCI-CTC de Grado 3 y superiores se observaron en los ensayos clínicos del temsirolimus para el linfoma de células del manto.

** La mayoría de las reacciones adversas NCI-CTC de todos los grados se observaron en los ensayos clínicos del temsirolimus para el linfoma de células del manto.

*** Todas las reacciones adversas NCI-CTC de los grados 1 y 2 se observaron en los ensayos clínicos del temsirolimus para el linfoma de células del manto.

**** Se define a la enfermedad pulmonar intersticial con un grupo de Términos Preferidos: enfermedad pulmonar intersticial (n=6), neumonitis^a (n=7), alveolitis (n=1), alveolitis alérgica (n=1), fibrosis pulmonar (n=1) y neumonía eosinofílica (n=0).

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.

SOBREDOSIS

No existe un tratamiento específico para la sobredosis 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.

María Cecilia Lezzano
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal
 Pfizer S.R.L.

LLD_Arg_CDSv24&v25_01Feb2018&02May2018_v1

IF-2018-4987369-APN-DEB/ANMAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
TORISEL Solución inyectable
Temsirolimus 25 mg / ml

Página 24 de 24

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.

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., Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza - Farmacéutica

Fecha de última revisión:

LPD: 02/May/2018

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

LLD_Arg_CD5v24&v25_01Feb2018&02May2018_v1

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

IF-2018-48878363-APN-DEBAMMAT

Página 24 de 24



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-49878353-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 5 de Octubre de 2018

Referencia: EX-2018-37910645- Prospectos, Certificado N°54.609

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.05 13:20:23 -03'00'

Rosario Vicente
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.10.05 13:20:25 -03'00'