



24061/15112018

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
TORISEL[®] SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg
CONCENTRADA CON DILUYENTE
(TEMSIROLIMUS)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TORISEL[®]

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: Temsirolimus

Excipientes:

Concentrado de temsirolimus para inyección, 25 mg/mL

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

Diluyente para concentrado de temsirolimus para inyección

Ingredientes inactivos: polisorbato 80, polietilenglicol 400 (macrogol 400), alcohol deshidratado csp 1,8 mL.

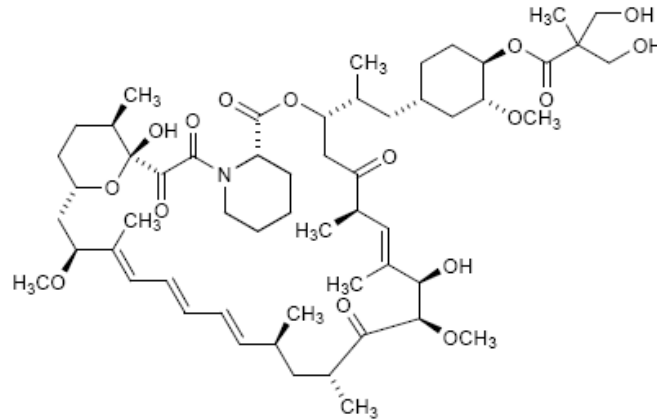
- ***Nombre Químico***

(3*S*,6*R*,7*E*,9*R*,10*R*,12*R*,14*S*,15*E*,17*E*,19*E*,21*S*,23*S*,26*R*,27*R*,34*aS*)-

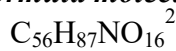
9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34*a*-hexadecahidro-9,27-dihidroxi-3-[(1*R*)-2-

[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-metoxiciclohexil]-1-metiletil]-10,21-dimetoxi-6,8,12,14,20,26-hexametil-23,27-epoxi-3*H*-pirido[2,1-*c*][1,4]oxaazaciclohentriacantina-1,5,11,28,29[4*H*,6*H*,31*H*]-pentona 4'-[2,2-bis(hidroximetil)propionato]; o Rapamicina, 42-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato]¹.

- ***Estructura***



- **Fórmula molecular**



- **Peso molecular**

1030,30³

- **Características físicas**

El Temsirolimus es un polvo de color blanco a blancuzco. No es higroscópico. El Temsirolimus es insoluble en agua y soluble en alcohol. No tiene grupos funcionales ionizables y su solubilidad es independiente del pH.⁴

3. FORMA FARMACÉUTICA

Sólo para la Solución Intravenosa Oncológica:

Temsirolimus Concentrado Inyectable, 25 mg/mL⁷.

Diluyente para Temsirolimus Concentrado Inyectable.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Carcinoma de células renales

Temsirolimus Concentrado Inyectable está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma avanzado de células renales que presenten como mínimo tres a seis factores de riesgo pronósticos.¹⁰

Linfoma de células del manto

Temsirolimus Concentrado Inyectable está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto en recaída y/o refractario.¹¹

4.2 Dosis y vía de administración

Modo de Administración



Intravenosa (IV).

4.2.1 Preparación y Precauciones para la Administración

La dosis recomendada de Temsirolimus Concentrado Inyectable 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 uso de una bomba de perfusión es el método preferido para asegurar la entrega adecuada de la droga.

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).

El tratamiento de las 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 reacción sospechada no pudiera ser tratada con la postergación de la dosis, se podrá reducir la dosis de Temsirolimus Concentrado Inyectable en disminuciones de 5 mg/semana.

Para carcinoma de células renales

Instrucciones para la administración endovenosa

- Temsirolimus Concentrado Inyectable debe ser almacenado bajo refrigeración a 2-8°C y protegido de la luz (véase sección 6.3 y 6.4). Durante el manejo y la preparación de las mezclas, Temsirolimus Concentrado Inyectable deberá protegerse de la luz solar y artificial excesivas.¹²
- Temsirolimus Concentrado Inyectable debe inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, cuando la solución y el envase lo permitan.¹³ Las bolsas/envases que entren en contacto con Temsirolimus Concentrado Inyectable deben ser de vidrio, poliolefina o polietileno.¹⁴

SI SE ENCUENTRA MATERIAL PARTICULADO EN EL VIAL NO UTILIZARLO. USAR UN NUEVO VIAL.¹⁹⁵

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 perfusión de cada dosis de Temsirolimus.¹⁵ Deberá suspenderse la perfusión en caso de manifestarse una reacción de hipersensibilidad durante la perfusión de Temsirolimus. Una vez resuelta y después de observar al paciente por al menos 30 a 60 minutos 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 perfusión de Temsirolimus. La perfusión podrá entonces reanudarse a menor velocidad (hasta 60 minutos)¹⁶ (véase sección 4.4).

Dilución

Para el linfoma de células del manto, múltiples viales van a ser requeridos para cada dosis por encima de los 25 mg (véase sección 4.2). Cada vial de temsirolimus se debe diluir con diluyente



para Temsirolimus Concentrado Inyectable de acuerdo con las siguientes instrucciones: Los contenidos diluidos requeridos de cada vial se deben combinar en una jeringa de inyección con 250 mL, de 0,9% de cloruro de sodio.

La solución diluida (concentrado y diluyente) se debe inspeccionar visualmente para detectar material particulado y decoloración.¹⁹⁵

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 Temsirolimus Concentrado Inyectable en el frasco ampolla de Temsirolimus Concentrado Inyectable. Mezclar bien invirtiendo el frasco ampolla. 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 visuales. 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. El volumen total de 3,0 mL contiene un total de 30 mg de temsirolimus (a 10 mg/mL). La mezcla de concentrado farmacéutico-diluyente es estable durante 24 horas a temperatura ambiente controlada de 20° a 25°C.
- **Paso 2:** Retirar la cantidad necesaria de la mezcla de Temsirolimus Concentrado Inyectable/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 la mezcla invirtiendo la bolsa o frasco. No agitar demasiado para evitar la formación de espuma.

Se debe inspeccionar visualmente la solución diluida final en la bolsa o matraz para detectar material particulado.¹⁹⁵

Administración

- La administración de la solución final diluida para perfusión 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 (0,9%)¹⁷.
- 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).¹⁸ Los materiales de administración deben componerse de una tubuladura libre de DEHP y de cloruro de polivinilo (PVC) con el filtro adecuado. Para la administración se recomienda un filtro de polietersulfona en línea con un tamaño de poro que no supere los 5 micrones, para evitar la posibilidad de que se infundan partículas de más de 5 micrones. Si el sistema de administración disponible no tiene un filtro en línea incorporado, se debe añadir un filtro al final de éste (es decir, un filtro final) antes de que el preparado llegue a la vena del paciente. Se pueden usar diferentes filtros finales, con tamaños de poros de entre 0,2 micrones hasta 5 micrones. No se recomienda el uso de un filtro en línea y un filtro final juntos.¹⁹⁵



Es importante seguir estrictamente las recomendaciones indicadas en esta sección.

Temsirolimus Concentrado Inyectable, una vez reconstituido, contiene polisorbato 80 que aumenta la velocidad de extracción de di-(2-etilhexil)ftalato (DEHP) del cloruro de polivinilo (PVC).¹⁹ Esto debe tenerse en cuenta durante la preparación y administración de Temsirolimus Concentrado Inyectable, 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 *Dosis y vía de administración*.

4.2.2 Carcinoma de células renales

La dosis recomendada de Temsirolimus Concentrado Inyectable en el carcinoma de células renales avanzado es de 25 mg en perfusión durante un periodo de 30 a 60 minutos una vez por semana.²⁰

El manejo de la sospecha de reacciones a la droga podría requerir la interrupción temporal y/o la reducción temporal de la dosis de Temsirolimus²¹. Si sospecha de una reacción no es aconsejable el retraso de la dosis, luego Temsirolimus Concentrado Inyectable se puede reducir en decrementos de 5mg por semana²².

4.2.3 Linfoma de células del manto

El régimen de dosificación recomendado de Temsirolimus Concentrado Inyectable en el tratamiento del linfoma de células del manto es de 175 mg IV, en perfusión a lo largo de un periodo de 30 a 60 minutos una vez a la semana durante 3 semanas, seguidos por dosis semanales de 75 mg IV, en perfusión a lo largo de un periodo de 30 a 60 minutos.²³ La dosis inicial de 175 mg se asoció a una incidencia importante de acontecimientos adversos, requiriendo la reducción/retraso de 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. Si la reacción sospechosa no puede controlarse con retrasos de dosis, entonces Temsirolimus debe reducirse de la siguiente manera: si se produce la reacción durante 175 mg de dosis, la dosis semanal de 175 mg debe reducirse a 75 mg semanales. A partir de entonces, la dosis se puede reducir en decrementos de 25 mg / semana, a un mínimo de 25 mg semanales.²⁴

4.2.4 Uso en 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.²⁵ 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 Temsirolimus Concentrado Inyectable 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 Temsirolimus Concentrado Inyectable en pacientes sometidos a hemodiálisis (véase sección 5.2).



4.2.5 Uso en pacientes con daño hepático

La seguridad y la farmacocinética de Temsirolimus se evaluaron en un estudio de fase 1 con escalamiento de la dosis en 110 pacientes con cáncer con función hepática normal o con grados variables de insuficiencia hepática. Los pacientes con bilirrubina $> 1,5$ x ULN al basal experimentaron una toxicidad mayor que los pacientes con bilirrubina $\leq 1,5$ x ULN al basal durante el tratamiento con Temsirolimus. La frecuencia global de reacciones adversas de Grado ≥ 3 y muertes, incluyendo las muertes por enfermedad progresiva, fueron mayores en pacientes con bilirrubina $> 1,5$ x ULN al basal. El Temsirolimus está contraindicado en pacientes con bilirrubina $> 1,5$ x ULN, debido al riesgo aumentado de muerte, incluidas las muertes debido a la progresión del cáncer subyacente (ver sección 4.3)²⁶. Tenga precaución al tratar a pacientes con insuficiencia hepática leve. Las concentraciones de Temsirolimus y su metabolito sirolimus se incrementaron en los pacientes con elevación de los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) o de bilirrubina. Se recomienda evaluar los niveles de AST y de bilirrubina antes de la iniciación de Temsirolimus y posteriormente de forma periódica.²⁶

4.2.6 Uso 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 con tumores sólidos recurrentes/refractarios⁷⁰ (ver sección 4.4).

4.2.7 Uso en pacientes ancianos

No se recomiendan ajustes específicos de la dosis en los ancianos^{27,28} (véase sección 4.4).

4.3 Contraindicaciones

Temsirolimus endovenoso está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Temsirolimus (sus metabolitos, incluido el sirolimus) o a alguno de los componentes de esta formulación.

Temsirolimus está contraindicado en pacientes con bilirrubina >1.5 x ULN (Insuficiencia hepática moderada o grave) (ver sección 4.4).²⁶

4.4 Advertencias y precauciones especiales para uso

Reacciones de hipersensibilidad/a la perfusión

Se han observado reacciones de hipersensibilidad/a la perfusión, (que incluyeron algunas reacciones con riesgo de vida y raros casos mortales)²⁹, incluye pero no se limita a, rubefacción, dolor torácico, disnea, hipotensión, apnea, pérdida del conocimiento, hipersensibilidad y anafilaxia asociadas con la administración de Temsirolimus^{30, 31, 32}. Estas reacciones pueden aparecer al comienzo de la primera perfusión, pero también con las perfusiones subsiguientes. Se recomienda monitoreo del paciente al iniciarse y durante la perfusión, junto con tratamiento de apoyo adecuado disponible. La perfusión de Temsirolimus deberá interrumpirse en todo paciente que presente una reacción grave a la perfusión 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;³³ 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 perfusión endovenosa de Temsirolimus,³⁴ 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 perfusión de Temsirolimus a pesar de la premedicación, deberá suspenderse la perfusión 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 perfusión de Temsirolimus. La perfusión podrá entonces reanudarse a menor velocidad (hasta 60 minutos).³⁵

Daño hepático

El Temsirolimus fue evaluado en un estudio de Fase 1 con escalamiento de la dosis estudio en 110 pacientes con función hepática normal o grados variables de insuficiencia hepática según lo definido por los niveles de AST y bilirrubina y en pacientes con trasplante hepático (Tabla 1). Durante el estudio, los pacientes con insuficiencia hepática grave y moderada presentaron una tasa aumentada de eventos adversos y muertes, incluidas las muertes debido a la progresión del cáncer subyacente (Tabla 1)²⁶.

Tabla 1. Eventos adversos en pacientes con tumores avanzados y función hepática normal o función hepática deteriorada

Función hepática*	Rango de dosificación de Temsirolimus (mg)	Eventos adversos grado ≥ 3** n (%)	Muertes totales*** 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)
Grave (n=24)	7,5 - 15	23 (95,8)	13 (54,2)
Trasplante hepático (n=2)	10	1 (50,0)	0 (0)

*Grupos por función hepática: normal = bilirrubina y AST \leq LMN; leve = bilirrubina $> 1-1,5 \times$ LMN o AST $>$ LMN pero bilirrubina \leq LMN; moderada = bilirrubina $> 1,5 - 3 \times$ LMN; grave = bilirrubina $> 3 \times$ LMN; trasplante hepático = cualquier bilirrubina y AST.

** Criterio de terminología común para eventos adversos, versión 3.0, lo que incluye todas las causas.

*** Incluye las muertes debido al avance del cáncer subyacente y las reacciones adversas.

La seguridad y la farmacocinética de Temsirolimus se evaluaron en un estudio de Fase 1 con escalamiento de la dosis en 110 pacientes con cáncer con función hepática normal o con grados variables de insuficiencia hepática. Los pacientes con bilirrubina $> 1,5 \times$ ULN al basal experimentaron una toxicidad mayor que los pacientes con bilirrubina $\leq 1,5 \times$ ULN al basal durante el tratamiento con Temsirolimus. La frecuencia global de reacciones adversas de grado ≥ 3



y muertes, incluyendo las muertes por enfermedad progresiva, fueron mayores en los pacientes con bilirrubina $> 1,5 \times \text{ULN}$ al basal. El Temeirolimus está contraindicado en pacientes con bilirrubina $> 1,5 \times \text{ULN}$, debido al riesgo aumentado de muerte, incluidas las muertes debido a la progresión del cáncer subyacente (ver sección 4.3) ²⁶.

Tenga cuidado al tratar a pacientes con insuficiencia hepática leve. Las concentraciones de Temeirolimus y su metabolito sirolimus se incrementaron en los pacientes con elevación de los niveles de AST o de bilirrubina. Se recomienda evaluar los niveles de AST y de bilirrubina antes de la iniciación de Temeirolimus y posteriormente de forma periódica ²⁶.

Hiper glucemia/Intolerancia a la glucosa

El empleo de Temeirolimus Concentrado Inyectable en pacientes con carcinoma renal estuvo asociado con elevaciones de la glucosa sérica. En el Estudio 1, un ensayo clínico de Fase 3 para el carcinoma de células renales (Estudio 3066K1-304), el 26% de los pacientes informó la hiper glucemia como un evento adverso ³⁶. En el estudio 2, un ensayo clínico de fase 3 para el linfoma de células del manto (Estudio 3066K1-305), el 11% de los pacientes informó la hiper glucemia como un evento adverso ³⁷. 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 ^{38, 39} por la aparición de infecciones, incluidas infecciones oportunistas. Se han informado casos de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PJP), algunos con resultados mortales, en pacientes que recibieron temsirolimus, muchos de los cuales también recibieron corticosteroides u otros agentes inmunodepresivos. Para los pacientes que requieren el uso simultáneo de corticosteroides u otros agentes inmunodepresivos, se puede considerar la profilaxis de PJP. ¹⁹⁷

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han comunicado casos de neumonitis intersticial inespecífica, que incluyeron raros casos fatales, en pacientes que recibieron Temeirolimus endovenoso en forma semanal. ^{40,41,42,43} 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 Temeirolimus ⁴⁴ o tratamiento con corticoides y/o antibióticos ⁴⁵ mientras que otros continuaron con el tratamiento sin necesidad de intervención alguna. ^{46,47}

Se recomienda que los pacientes se sometan a una evaluación radiográfica basal mediante tomografía computarizada de pulmón o radiografía de tórax antes de la iniciación de la terapia con Temeirolimus. Continúe con estas evaluaciones periódicamente, incluso en ausencia de síntomas clínicos respiratorios.



Se recomienda seguimiento de los pacientes para detectar síntomas respiratorios clínicos. Si se desarrollan síntomas respiratorios clínicos significativos, tenga en cuenta la suspensión de la administración de Temeirolimus hasta después de la recuperación de los síntomas y la mejora de los hallazgos radiográficos relacionados con neumonitis. Las infecciones oportunistas, tales como la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PJP), se deberían considerar en los diagnósticos diferenciales. Se puede considerar el tratamiento empírico con corticoides y / o antibióticos. Para los pacientes que requieren el uso de corticosteroides, se puede considerar la profilaxis de PJP.¹⁹⁷

Hiperlipidemia

El empleo de Temeirolimus en pacientes con carcinoma de células renales estuvo asociado con elevación de los triglicéridos y colesterol séricos.⁴⁸ En el Estudio 1, se informó⁴⁹ hiperlipemia como un evento adverso en el 27% de los pacientes. En el Estudio 2, se informó hiperlipemia como un evento adverso en el 9,3% de los pacientes.⁵⁰ Esto podría necesitar inicio o aumento de la dosis de hipolipemiantes. Se recomienda controlar los triglicéridos y el colesterol en suero antes y durante el tratamiento con Temeirolimus.

Perforación intestinal

Se han registrado casos de perforación intestinal (incluidos casos fatales) en pacientes que recibieron Temeirolimus (véase sección 4.8).^{51,52}

Complicaciones en cicatrización de heridas

El empleo de Temeirolimus ha sido asociado con cicatrización anormal de heridas.⁵³ Por lo tanto, se recomienda precaución al administrar Temeirolimus 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 Temeirolimus.⁵⁴

Insuficiencia renal

Se ha observado insuficiencia renal (incluso casos fatales) en pacientes tratados con Temeirolimus para el cáncer avanzado de células renales y/o con insuficiencia renal preexistente (véase sección 4.8).⁵⁵

Empleo Concomitante de Temeirolimus con Sunitinib

La combinación de Temeirolimus con sunitinib produjo toxicidad dosis-dependiente. Se observaron toxicidades dosis-dependientes (rash maculopapuloso y eritematoso grado 3, gota/celulitis que requirieron hospitalización) en 2 de 3 pacientes tratados en el primer cohorte de un estudio de Fase I con dosis de 15 mg intravenosos de Temeirolimus por semana y 25 mg orales de sunitinib por día (1-28 días seguidos de un descanso de 2 semanas).^{56,57}

Trombocitopenia y neutropenia

Se han observado trombocitopenia y/o neutropenia de grados 3 y 4 en el Estudio 2 (linfoma de células del manto) (véase sección 4.8).⁵⁸



Empleo Concomitante de Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA)

Se han observado reacciones de tipo edema angioneurótico (incluyendo reacciones tardías que ocurren dos meses después de iniciada la terapia)⁵⁹ en algunos pacientes tratados con Temsirolimus e inhibidores ECA en forma concomitante (véase sección 4.5).⁶⁰

Ancianos

No se observaron diferencias generales específicas en cuanto a la seguridad entre los pacientes menores de 65 años y aquellos mayores de 65.^{71,72}

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 con los resultados de un estudio de Fase 3 en linfoma de células del manto, los pacientes ancianos pueden presentar mayor probabilidad de manifestar determinadas reacciones adversas, tales como ansiedad, depresión, disnea, leucopenia, mialgia, pérdida del gusto, e infección respiratoria superior.⁶¹

La sobrevida general (SG) en un grupo de pacientes de 65 años o más (n=64) tratados con temsirolimus en el estudio 1 fue más corta que aquella observada en los pacientes menores de 65 años⁷³ (véase la sección 5.1). La importancia clínica del análisis de este subgrupo no es clara.

No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis para los pacientes mayores.⁷⁴

Población Pediátrica

No se recomienda el uso de temsirolimus en los pacientes pediátricos debido a la insuficiencia de datos respecto a su eficacia.

Cataratas

Se ha observado cataratas en algunos pacientes que recibieron la combinación de Temsirolimus e interferón alfa (IFN- α).⁶²

Agentes Inductores del Metabolismo de CYP3A

Los agentes tales como carbamazepina, fenitoína, barbitúricos, rifabutina, rifampicina y la hierba de San Juan son fuertes inhibidores de CYP3A4/5 y pueden reducir la exposición al compuesto de los grupos activos, Temsirolimus y su metabolito sirolimus. Por lo tanto, para 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, una dosis intravenosa semanal de 50 mg debe ser considerada⁶³ (véase sección 4.5).

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 Temsirolimus⁶⁴ (véase sección 4.5).

Agentes Inhibidores del Metabolismo de CYP3A

Los agentes tales como los inhibidores de las proteasas, antimicóticos, antibióticos macrólidos y nefazodona son fuertes inhibidores de CYP3A4 y pueden aumentar las concentraciones sanguíneas



de los grupos activos, Temsirolimus y su metabolito sirolimus.¹⁹⁹ Por lo tanto, no deberá administrarse tratamiento concomitante con agentes que tengan potencial de inhibición de CYP3A4.⁶⁵ 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.⁶⁶

Deberán considerarse tratamientos alternativos que no tengan potencial de inhibición de CYP3A4 (véase la Sección 4.5).

Vacunas

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

4.5 Interacciones medicamentosas y de otro género

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 AUC de Temsirolimus después de la administración endovenosa, pero redujo la C_{max} de sirolimus en un 65% y AUC por 56%, y la suma del AUC (AUC de Temsirolimus más AUC de sirolimus) en un 41% en comparación con el tratamiento con Temsirolimus solo.⁷⁵ 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 mg⁷⁶ (véase Sección 4.4). Para el linfoma de células del manto, se recomienda que se evite la coadministración de inductores de CYP3A4/5 debido a la mayor dosis de Temsirolimus⁷⁷ (véase sección 4.4).

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.⁷⁸ Las sustancias que son potentes inhibidores de la actividad de CYP3A4 aumentan las concentraciones sanguíneas del sirolimus.⁷⁹

Deberá evitarse el tratamiento concomitante de Temsirolimus Concentrado Inyectable con agentes que tengan fuerte potencial de inhibición de CYP3A4^{80,81} (véase Sección 4.4). 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 afectada cuando se coadministraron 25 mg de Temsirolimus.⁸² En 36 pacientes con LCM, incluidos 4 pacientes con problemas de metabolización, se investigó el efecto de la inhibición de CYP2D6 tras la administración de una dosis única de 175 mg y de 75 mg de Temsirolimus. El análisis farmacocinético poblacional basado en una muestra dispersa no indicó efectos de interacción importantes a nivel clínico para el área bajo la curva (ABC) y la C_{máx} en plasma de la desipramina.²⁰⁰ No se esperan efectos significativos a nivel clínico cuando se administra Temsirolimus en conjunto con agentes metabolizados por CYP2D6.

Pacientes con CCR: No se ha estudiado el efecto que tiene una dosis de 25 mg de Temsirolimus en sustratos de CYP3A4/5. Estudios in vitro realizados en microsomas hepáticos humanos y simulaciones mediante modelado farmacocinético basado en fisiología indican que la concentración en sangre tras la administración de una dosis de 25 mg de Temsirolimus puede aumentar el ABC y el C_{máx} del midazolam, un sustrato de CYP3A4/5, en 28% y 9% respectivamente.²⁰⁰ No se esperan efectos significativos a nivel clínico cuando se administra una dosis de 25 mg de Temsirolimus en conjunto con agentes metabolizados por CYP3A4/5.

Pacientes con LCM: No se ha estudiado el efecto que tiene una dosis de 175 mg o 75 mg de Temsirolimus en sustratos de CYP3A4/5. Sin embargo, los estudios in vitro realizados en microsomas hepáticos humanos y las simulaciones mediante modelado farmacocinético basado en fisiología indican que la concentración en la sangre alcanzada tras la administración de una dosis de 175 mg de Temsirolimus puede aumentar el ABC y la C_{máx} del midazolam en 2,8 y 1,4 veces, respectivamente.²⁰⁰ No se estudió el modelado farmacocinético a una dosis de 75 mg de Temsirolimus. Por lo tanto, en pacientes con LCM, se aconseja precaución durante la administración concomitante de Temsirolimus con medicamentos metabolizados predominantemente por CYP3A4/5 y que tienen un índice terapéutico estrecho.

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-glicoproteína (P-gp), con un valor de CI₅₀ de 2 μM. Se desconocen las implicancias clínicas relacionadas con la administración concomitante de sustratos de P-gp.⁸³

Otras interacciones farmacodinámicas

Un mayor riesgo de angioedema es posible en pacientes que toman inhibidores de mTOR (blanco de rapamicina en mamíferos) en combinación con ramipril y/o amlodipino. Se debe tener precaución cuando se administra temsirolimus en forma concomitante con un inhibidor de la ECA (es decir, ramipril) (véase sección 4.4) o un bloqueador del canal de calcio (es decir, amlodipino).²⁰¹

4.6 Fertilidad, embarazo y período de lactancia

Fertilidad

Estudios en ratas han demostrado una disminución de la fertilidad (véase la Sección 5.3).

Embarazo

No existen datos disponibles sobre el uso de temsirolimus en mujeres embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que consuman temsirolimus.



Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (véase la Sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los humanos.⁶⁸

En estudios sobre la toxicidad animal con ratas y conejos, se observó una mayor mortalidad embrionaria/fetal y un menor crecimiento fetal (véase la Sección 5.3). Se observaron efectos teratogénicos (onfalocele) en el conejo.

Las mujeres en edad reproductiva deben usar contracepción médicamente aceptable durante el tratamiento y hasta 3 meses después.

Como se desconoce el riesgo potencial en el ser humano Temsirolimus endovenoso no debe emplearse durante el embarazo.

El temsirolimus por vía intravenosa debe usarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al embrión/feto.⁶⁹

Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con temsirolimus, ella y su médico tratante deben analizar exhaustivamente el diagnóstico, las opciones alternativas y los riesgos potenciales del temsirolimus para el feto en desarrollo.

Además, los hombres deben recibir asesoramiento adecuado antes de comenzar el tratamiento con temsirolimus y necesitan entender el posible peligro de consumir un medicamento cuyos efectos sobre el feto o espermatozoides se desconocen. Los hombres que están en pareja con mujeres con potencial de reproducción deben usar contracepción médicamente aceptable durante todo el tratamiento y se recomienda que continúen de esa manera durante 12 semanas después de la última dosis de temsirolimus.

No existe información disponible para el parto.⁶⁷

Período de lactancia

No se han realizado estudios en lactancia del temsirolimus por vía intravenosa.

Se desconoce si el temsirolimus se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, y debido a que los efectos de la excreción de temsirolimus en la leche humana no se han estudiado, se debe asesorar a las mujeres respecto a la lactancia mientras reciben temsirolimus.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y de utilizar maquinaria

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

4.8 Reacciones adversas^{84,85,196}

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

- Muy frecuente: $\geq 10\%$
- Frecuente: $\geq 1\%$ y $< 10\%$



Infrecuentes: $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$

Raras: $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$

Muy raras: $< 0,01\%$

Desconocida: no se puede estimar a partir de los datos disponibles



Reacciones adversas combinadas del carcinoma de células renales y del linfoma de células del manto^{196,198}

Clase de órgano o sistema	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)	91 (28,3)	18 (5,6)
		Neumonía ^a (incluida neumonía intersticial)**	35 (10,9)	16 (5,0)
	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 shock séptico)	5 (1,6)	5 (1,6)
	Poco comunes	Foliculitis	4 (1,2)	0 (0,0)
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 de hipersensibilidad/hipersensibilidad al medicamento	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)
		Hipocalemia	44 (13,7)	13 (4,0)
	Comunes	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	Muy comunes	Disgeusia	55 (17,1)	0 (0,0)

Reacciones adversas combinadas del carcinoma de células renales y del linfoma de células del manto^{196,198}

Clase de órgano o sistema	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los grados n (%)	Grados 3 y 4 n (%)
nervioso	Comunes	Dolor de cabeza	55 (17,1)	2 (0,6)
		Mareos	30 (9,3)	1 (0,3)
		Parestesia	21 (6,5)	1 (0,3)
	Poco comunes	Ageusia	6 (1,9)	0 (0,0)
		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, trastorno lagrimal)	16 (5,0)	1 (0,3)
	Poco comunes	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)
		Tromboembolismo venoso (incluida la trombosis venosa profunda, trombosis venosa)	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)
	Comunes	Epistaxis**	69 (21,5)	1 (0,3)
		Derrame pleural ^{a,b}	19 (5,9)	9 (2,8)
	Poco comunes	Enfermedad pulmonar intersticial ^{a****}	16 (5,0)	6 (1,9)
Trastornos gastrointestinales	Muy comunes	Embolia pulmonar ^a	2 (0,6)	1 (0,3)
		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)
	Comunes	Dolor abdominal	56 (17,4)	10 (3,1)
		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)
Poco comunes	Gingivitis	6 (1,9)	0 (0,0)	
	Perforación intestinal ^a /duodenal	2 (0,6)	1 (0,3)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy comunes	Erupción (incluida la erupción, erupción prurítica, erupción maculo-papular, erupción generalizada, erupción macular, erupción papular)	138 (43,0)	16 (5,0)



Reacciones adversas combinadas del carcinoma de células renales y del linfoma de células del manto^{196,198}

Clase de órgano o sistema	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los grados n (%)	Grados 3 y 4 n (%)
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo	Comunes	Prurito (incluido prurito generalizado)	69 (21,5)	4 (1,2)
		Piel seca	32 (10,0)	1 (0,3)
		Trastornos ungueales	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)
	Muy comunes	Artralgia	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	Muy comunes	Insuficiencia renal ^a	5 (1,6)	0 (0,0)
		Fatiga	133 (41,4)	31 (9,7)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy comunes	Edema (incluidos edema generalizado, edema facial, edema periférico, edema escrotal, edema genital)	122 (38,0)	11 (3,4)
		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)
		Poco comunes	Cicatrización deficiente de las heridas	2 (0,6)
	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)	
Estudios complementarios				

^a Un caso fatal.

^b Ocurrió un evento fatal de derrame pleural en el grupo de dosis baja del brazo (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 ensayos clínicos de Temsirolimus para el carcinoma de células renales, pero no en los ensayos clínicos de Temsirolimus para el linfoma de células del manto, incluyen: anafilaxis, alteración de la cicatrización de heridas, insuficiencia renal con desenlace fatal, derrame pericárdico (incluyendo derrames pericárdicos hemodinámicamente significativos que requieren una intervención),¹⁰⁸ convulsiones,¹⁰⁹ y embolia pulmonar.¹¹⁰

Postcomercialización y otras experiencias clínicas: ^{111,112,196,197}		
Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	No conocida*	Reacciones de tipo edema angioneurótico
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida	Síndrome de Stevens-Johnson ¹¹¹
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	No conocida	Rabdomiólisis ¹¹²
Infecciones e infestaciones	Rara	Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i>

Se han informado reacciones de tipo edema angioneurótico en algunos pacientes que recibieron temsirolimus e inhibidores de ACE simultáneamente.⁶⁰

Se han informado casos de PJP (Pneumonía por *Pneumocystis jiroveci*), algunos con resultados mortales, (véase la Sección 4.4).

4.9 Sobredosis

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de Temsirolimus; sin embargo, se han administrado dosis endovenosas repetidas de Temsirolimus tan altas como 220 mg/m² a pacientes con cáncer en forma segura.¹¹³

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Clase farmacológica: El temsirolimus es un inhibidor selectivo de mTOR.^{5,6}

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico:

Mecanismo de Acción

El Temsirolimus es un inhibidor de mTOR.¹¹⁴ 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.¹¹⁵ *In vitro*, a concentraciones altas (10 a 20 µM) Temsirolimus puede unirse a e inhibir mTOR en ausencia de FKBP-12. Se ha observado inhibición del crecimiento celular como una respuesta bifásica a la dosis. Las concentraciones altas resultaron en la inhibición completa del crecimiento celular *in vitro*, mientras que la inhibición mediada por el complejo FKBP-



12/Temsirolimus solo resultó en aproximadamente una reducción del 50% en la proliferación celular.^{116,117} 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. El Temsirolimus ejerce su efecto ligándose en un complejo con FKBP-12 y mTOR. Cuando mTOR se une en este complejo, 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).¹¹⁸ 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.¹¹⁹

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.¹²⁰

Efectos sobre la repolarización cardiaca (Estudio detallado de QT / QTc)

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo y moxifloxacina, de 2 períodos, con un tercer período secuencial, 58 sujetos sanos recibieron una sola dosis IV de 25 mg de Temsirolimus. No se observaron efectos relacionados con la concentración en el intervalo QT / QTc¹²¹

Eficacia clínica

Carcinoma de Células Renales

Se evaluó la seguridad y eficacia de Temsirolimus para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) 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 CCR 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 1 sitio metastático)¹²². 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 3 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)¹²³.



El brazo de tratamiento combinado no exhibió una relación riesgo-beneficio clínico positivo en comparación con IFN- α . El tratamiento con la combinación Tlemsirolimus 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 Tlemsirolimus 25 mg. La combinación de Tlemsirolimus 15 mg e IFN- α no aumentó significativamente la supervivencia global SG en comparación con la monoterapia con IFN- α (mediana 8,4 vs. 7,3 meses, relación de riesgo = 0,96; p = 0,6965)¹²⁴.

La información sobre los brazos de monoterapia con Tlemsirolimus 25 mg y con IFN- α se describe en esta sección. La Tabla 2 presenta las características demográficas y patológicas de la población en estudio¹²⁵. Las características demográficas y patológicas basales eran similares entre los brazos de tratamiento.

Tabla 2: Demografía y otras características basales de los pacientes en el Estudio Clínico 1

Característica	Tlemsirolimus 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)
≥ 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, Temozolomida 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 Temozolomida 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 SG en el Estudio 1.¹²⁶ Temozolomida 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 ≥ 24 semanas). Las evaluaciones de supervivencia 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 empleando los Criterios de Evaluación de la 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 3.

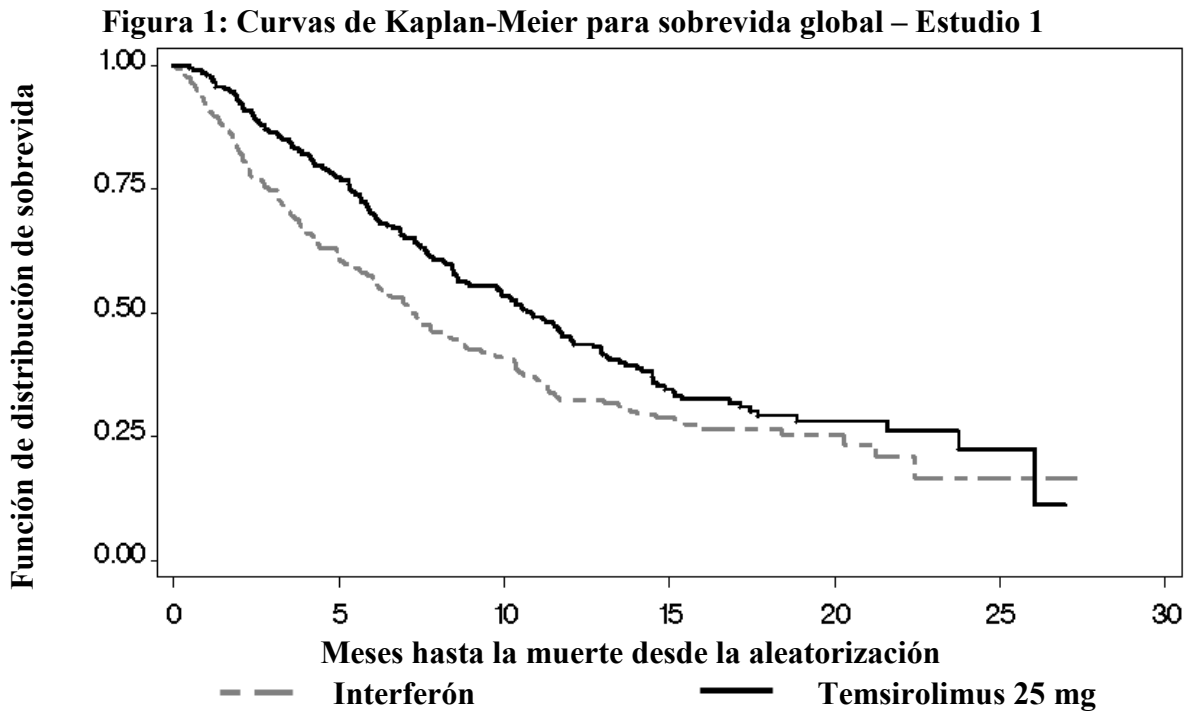


Tabla 3: Resumen de los resultados de eficacia en el Estudio Clínico 1

Parámetro	Temozolomida	IFN- α	Valor de p^a	Relación de
-----------	--------------	---------------	----------------	-------------



	Concentrado Inyectable n = 209	n = 207		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 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)
Tasa 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 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 SG sobrevida 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 SG sobrevida 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 .¹²⁷

Sobrevida ajustada por calidad

Se comparó la sobrevida ajustada por calidad entre los grupos de tratamiento con el enfoque de tiempo ajustado por calidad sin síntomas ni toxicidades (TWiST-Q).^{128,129} La supervivencia fue ponderado en cuanto a valor por el paciente basada en la presencia o ausencia de toxicidad o progresión completando la escala EuroQol 5D (EQ-5D) al inicio del estudio, en las semanas 12 y 32, cuando se informó una toxicidad de grado 3 o 4, en caso de recidiva o progresión, o al término del estudio. El Temsirolimus 25 mg se asoció con un aumento estadísticamente significativo en el tiempo de la sobrevida ajustada por calidad de un estimado de 1,3 meses (7,0 vs 5,7 meses, 23%) en comparación con IFN- α .¹³⁰



El Estudio 3 fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, en pacientes ambulatorios para evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética de los tres niveles de dosis de Temeirolimus cuando se administra a pacientes con carcinoma de células renales avanzado tratados previamente.¹³¹ La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta objetiva (ORR).

También se evaluó la tasa de beneficio clínico, la tasa de sobrevida sin progresión (SLP), y la SG. La SLP se definió como el tiempo desde la primera dosis de Temeirolimus hasta la progresión de la enfermedad o la muerte. Ciento once (111) pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1:1 para recibir 25 mg, 75 mg o 250 mg de Temeirolimus IV semanal.¹³² En el brazo de 25 mg, todos los pacientes tenían enfermedad metastásica, 4 (11%) no habían tenido previamente quimioterapia o inmunoterapia, 17 (47%) tuvieron un tratamiento previo, y 15 (42%) tenían dos o más tratamientos previos para el carcinoma de células renales. Veinte y siete (27,75%) se habían sometido a una nefrectomía.¹³³ Veinticuatro (24, 67%) tenían un estado funcional (PS) = 1 según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), y 12 (33%) tenían un PS = 0 según el ECOG.¹³⁴

Para los pacientes tratados semanalmente con 25 mg de Temeirolimus IV, la mediana de SG) fue de 13,8 meses (IC 95%: 9,0, 18,7 meses)¹³⁵, mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 6,3 meses (IC 95%: 3.6, 7.8 meses)¹³⁶. La ORR fue de 5,6% (IC 95%: 0,7, 18,7%),¹³⁷ y la tasa de beneficio clínico fue del 52,8% (IC 95%: 35.5, 69.6%).¹³⁸

Linfoma de células del manto

La seguridad y eficacia de Temeirolimus IV para el tratamiento del linfoma de células del manto en recaída y/o refractario se estudió en el siguiente ensayo clínico de Fase 3.

El Estudio 2 fue un estudio controlado, aleatorizado, abierto, multicéntrico y ambulatorio, comparativo de dos regímenes de dosis diferentes de Temeirolimus 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.¹³⁹ Los participantes se asignaron al azar, en una proporción 1:1:1, para recibir Temeirolimus intravenoso 175 mg (3 dosis semanales sucesivas) seguido por 75 mg a la semana (n = 54), Temeirolimus 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%]).¹⁴⁰ El objetivo principal del estudio era la sobrevida libre de progresión SLP, evaluada por radiólogos y oncólogos independientes.¹⁴¹ Los objetivos secundarios de eficacia incluyeron la sobrevida global SG y el índice de respuesta objetiva IRO.¹⁴²

La información sobre la dosis inicial de 175 mg de Temeirolimus y dosis semanales de 75 mg y los brazos del tratamiento elegido por el investigador se describe en esta sección. Las características



demográficas y de la enfermedad de la población del estudio se muestran en la Tabla 4.¹⁴³ La mediana de edad en el estudio fue de 67 años (rango 39 a 88 años). Los sujetos en el grupo de Temsirolimus tendían a ser mayores que los sujetos en el grupo con la terapia elegida por el investigador (edad media 68 años frente a 64,5 años).¹⁴⁴

Tabla 4: Demografía y otras características basales de los pacientes en el Estudio Clínico 2¹⁴⁵

Característica	Temsirolimus Concentrado Inyectable [175/75] mg n (%)	Terapia elegida por el investigador n (%)
Total de pacientes en c/brazo de tratamiento	54	54
Edad		
< 65 años	22 (40,7)	27 (50)
> 65 años	32 (59,3)	27 (50)
Sexo		
Femenino	8 (14,9)	8 (14,9)
Masculino	46 (85,2)	46 (85,2)
Raza		
Caucásica	49 (90,7)	47 (87,0)
Asiática	3 (5,6)	6 (11,1)
Negra o africano americano	1 (1,9)	0
Otra	1 (1,9)	1 (1,9)
Estadio de la enfermedad en la visita basal		
II	0	3 (5,6)
III	4 (7,4)	7 (13,0)
IV	50 (92,6)	44 (81,5)

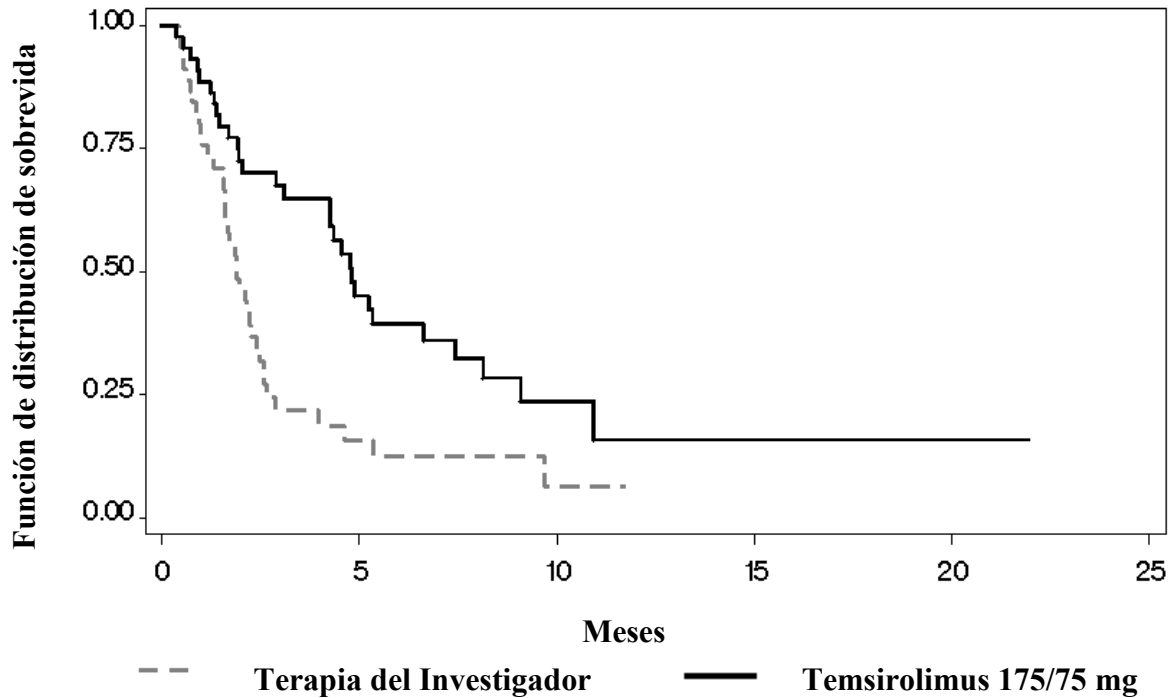
Otras razas incluyen hispanicos, norte africanos, griegos

Los sujetos en el grupo de Temsirolimus tendían a ser mayores (edad media de 68 y 68,5 años) que los sujetos en el grupo con el terapia elegida por el investigador (edad media de 64,5 años).

Temsirolimus 175/75 (temsirolimus 175 mg IV a la semana durante 3 semanas seguidos por 75 mg IV a la semana) resultó en una mejoría de la SLP del 127% en comparación con la terapia elegida por el investigador (relación de riesgo = 0,44; valor p = 0,0009).¹⁴⁶ El grupo con Temsirolimus 175/75 mg mostró un aumento de 153% de la SLP media (4,8 meses) sobre el grupo con la terapia elegida por el investigador (1,9 meses).¹⁴⁷

La Figura 2 es un gráfico de Kaplan-Meier de la SLP en el Estudio 2.¹⁴⁸

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión – Temsirolimus versus terapia elegida por el investigador



Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 5. Temsirolimus también se asoció con ventajas estadísticamente significativas con respecto a la terapia elegida 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.¹⁴⁹



Tabla 5: Resumen de los resultados de eficacia con Torisel en el Estudio Clínico 2^{150,151,152}

Parámetro	Temsirolimus concentrado para inyección 175/75 mg n = 54	Terapia elegida por el investigador n = 54	Valor de p	Relación de riesgo (97,5% IC) ^a
Mediana de sobrevida libre de progresión ^b Meses (97,5% IC)	4,8 (3,1, 8,1)	1,9 (1,6, 2,5)	0,0009 ^c	0,44 (0,25, 0,78)
Tasa de respuesta objetiva ^b % (95% IC)	22,2 (11,1, 33,3)	1,9 (0,0, 5,4)	0,0019 ^d	NA
Sobrevida global mediana ^b Meses (95% IC)	10,9 (8,1, 14,1)	5,8 (4,8, 12,4)	0,0714 ^c	0,62 (0,37, 1,05)

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

^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 la terapia elegida por el investigador, según la prueba de rango logarítmico.

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

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 la terapia elegida por el investigador (mediana 3,4 vs. 1,9 meses, relación de riesgo = 0,65, IC = 0,39; 1,10, valor p = 0,0618).¹⁵³

En el Estudio 2, 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.¹⁵⁴

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

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%).¹⁵⁵ Para los pacientes que recibieron 175 mg semanales durante 3 semanas, seguido de 75 mg a la semana, el C_{max} estimado en sangre completa al final de la perfusión fue 2457 ng /mL en la semana 1, y 2574 ng/mL en la semana 3.¹⁵⁶

Distribución

Temsirolimus exhibe una declinación poliexponencial en las concentraciones en sangre entera y en la distribución¹⁵⁷ y es atribuible por unión preferencial a FKBP-12 en las células sanguíneas.¹⁵⁸ 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 (10th, 90th percentilos) en las células sanguíneas de 1,4 mg (0,47 a 2,5 mg).¹⁵⁹ 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.¹⁶⁰

Metabolismo

Luego del tratamiento endovenoso en seres humanos, se observó como principal metabolito al sirolimus, un metabolito de igual potencia que el Temsirolimus.¹⁶¹ Durante los estudios metabólicos *in vitro* con Temsirolimus, se detectó sirolimus, seco-Temsirolimus y seco-sirolimus; otras vías metabólicas fueron hidroxilación, reducción y desmetilación.¹⁶² 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.¹⁶³

Eliminación

Luego de una dosis única endovenosa de 25 mg de Temsirolimus en pacientes con cáncer, el clearance sistémico medio (CV) de Temsirolimus fue de 16,2 (22%) l/h.¹⁶⁴ La vida media promedio de eliminación de Temsirolimus y del sirolimus fue de 17,3 horas y de 54,6 horas, respectivamente.¹⁶⁵ 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.¹⁶⁶ Los valores pronosticados por el modelo para la depuración del plasma indican que la concentración valle del metabolito sirolimus fue de 10,7 ng / mL, lo que fue comparable entre los pacientes con y sin el linfoma de células del manto.^{167,168}

Farmacocinética poblacional

Ancianos

En los análisis de los datos basados en farmacocinética poblacional, la edad no tuvo efectos significativos sobre la distribución, metabolismo y excreción de Temsirolimus o el metabolito sirolimus (ver Sección 4.4).¹⁶⁹

Genero

En los análisis de los datos basados en farmacocinética poblacional, el sexo no tuvo efectos significativos sobre la distribución, metabolismo y excreción de Temsirolimus o el metabolito sirolimus.¹⁷⁰

Peso corporal

En el análisis de los datos basados en la farmacocinética de la población, el cambio en la concentración valle del metabolito principal de Temsirolimus, sirolimus, para los pacientes con aumento del peso corporal (para pesos corporales entre 38,6 y 158,9 kg) se limitó a un rango de dos veces (de 8,28 a 16.7 ng / mL) en la sangre entera.^{171,172}

Pacientes con insuficiencia 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 (véase sección 4.2)

Pacientes con insuficiencia hepática o deterioro hepático

Temsirolimus es depurado en su mayor parte por el hígado.¹⁷³ Temsirolimus deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. El Temsirolimus está contraindicado en pacientes con bilirrubina > 1,5 x ULN.²⁶

Efectos de las comidas

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

5.3 Datos preclínicos 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 a dosificaciones $\geq 0,45$ mg/kg/día (1,1 veces la dosis recomendada en seres humanos¹⁷⁴ ajustada por mg/kg/día y 0,18 veces la dosis recomendada ajustada por mg/m²).¹⁷⁵

En estudios de toxicidad sobre el desarrollo con administración oral en conejos, se observó un incremento en la mortalidad embrional/fetal y disminución del crecimiento fetal a dosis $\geq 0,6$ mg/kg/día (1,4 veces la dosis humana recomendada¹⁷⁶ en una base de mg/kg/día y 0,47 veces la dosis recomendada sobre una base en 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).¹⁷⁷

Carcinogenicidad

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*,¹⁷⁸ mutación de avance en células de linfoma de ratones¹⁷⁹ aberraciones cromosómicas en células ováricas de hámster chino)¹⁸⁰ e *in vivo* (micronúcleos en ratones).¹⁸¹

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).¹⁸²



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.¹⁸³

En ratas hembra, se observó una mayor incidencia de pérdidas pre y post-implantes 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).¹⁸⁴ 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).¹⁸⁵

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de Excipientes

Concentrado de temsirolimus para inyección, 25 mg/mL

Ingredientes inactivos: Etanol anhidro, *dl*-alfa-tocoferol, propilenglicol y ácido cítrico anhidro, nitrógeno, c.s.

Diluyente para concentrado de temsirolimus para inyección

Ingredientes inactivos: polisorbato 80, polietilenglicol 400 (macrogol 400), Etanol anhidro, csp 1,8 mL.⁸

6.2 Incompatibilidades

Temsirolimus Concentrado Inyectable no debe agregarse directamente a soluciones acuosas para perfusión.¹⁸⁶ La adición directa de **Temsirolimus Concentrado Inyectable a soluciones acuosas provocará** una precipitación de la droga. Siempre combine **Temsirolimus Concentrado Inyectable con el diluyente para Temsirolimus Concentrado Inyectable antes de agregarlos a las soluciones para perfusión**. Se recomienda administrar Temsirolimus en solución parenteral de cloruro de sodio al 0,9% después de ser combinado con el diluyente.¹⁸⁷ No se ha evaluado la estabilidad de Temsirolimus en otras soluciones para perfusión. 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,¹⁸⁸ y en consecuencia deberán evitarse las combinaciones de Temsirolimus con agentes capaces de modificar el pH de la solución.

6.3 Vida útil

Temsirolimus Concentrado Inyectable debe conservarse refrigerado a 2-8°C y protegido de la luz.¹⁹² Temsirolimus Concentrado Inyectable es estable durante 36 meses bajo estas condiciones de conservación.¹⁹³

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento



El diluyente para Temsirolimus Concentrado Inyectable puede conservarse a temperatura ambiente controlada (20° a 25 °C) hasta que sea envasado con el producto, en cuyo momento se debe conservar 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 cuando se lo almacene refrigerado.

La mezcla de concentrado farmacéutico-diluyente es estable durante 24 horas a temperatura ambiente controlada y protegido de la luz.

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.**¹⁹⁴

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El concentrado de temsirolimus para inyección se proporciona en viales de vidrio de plomo (flint) tipo I, junto con tapones de goma de butilo grises y sellos enroscados de aluminio tipo flip-off. El diluyente para el concentrado está empacado en viales de vidrio transparente tipo I con tapones de goma de butilo gris y sellos de aluminio de cierre abre fácil. Se usará un sello codificado por color con el concentrado de temsirolimus para inyección y con el diluyente.⁹

6.6 Precauciones especiales para el desecho y otras manipulaciones

Durante el manejo y la preparación de las mezclas, **Temsirolimus Concentrado Inyectable deberá protegerse de la luz solar y artificial excesivas.**¹⁸⁹ **Temsirolimus Concentrado Inyectable debe inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración después de la reconstitución y antes de la administración. Las bolsas/envases que entren en contacto con Temsirolimus Concentrado Inyectable deben ser de vidrio, poliolefina o polietileno.**¹⁹⁰

Una vez que se haya combinado el concentrado con el diluyente suministrado, inyectar la mezcla rápidamente dentro de la solución parenteral de cloruro de sodio al 0,9%. La administración de la solución final diluida para perfusión debe completarse dentro de las 6 horas desde el momento en que el concentrado se diluye con el diluyente suministrado.¹⁹¹

Para mayor información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.
Depto. Médico.
Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.
Fono: 2-22412035



Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS v25.0



7. REFERENCIAS

1. 2.3.S.1, Sección 1.1
2. 2.3.S.1
3. 2.3.S.1
4. 2.3.S.1, Sección 1.3
5. Bjornsti MA, Houghton PJ. The TOR Pathway: A Target for Cancer Therapy, *Nature Reviews/Cancer*. Mayo 2004(5):335-348.
6. 2.6.2, Sección 1.0
7. 2.3.P.1, Sección 1.0
8. 2.3.P.1, Sección 1.0
9. 2.3.P.7
10. 2.7.3, Sección 1.0
11. MCL 2.7.3, Sección 1.0
12. 2.3.P.8, Sección 1.4
13. CFR 201.57(c)(3)(j)(iv)
14. RPT-65915, Sección 8
15. 2.7.4, Sección 2.5.1
16. 2.7.4, Sección 2.5.1
17. RPT-65915, Sección 8
18. RPT-65915, Sección 8
19. Justification Document: Wyeth Products Containing Polysorbate 80. Diethylhexyl Phthalate and Products containing Polysorbate 80.
20. 2.7.3, Sección 4.0
21. 2.7.3, Sección 4.0
22. 2.7.3, Sección 4.0



23. MCL 2.7.3, Sección 4.04
24. MCL 2.7.3, Sección 4.0
25. 2.7.2, Sección 3.7.2; CSR-63037, 8.1.1
26. CSR-77133: Final report: A phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of temsirolimus (CCI-779) in patients with advanced malignancies and normal and impaired liver function: An NCI Organ Dysfunction Working Group study, versión 1.0, 15 de junio de 2009.
27. 2.7.3, Sección 4.0
28. MCL 2.7.3, sección 4.0
29. Justification Document: Temsirolimus: Fatal anaphylactic reaction coincident with temsirolimus administration.
30. 2.7.4, Sección 2.5.1
31. MCL 2.7.4, Sección 3.5.1
32. Justification For A Safety Labeling Decision For Temsirolimus: Hypersensitivity/Infusion Reactions
33. 2.7.2, Sección 2.2.2.1.3
34. 2.7.4, Sección 2.5.1
35. 2.7.4, Sección 2.5.1
36. CSR-64508, 10.2.2.1
37. CSR-69469, Sección 10.3.1.6.6
38. 2.7.4, Sección 2.5.5
39. MCL 2.5, Sección 5.4.4;
40. 2.7.4, Sección 2.5.7
41. CSR-69469, ST 15.45 (Narrativas) y ST 15.47 (Narrativas)
42. RPT-78780. Versión 1.0. Analysis of retrospective radiological review of chest computed tomography scans from a phase 3 randomized, open-label study of interferon alfa alone, temsirolimus alone, and the combination of interferon alfa and temsirolimus in first-line poor-prognosis subjects with advanced renal cell carcinoma (Study 3066K1-304-WW). 28 de octubre de 2009



43. CSR-77873. Final report: A phase 2, nonrandomized, open-label study of temsirolimus (CCI-779) in subjects with advanced renal cell carcinoma.
44. 2.7.4, Sección 2.5.5
45. CSR-64508, ST 10-3 (Narrativas)
46. CSR-64508, Sección 15, ST 10-30 (Narrativas)
47. Duran I, Siu LL, Oza AM et al. Characterisation of the lung toxicity of the cell cycle inhibitor temsirolimus. *Eur J Cancer*. 2006;42:1875-1880.
48. 2.7.4, Sección 3.2
49. 2.7.4, Sección 2.5.6
50. MCL 2.7.4, Sección 3.5.6
51. Justification Document: Temsirolimus: Bowel perforation coincident with temsirolimus administration.
52. CSR-69469, sección 10.3.1.1
53. CSR-64508, ST 10-1
54. Justification Document: Temsirolimus: Intracerebral hemorrhage coincident with temsirolimus administration.
55. Justification Document: Temsirolimus: Renal failure coincident with temsirolimus administration.
56. Justification Document: Temsirolimus: Justification for a safety labeling decision for concomitant use of Temsirolimus with sunitinib in advanced renal cell carcinoma.
57. 2.7.4, Sección 2.1.2; CSR-69470, sección 1.3
58. MCL 2.7.4, Sección 3.5.2
59. Justification Document: Temsirolimus: Delayed angioneurotic edema-type reactions coincident with temsirolimus administration.
60. Justification Document: Temsirolimus: Angioneurotic edema coincident with the concomitant administration of temsirolimus with ACE inhibitors.
61. MCL 2.7.4, Section 6.1.1
62. Justification Document: Temsirolimus: Cataract coincident with the administration of temsirolimus with interferon alfa.



63. 2.7.2, Sección 3.6.3.1
65. 2.7.2, Sección 3.6.3.1
66. MCL 2.7.2, Sección 3.6.1
67. 4.2.3.5.2
68. 4.2.3.5.2
69. CFR 201.57(c)(9)(j)(iv)
70. CSR-76631, Versión 1.1, Final Report: A Phase 1/2 Safety and Exploratory Pharmacodynamic Study of Intravenous Temsirolimus (CCI-779) in Pediatric Subjects with Relapsed/Refractory Solid Tumors, 10 de agosto de 2010.
71. 2.7.4, Sección 5.1.1
72. MCL 2.7.4, Sección 6.1.1
73. 2.7.3, Sección 3.3.2.1
74. 2.7.3, Sección 4.0
75. CSR-63370, 8.1.1; 2.7.2, Sección 3.6.3.1
76. 2.7.2, Sección 3.6.3.1
78. CSR-64200, 8.1; 2.7.2, Sección 2.3.3
79. 2.7.2, Sección 3.6.2.2
80. 2.7.2, Sección 3.6.2.2
81. MCL 2.7.2, Sección 3.6.1
82. CSR-63371, 8.1; 2.7.2, Sección 2.3.4.3
83. Temsirolimus: inhibition of P-glycoprotein activity in CACO-2 cell monolayers (protocolo 07_3069), RPT-71521, fechado 19 de noviembre de 2007.
84. 2.7.4, Apéndice 9.2, Tabla 9-2
85. 2.7.4, Apéndice 9.2.2
86. NDA 22-088, Secuencia número 0008, 2.7.4, tabla 8.5
87. NDA 22-088, Secuencia número 0008, 2.7.4, tabla 8.5
88. Justification Document: Temsirolimus: Fatal pulmonary embolism.



89. Justification Document: Temsirolimus: Pericardial effusion coincident with temsirolimus administration.
90. NDA 22-088, Secuencia número 0008, 2.7.4, tabla 8.5
91. NDA 22-088, Secuencia número 0008, 2.7.4, tabla 8.5
92. Justification Document: Temsirolimus: Bowel perforation coincident with temsirolimus administration.
93. NDA 22-088, Secuencia número 0008, 2.7.4, tabla 8.5
94. Corrección editorial
95. Justification Document: Temsirolimus: Pleural effusion coincident with temsirolimus administration.
96. Justification Document: Temsirolimus: Exfoliative dermatitis coincident with temsirolimus administration.
97. Justification Document: Temsirolimus: Convulsion coincident with temsirolimus administration.
98. Justification Document: Temsirolimus: Renal failure coincident with temsirolimus administration.
99. Protocolo 3066K1-304 AD_AE4T_ADR – 19NOV07 12:54 y protocolo 3066K1-304 AD_AE4T_ADR_34 – 19NOV07 12:54
108. Justification Document: Temsirolimus: Pericardial effusion coincident with temsirolimus administration.
109. Justification Document: Temsirolimus: Convulsion coincident with temsirolimus administration.
110. CSR-69469, Tabla de apoyo 15.33
111. Justification for a Safety Labeling Decision for Temsirolimus: Stevens-Johnson syndrome coincident with temsirolimus administration, 09 de octubre de 2009.
112. Justification for a Safety Labeling Decision for Temsirolimus: Rhabdomyolysis coincident with temsirolimus administration.
113. 2.7.4, Sección 1.1.3, CSR-46327, Sección 9
114. Bjornsti MA, Houghton PJ. The TOR Pathway: A Target for Cancer Therapy, *Nature Reviews/Cancer*. Mayo 2004;(5):335-348.



115. Leone M, Crowell KJ, Chen J, Jung D, Chiang GG, Sareth S, Abraham RT, Pellecchia M. The FRB domain of mTOR: NMR solution structure and inhibitor design. *Biochem.* 29 de agosto de 2006: 45(34)10294-302.
116. MCL 2.5, Sección 4.6
117. MCL 2.7.3, Sección 4.0
118. Abraham RT. mTOR as a Positive Regulator of Tumor Cell Responses to Hypoxia. *Current Topics in Microbiol Immunol.* 2004;279:299-319.
119. 2.6.2, Sección 2.2.1
120. 2.7.2, Sección 4.2.2
121. CSR-67053, Sección 7.2 y Sección 10.2.
122. 5.3.5.1, CSR-64508, Sección 6.1; 2.7.3, Sección 1.1.1 y Sección 1.2.1
123. 5.3.5.1, CSR-64508, Sección 8.1; 2.7.3, Sección 3.1.1
124. 2.7.4, Sección 8.0 ST 8.1.1
125. 5.3.5.1, CSR-64508, Sección 8.2; 2.7.3, Sección 3.1.1
126. 2.7.3, Sección 3.2.1.1, CSR-64508, Sección 9.4.1
127. 2.7.3, Sección 3.3.2.1 y tabla 3.3.2-1
128. Cole BF, et al. A multi-state Markov chain model for longitudinal, categorical quality of life data subject to non-ignorable missingness. *Stat Med.* 2005;24(15):2317-2334.
129. Gelber RD y Goldhirsh A: A new endpoint for the assessment of adjuvant therapy on postmenopausal women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1986;4:1772-1779.
130. CSR-64508, Sección 11.1.2
131. 2.7.3, Sección 1.1.2
132. 2.7.3, Sección 1.1.2
133. 2.7.3, tabla 3.1.2-4
134. 2.7.3, Sección 3.1.2
135. 2.7.3, Sección 3.2.2.1
136. 2.7.3, Sección 3.2.2.2



137. 2.7.3, Sección 3.2.2.3
138. 2.7.3, Sección 3.2.2.4
139. CSR-69469, Section 6.3.1
140. CSR-69469, Section 8.1, Table 8-3
141. CSR-69469, Section 9.4.
142. MCL 2.7.3 Section 1.0
143. CSR-69469, Section 8.2, Table 8-6
144. CSR-69469, Section 8.2, Table 8-6
145. CSR-69469, Section 8.2, Table 8-6
146. CSR-69469, Section 9.4.1
147. CSR-69469, Section 9.4.1, Table 9-3
148. CSR-69469 Section 9.4.1, Figure 9-1
149. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol.* 1999;17(4):1244-1253.
150. CSR-69469, Section 9.4.1 Table 9-3
151. CSR-69469, Section 9.4.3 Table 9-6
152. CSR-69469, Section 9.4.2 Table 9-4
153. CSR-69469 Section 9.4.1 Table 9-3
154. CSR-69469, Section 9.5
155. 2.7.2, Sección 3.1
156. CSR-70829, sección 5.8
157. CSR-64107, 6.6
158. Bierer BE, Mattila PS, Standaert RF, et al. Two distinct signal transmission pathways in T lymphocytes are inhibited by complexes formed between an immunophilins and either FK506 or rapamycin. *Proceed Nat Acad Science USA.* 1990 Dic;87(23):9231-9235.
159. 2.7.2, Sección 2.3.2.3



- 160. 2.7.2, Sección 3.3.1
- 161. 2.7.2, Sección 2.2.2.1.3
- 162. 2.6.4, Sección 5.2
- 163. 2.7.2, Sección 3.1, CSR-64106, 9.2.1
- 164. 2.7.2, Sección 3.5.2, CSR-64106, 9.2.1
- 165. 2.7.2, Sección 3.5.3, CSR-64106, 9.2.1
- 166. 2.7.2, Sección 5.0, CSR-63037, 10.0
- 167. MCL 2.7.2, Sección 2.2.1.3
- 168. CSR-70829, Sección 5.8
- 169. 2.7.2, Sección 3.8.1; también CSR-64107, 6.7
- 170. 2.7.2, Sección 3.8.1; también CSR-64107, 6.7
- 171. CSR-70829, Sección 5.8
- 172. MCL 2.7.2, Sección 3.7
- 173. 2.6.4, Sección 5.0
- 174. 2.6.6, Sección 6.5
- 175. 2.6.6, Sección 6.5
- 176. 2.6.6, Sección 6.7
- 177. 2.6.6, Sección 6.7
- 178. 2.6.6, Sección 4.1.1
- 179. 2.6.6, Sección 4.1.2
- 180. 2.6.6, Sección 4.1.3
- 181. 2.6.6, sección 4.2.1
- 182. 2.6.6, Sección 6.0
- 183. 2.6.6, Sección 6.0
- 184. 2.6.6, Sección 6.0



185. 4.2.3.5.1, RPT 45217 Apéndice 14.0; 2.6.6, Sección 6.0
186. RPT-65915, Sección 4.1.1
187. RPT-65915, Sección 8
188. RPT-65915, Sección 5.2.9
189. 2.3.P.8, Sección 1.4
190. 3.2.P.2
191. 3.2.P.2
192. 3.2.P.8.1
193. 3.2.P.8.1
194. 3.2.P.2
195. Módulo 2.5 Clinical Overview to support revisions to the temsirolimus product label (update to section 4.2 Posology and method of administration). Pfizer Inc. Agosto de 2012.
196. Módulo 2.5 Clinical Overview (Update) to support the safety revisions to the temsirolimus product label (addition of pooled ADR table and updated ADR tables for RCC and MCL) – Mayo de 2013.
197. Módulo 2.5 Clinical Overview to support revisions to the temsirolimus product label (addition of ADR Pneumocystis jiroveci pneumonia) – Marzo de 2013.
198. Module 2.5 Clinical Overview to support revisions to the CDS to update the frequency of Interstitial Lung Disease –Febrero 2014.
199. Module 2.5 Clinical Overview to support revisions to the CDS to update Section 4.4 – December 2014.
200. Clinical Overview to support revisions to the temsirolimus product label: temsirolimus interaction with other medicinal products metabolised by CYP2D6 or CYP3A4/5 - November 2015.
201. Clinical Overview to support revisions to the temsirolimus product label: temsirolimus interaction with amlodipine/ramipril. May 2016.