

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Torisel 30 mg concentrado y diluyente para solución para perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de Torisel concentrado contiene 30 mg de temsirolimus.

Tras la primera dilución de Torisel 30 mg concentrado con 1,8 ml de diluyente extraído, la concentración de temsirolimus es de 10 mg/ml (ver sección 4.2).

### Excipientes con efecto conocido:

1 vial de Torisel 30 mg concentrado contiene 474 mg de etanol (anhidro).  
1,8 ml del diluyente que se suministra contienen 358 mg de etanol (anhidro).

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

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

El concentrado es una solución límpida, incolora o amarilla pálida, prácticamente libre de partículas visibles.

El diluyente es una solución límpida o ligeramente turbida, amarilla pálida o amarilla, prácticamente libre de partículas visibles.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

#### Carcinoma de células renales

Torisel está indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos que presentan carcinoma de células renales (CCR) avanzado que presenten como mínimo tres de seis factores de riesgo pronósticos (ver sección 5.1).

#### Linfoma de células del manto

Torisel está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída y/o resistente al tratamiento (ver sección 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

Torisel deberá administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

**El vial de Torisel concentrado debe diluirse primero con 1,8 ml de diluyente extraído del vial suministrado para lograr una concentración de temsirolimus de 10 mg/ml. Se extrae la cantidad requerida de la mezcla de temsirolimus-diluyente (10 mg/ml) y se inyecta rápidamente en solución inyectable de cloruro sódico con 9 mg/ml (0,9%).**

**Para las instrucciones sobre la preparación y para ayudar a garantizar la dosificación correcta, véase la sección 6.6.**

### Posología

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

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

#### *Carcinoma de células renales*

La dosis recomendada de Torisel para el carcinoma de células renales avanzado administrada intravenosamente es de 25 mg perfundidos a lo largo de un período de 30 a 60 minutos una vez a la semana (para las instrucciones sobre su dilución, administración y eliminación, ver sección 6.6).

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 se controlara con retrasos de dosis, se podría reducir el temsirolimus en disminuciones de 5 mg/semana.

#### *Linfoma de células del manto*

La pauta recomendada de Torisel en el linfoma de células del manto es de 175 mg, a perfundir a lo largo de un período de 30 a 60 minutos una vez a la semana durante 3 semanas, seguidos por dosis semanales de 75 mg, a perfundir a lo largo de un periodo de 30 a 60 minutos. La dosis inicial de 175 mg se asoció a una incidencia 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 de acuerdo a las directrices que se señalan en las siguientes tablas. Si la reacción sospechosa no se controlara con retrasos de dosis y/o el tratamiento médico adecuado, deberá reducirse la dosis de temsirolimus de acuerdo a la siguiente tabla de reducción de dosis.

#### **Niveles para la reducción de la dosis**

<b>Nivel de reducción de dosis</b>	<b>Dosis inicial</b>	<b>Dosis de continuación<sup>a</sup></b>
	<b>175 mg</b>	<b>75 mg</b>
-1	75 mg	50 mg
-2	50 mg	25 mg

<sup>a</sup> En el ensayo clínico en LCM, se permitía un máximo de dos niveles de reducción de dosis por paciente.

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

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

<sup>a</sup> Tras la recuperación a RAN  $\geq 1,0 \times 10^9/l$  (1.000 células/mm<sup>3</sup>) y plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$  (50.000 células/mm<sup>3</sup>), se modificarán las dosis al siguiente nivel más bajo de dosis de acuerdo 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.

#### *Población de edad avanzada*

No se precisa un ajuste específico de la dosis.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

No se recomienda el ajuste de la dosis de temsirolimus en pacientes que presentan insuficiencia renal. El temsirolimus deberá utilizarse con precaución en pacientes que presentan insuficiencia renal severa (ver sección 4.4).

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Temsirolimus deberá utilizarse con precaución en pacientes que presentan insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

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

#### *Población pediátrica*

No existe una recomendación de uso específica para temsirolimus en la población pediátrica para las indicaciones: tratamiento del carcinoma de células renales y linfoma de células del manto.

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

#### Forma de administración

Torisel debe administrarse mediante perfusión intravenosa. Para consultar las instrucciones de dilución y preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

#### *Carcinoma de células renales*

La dosis recomendada de Torisel para el carcinoma de células renales avanzado administrado por vía intravenosa es de 25 mg perfundidos durante un periodo de 30 a 60 minutos una vez a la semana (ver sección 6.6 para consultar instrucciones sobre dilución, administración y eliminación).

#### *Linfoma de células del manto*

La dosis recomendada de Torisel para el linfoma de células del manto es de 175 mg perfundidos durante un periodo de 30 a 60 minutos una vez a la semana durante 3 semanas consecutivas seguidas de dosis semanales de 75 mg, perfundidos durante un periodo de 30 a 60 minutos (ver sección 6.6 para consultar instrucciones sobre dilución, administración y eliminación).

### **4.3 Contraindicaciones**

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

No se recomienda el uso del temsirolimus en pacientes con linfoma de células del manto e insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 4.4).

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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

##### Población pediátrica

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

##### Población de edad avanzada

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

##### Insuficiencia renal

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

##### Fallo renal

Se ha observado fallo renal (incluidos casos de desenlace fatal) en pacientes tratados con Torisel por carcinoma de células renales avanzado y/o con insuficiencia renal previa (ver sección 4.8).

##### Insuficiencia hepática

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

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

##### Hemorragia intracerebral

Los pacientes que presentan tumores en el sistema nervioso central (SNC) (tumores primarios de SNC o metástasis) y/o reciben tratamiento anticoagulante podrían presentar un aumento en el riesgo de

desarrollar una hemorragia intracerebral (incluidos casos de desenlace fatal) durante el tratamiento con temsirolimus.

#### Trombocitopenia y neutropenia

En el ensayo clínico en LCM se han observado trombocitopenia y/o neutropenia de grados 3 y 4 (ver sección 4.8). Los pacientes con temsirolimus que desarrollen una trombocitopenia podrían presentar un aumento del riesgo de eventos hemorrágicos, incluida epistaxis (ver sección 4.8). Los pacientes tratados con temsirolimus que presenten neutropenia en el momento basal podrían estar en riesgo de desarrollar una neutropenia febril.

#### Infecciones

Los pacientes pueden estar inmunodeprimidos, por lo que deberán ser observados cuidadosamente en cuanto a la presencia de infecciones, incluidas infecciones oportunistas. Entre los pacientes que recibieron dosis de 175 mg/semana de temsirolimus para el tratamiento del LCM, hubo un incremento significativo de infecciones (incluidas de grado 3 y 4) en comparación con pacientes tratados con dosis más bajas y en comparación con quimioterapia convencional.

#### Cataratas

Se ha observado la presencia de cataratas en algunos pacientes que recibieron la combinación de temsirolimus e interferón- $\alpha$ .

#### Reacciones de hipersensibilidad/a la perfusión

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

Si un paciente desarrollara una reacción de hipersensibilidad durante la perfusión de Torisel a pesar de la premedicación, deberá suspenderse la perfusión y el paciente deberá observarse durante como mínimo de 30 a 60 minutos (dependiendo de la intensidad de la reacción). A criterio del médico, podrá reanudarse el tratamiento tras la administración de un antagonista de los receptores H<sub>1</sub> (difenhidramina o un antihistamínico similar), y un antagonista de los receptores H<sub>2</sub> (famotidina 20 mg intravenosa o ranitidina 50 mg intravenosa) aproximadamente 30 minutos antes de la reanudación de la perfusión de Torisel. Puede considerarse la administración de corticosteroides; sin embargo, no se ha establecido la eficacia del tratamiento con corticosteroides en este entorno. Posteriormente, podrá reanudarse la perfusión a un ritmo más lento (a lo largo de 60 minutos) y debe completarse en el plazo de seis horas desde el momento en que se añadió por primera vez Torisel a solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).

Dada la recomendación de la administración de un antihistamínico H<sub>1</sub> a los pacientes antes del comienzo de la perfusión intravenosa de temsirolimus, Torisel deberá utilizarse con precaución en los pacientes con hipersensibilidad conocida al antihistamínico o en aquéllos que no puedan recibir el antihistamínico por otras razones médicas.

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

### Hiperglucemia/intolerancia a la glucosa/diabetes mellitus

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

### Enfermedad pulmonar intersticial

Ha habido algunos casos de neumonitis intersticial inespecífica, incluidas notificaciones de desenlace fatal, en pacientes tratados con Torisel intravenoso semanal. Algunos de estos pacientes eran asintomáticos o presentaban síntomas mínimos, detectándose la neumonitis en la tomografía computerizada o en la radiografía de tórax. Otros presentaban síntomas como disnea, tos y fiebre. Algunos pacientes precisaron la suspensión de Torisel o el tratamiento con corticosteroides y/o antibióticos, mientras que algunos otros continuaron con el tratamiento sin intervención terapéutica adicional. Se recomienda realizar a los pacientes una evaluación radiológica basal mediante tomografía computerizada pulmonar o radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento con Torisel. Podría considerarse efectuar evaluaciones de seguimiento periódicas. Se recomienda realizar un cuidadoso seguimiento de los pacientes en cuanto a la presentación de síntomas clínicos respiratorios y se debe advertir a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier síntoma respiratorio nuevo o que se haya agravado. Si aparecen síntomas respiratorios clínicamente relevantes, se considerará interrumpir la administración de Torisel hasta que el paciente se haya recuperado de los síntomas y los hallazgos radiológicos relacionados con la neumonitis hayan mejorado. Podría considerarse el tratamiento empírico con corticosteroides y/o antibióticos.

### Hiperlipemia

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

### Complicaciones en la curación de las heridas

El uso de Torisel se ha asociado a una cicatrización anormal de las heridas; por tanto, deberá tenerse precaución con el uso de Torisel durante el periodo periquirúrgico.

### Uso concomitante de temsirolimus con sunitinib

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

### Uso concomitante de inhibidores de la enzima convertora de angiotensina (IECA)

Se han observado reacciones del tipo de edema angioneurótico (incluyendo reacciones retrasadas producidas dos meses tras el inicio de la terapia) en algunos pacientes tratados concomitantemente con temsirolimus e inhibidores de la ECA (ver sección 4.5).

### Agentes que inducen el metabolismo de CYP3A

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

### Agentes que inhiben el metabolismo de CYP3A

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

### Vacunas

Los inmunosupresores pueden afectar la respuesta a las vacunas. Durante el tratamiento con Torisel, las vacunas pueden ser menos eficaces. Durante el tratamiento con Torisel deberá evitarse el uso de vacunas vivas. Ejemplos de vacunas vivas son: sarampión, parotiditis, rubeola, polio oral, BCG (vacuna antituberculosa), fiebre amarilla, varicela y antitifoidea TY21a.

### 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.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia. La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos. La cantidad de alcohol en este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria (ver sección 4.7).

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.



### Uso concomitante de temsirolimus con sunitinib

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

### Uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Se han observado reacciones del tipo de edema angioneurótico (incluyendo reacciones retrasadas producidas dos meses tras el inicio de la terapia) en algunos pacientes tratados concomitantemente con temsirolimus e inhibidores de la ECA (ver la sección 4.4).

### Agentes inductores del metabolismo de CYP3A

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

### Agentes inhibidores del metabolismo de CYP3A

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

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

### Interacción con medicamentos metabolizados por CYP2D6 o CYP3A4

En 23 sujetos sanos, la concentración de desipramina, un sustrato de CYP2D6, no se modificó en su coadministración con 25 mg de temsirolimus. No se esperan efectos clínicamente importantes en la coadministración de temsirolimus con agentes metabolizados por CYP2D6 en pacientes con carcinoma de células renales. En cuanto a los pacientes con linfoma de células del manto, no se ha estudiado el efecto de una dosis de 175 ó 75 mg de temsirolimus sobre los sustratos de CYP2D6 o 3A4. Sin embargo, basándose en estudios *in vitro* en microsomas de hígado humano, las concentraciones plasmáticas alcanzadas tras una dosis de 175 mg de temsirolimus podrían posiblemente provocar la inhibición de CYP3A4/5 y CYP2D6 (ver sección 5.2). Por tanto, se aconseja precaución durante la administración concomitante de temsirolimus a una dosis de 175 mg con medicamentos que se metabolizan por el CYP3A4/5 o CYP2D6 y con índice terapéutico estrecho.

### Interacciones con medicamentos que son sustratos de la glicoproteína P

En un estudio *in vitro*, temsirolimus inhibió el transporte de sustratos de la glicoproteína P (gp-P) con un valor de  $CI_{50}$  de 2  $\mu$ M. *In vivo* no se ha investigado el efecto de la inhibición de la gp-P, sin embargo en pacientes con LCM que reciben una dosis intravenosa de 175 mg de temsirolimus, las concentraciones medias de  $C_{m\acute{a}x}$  de temsirolimus son 2,6  $\mu$ M. Por tanto, cuando temsirolimus se coadministra con medicamentos que son sustratos de la gp-P (p. ej. digoxina, vincristina, colchicina y paclitaxel) debe realizarse una estrecha monitorización para detectar eventos adversos relacionados con estos medicamentos.

### Agentes anfífilicos

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

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

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

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

### Embarazo

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

Se desconoce el riesgo potencial en el ser humano. Torisel no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que se justifique el riesgo para el embrión por el beneficio esperado para la madre.

### Lactancia

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

### Fertilidad

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

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

De acuerdo a la evidencia disponible, Torisel no tiene influencia conocida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

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

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

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

Las reacciones adversas (todos los grados) experimentadas en al menos el 20% de los pacientes de los estudios registrados en carcinoma de células renales y linfoma de células del manto incluyen anemia, náuseas, exantema (incluidos exantema, exantema pruriginoso, exantema maculopapular, exantema pustular), disminución del apetito, edema, astenia, fatiga, trombocitopenia, diarrea, pirexia, epistaxis, inflamación de la mucosa, estomatitis, vómitos, hiperglucemia, hipercolesterolemia, disgeusia, prurito, tos, infecciones, neumonía, disnea.

En algunos pacientes que recibieron la combinación de temsirolimus e IFN- $\alpha$  se observó la aparición de cataratas.

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

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos con temsirolimus en carcinoma de células renales avanzado, pero no en ensayos clínicos con temsirolimus en linfoma de células del manto incluyen: anafilaxis, cicatrización de las heridas, fallo renal con resultado fatal y émbolos pulmonares. Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos con temsirolimus en linfoma de células del manto, pero no en ensayos clínicos con temsirolimus en carcinoma de células renales avanzado incluyen: trombocitopenia, y neutropenia (incluyendo neutropenia febril).

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

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

##### Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se notificaron en pacientes con CCR y LCM en los estudios de fase 3 se listan a continuación (Tabla 1), por sistema de clasificación de órganos, frecuencia y grado de severidad (*National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de gravedad decreciente.

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

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

<b>Tabla 1: reacciones adversas</b>				
<b>Ensayos clínicos en CCR (estudio 3066K1-304) y en LCM (estudio 3066K1-305)</b>				
<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Todos los grados n (%)</b>	<b>Grados 3 y 4 n (%)</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Muy frecuentes	Infecciones bacterianas y víricas (incluyendo infección, infección viral, celulitis, herpes zóster, herpes oral, gripe, herpes simplex, herpes zóster oftálmico, infección por herpes virus, infección bacteriana, bronquitis*, absceso, infección de las cicatrices, infecciones en las cicatrices post-cirugía)	91 (28,3)	18 (5,6)
		Neumonía (incluyendo neumonía intersticial)	35 (10,9)	16 (5,0)
	Frecuentes	Sepsis* (incluyendo shock séptico)	5 (1,5)	5 (1,5)
		Candidiasis (incluyendo candidiasis oral y anal) e infecciones fúngicas/infecciones fúngicas de la piel	16 (5,0)	0 (0,0)
		Infección del tracto urinario (incluyendo cistitis)	29 (9,0)	6 (1,9)
		Infección del tracto respiratorio superior	26 (8,1)	0 (0,0)
		Faringitis**	6 (1,9)	0 (0,0)
		Sinusitis	10 (3,1)	0 (0,0)
		Rinitis	7 (2,2)	0 (0,0)
	Poco frecuentes	Foliculitis	4 (1,2)	0 (0,0)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Muy frecuentes	Laringitis	1 (0,3)	0 (0,0)
		Neutropenia	46 (14,3)	30 (9,3)
		Trombocitopenia***	97 (30,2)	56 (17,4)
	Frecuentes	Anemia	132 (41,1)	48 (15)
		Leucopenia***	29 (9,0)	10 (3,1)
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Frecuentes	Linfopenia	25 (7,8)	16 (5,0)
		Reacciones alérgicas/de hipersensibilidad al medicamento	24 (7,5)	1 (0,3)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Muy frecuentes	Hiper glucemia	63 (19,6)	31 (9,7)
		Hipercolesterolemia	60 (18,79)	1 (0,3)
		Hipertrigliceridemia	56 (17,4)	8 (2,5)
		Disminución del apetito	107 (33,3)	9 (2,8)
		Hipopotasemia	44 (13,7)	13 (4,0)
	Frecuentes	Diabetes mellitus	10 (3,1)	2 (0,6)
		Deshidratación	17 (5,3)	8 (2,5)
		Hipocalcemia	21 (6,5)	5 (1,6)
		Hipofosfatemia	26 (8,1)	14 (4,4)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Muy frecuentes	Hiperlipemia	4 (1,2)	0 (0,0)
		Insomnio	45 (14,0)	1 (0,3)
		Frecuentes	Depresión	16 (5,0)
		Ansiedad	28 (8,7)	0 (0,0)

<b>Tabla 1: reacciones adversas</b>				
<b>Ensayos clínicos en CCR (estudio 3066K1-304) y en LCM (estudio 3066K1-305)</b>				
<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Todos los grados n (%)</b>	<b>Grados 3 y 4 n (%)</b>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Muy frecuentes	Disgeusia	55 (17,1)	0 (0,0)
		Dolor de cabeza	55 (17,1)	2 (0,6)
	Frecuentes	Mareo	30 (9,3)	1 (0,3)
		Parestesias	21 (6,5)	1 (0,3)
		Ageusia	6 (1,9)	0 (0,0)
	Poco frecuentes	Hemorragia intracraneal	1 (0,3)	1 (0,3)
Somnolencia		8 (2,5)	1 (0,3)	
<b>Trastornos oculares</b>	Frecuentes	Conjuntivitis (incluyendo conjuntivitis, problemas de lagrimeo)	16 (6,0)	1 (0,3)
	Poco frecuentes	Hemorragia ocular	3 (0,9)	0 (0,0)
<b>Trastornos cardiacos</b>	Poco frecuentes	Derrame pericárdico	3 (0,9)	1 (0,3)
<b>Trastornos vasculares</b>	Frecuentes	Tromboembolismo venoso (incluyendo trombosis venosa profunda, trombosis venosa)	7 (2,2)	4 (1,2)
		Tromboflebitis	4 (1,2)	0 (0,0)
		Hipertensión	20 (6,2)	3 (0,9)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Muy frecuentes	Disnea	79 (24,6)	27 (8,4)
		Epistaxis***	69 (21,5)	1 (0,3)
		Tos	93 (29)	3 (0,9)
	Frecuentes	Neumonitis <sup>a</sup>	7 (2,2)	2 (0,6)
		Enfermedad pulmonar intersticial	6 (1,9)	3 (0,9)
		Derrame pleural	19 (5,9)	9 (2,8)
	Poco frecuentes	Embolismo pulmonar <sup>b</sup>	2 (0,6)	1 (0,3)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuentes	Náuseas	109 (34,0)	5 (1,6)
		Diarrea	109(34,0)	16 (5,0)
		Estomatitis	67 (20,9)	3 (0,9)
		Vómitos	57 (17,8)	4 (1,2)
		Estreñimiento	56 (17,4)	0 (0,0)
		Dolor abdominal	56 (17,4)	10 (3,1)
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluidas anales, rectales, hemorroidales, del labio, hemorragias bucales y sangrado gingival)	16 (5,0)	4 (1,2)
		Gastritis ***	7 (2,1)	2 (0,6)
		Disfagia	13 (4,0)	0 (0,0)
		Distensión abdominal	14 (4,4)	1 (0,3)
		Estomatitis aftosa	15 (4,7)	1 (0,3)
		Dolor oral	9 (2,8)	1 (0,3)
		Gingivitis	6 (1,9)	0 (0,0)
	Poco frecuentes	Perforación intestinal/duodenal	2 (0,6)	1 (0,3)

<b>Tabla 1: reacciones adversas</b>				
<b>Ensayos clínicos en CCR (estudio 3066K1-304) y en LCM (estudio 3066K1-305)</b>				
<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Todos los grados n (%)</b>	<b>Grados 3 y 4 n (%)</b>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Muy frecuentes	Exantema (incluidos exantema, exantema pruriginoso, exantema maculopapular, exantema generalizado, exantema macular, exantema papular)	138 (43,0)	16 (5,0)
		Prurito (incluido prurito generalizado)	69 (21,5)	4 (1,2)
		Piel seca	32 (10,0)	1 (0,3)
	Frecuentes	Dermatitis	6 (1,9)	0 (0,0)
		Erupción exfoliativa	5 (1,6)	0 (0,0)
		Acné	15 (4,7)	0(0,0)
		Trastornos en las uñas	24 (8,1)	0 (0,0)
		Equimosis****	5 (1,6)	0 (0,0)
Petequias	4 (1,2)	0 (0,0)		
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Muy frecuentes	Artralgias	50 (15,6)	2 (0,6)
		Dolor lumbar	53 (16,5)	8 (2,5)
	Frecuentes	Mialgia	19 ( 5,9)	0 (0,0)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Frecuentes	Fallo renal <sup>c</sup>	5 (1,6)	0 (0,0)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Muy frecuentes	Fatiga	133 (41,4)	31 (9,7)
		Edema (incluidos edema generalizado, edema facial, edema periférico, edema escrotal, edema genital)	122 (38,0)	11 (3,4)
		Astenia	67 (20,9))	16 (5,0)
		Mucositis	66 (20,6)	7 (2,2)
		Pirexia	91 (28,3)	5 (1,6)
		Dolor	36 (11,2)	7 (2,2)
		Escalofríos	32 (10,0)	1 (0,3)
		Dolor torácico	32 (10,0)	1 (0,3)
	Poco frecuentes	Alteración de la cicatrización de heridas	2 (0,6)	0 (0,0)
<b>Exploraciones complementarias</b>	Muy frecuentes	Elevación de creatinina sérica	35 (10,9)	4 (1,2)
	Frecuentes	Elevación de aspartato aminotransferasa	27 (8,4)	5 (1,6)
	Frecuentes	Elevación de alanina aminotransferasa	17 (5,3)	2 (0,6)

a, b, c: incluyendo un caso fatal cada uno

\* La mayoría de reacciones NCI-CTC de grado 3 y superiores se observaron en ensayos clínicos de temsirolimus para el linfoma de células del manto

\*\* Todas las reacciones NCI-CTC de grado 3 y superiores se observaron en ensayos clínicos de temsirolimus para el linfoma de células del manto

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

\*\*\*\* Todas las reacciones NCI-CTC de grado 1 y 2 se observaron en ensayos clínicos de temsirolimus para el linfoma de células del manto

A continuación se listan por sistema de clasificación de órganos y frecuencia (Tabla 2), las reacciones adversas que fueron notificadas en la experiencia post-comercialización.

**Tabla 2: reacciones adversas notificadas en la post-comercialización**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida*	Reacciones del tipo edema angioneurótico
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuencia no conocida	Rabdomiolisis

\*no puede estimarse a partir de los datos disponibles

#### Experiencia post-comercialización

Reacciones del tipo edema angioneurótico en algunos pacientes tratados concomitantemente con temsirolimus e inhibidores de la ECA.

#### Población pediátrica

En un ensayo fase 1/2, se administró temsirolimus a 71 pacientes (59 pacientes con edades comprendidas entre 1 y 17 años, y a 12 pacientes, de 18 a 21 años de edad) en un rango de dosis desde 10 mg/m<sup>2</sup> a 150 mg/m<sup>2</sup> (ver sección 5.1).

Las reacciones adversas notificadas por el porcentaje más alto de pacientes fueron hematológicas (anemia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia), metabólicas [hipercolesterolemia, hiperlipemia, hiperglucemia, aumento de los niveles plasmáticos de la aspartato aminotransferasa (AST) y de la alanina aminotransferasa (ALT)] y digestivos (mucositis, estomatitis, náuseas y vómitos).

#### **4.9 Sobredosis**

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores directos de la protein-quinasa; Código ATC: L01X E09

#### Mecanismo de acción

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

controlar la actividad de los factores implicados en la traducción proteica (4E-BP1 y S6K, ambos en situación posterior a mTOR en la vía de la quinasa P13/AKT) que controlan la división celular.

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

### Eficacia clínica y seguridad

#### Carcinoma de células renales

La seguridad y la eficacia de Torisel en el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado se han estudiado en los dos ensayos clínicos aleatorizados siguientes:

#### *Ensayo Clínico 1 en CCR*

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

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

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



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

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

IC = Intervalo de confianza; NA = no aplicable.

<sup>a</sup> Basado en una prueba *log rank* con estratificación según nefrectomía previa y región.

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

<sup>c</sup> Basado en una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada según nefrectomía previa y región.

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

#### Ensayo clínico 2 en CCR

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

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

### Linfoma de células del manto

La seguridad y la eficacia de temsirolimus intravenoso en el tratamiento del linfoma de células del manto en recaída y/o resistente se han examinado 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 pautas diferentes de temsirolimus frente a un tratamiento elegido por el investigador en pacientes con linfoma de células del manto en recaída y/o resistente. Eran elegibles para este estudio sujetos con un linfoma de células del manto (confirmado por histología, inmunofenotipado 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 germinales hematopoyéticas) y con enfermedad en recaída y/o resistente. Los sujetos se asignaron al azar, en una proporción 1:1:1, a recibir temsirolimus intravenoso 175 mg (3 dosis semanales sucesivas) seguidos 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 incluían: 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%]), alentuzumab (vía intravenosa: 1 [1,9%]) y lenalidomida (oral: 1 [1,9%]). La variable principal del estudio era la supervivencia libre de progresión (SLP), evaluada por radiólogos y oncólogos independientes. Las variables secundarias de la eficacia incluyeron la supervivencia global (SG) y la tasa de respuesta objetiva (TRO).

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 (*hazard ratio* = 0,44; 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 unas ventajas estadísticamente significativas frente al tratamiento elegido por el investigador en la variable secundaria de la tasa de respuesta objetiva (TRO). Las evaluaciones de la SLP y la TRO fueron efectuadas de manera ciega por un laboratorio radiológico independiente utilizando los criterios del *International Workshop*.

## Resumen de los resultados de eficacia con temsirolimus 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	Hazard Ratio (IC al 97,5%) <sup>a</sup>
Mediana de la supervivencia libre de progresión <sup>b</sup> Meses (IC al 97,5%)	4,8 (3,1; 8,1)	1,9 (1,6; 2,5)	0,0009 <sup>c</sup>	0,44 (0,25; 0,78)
Tasa de respuesta objetiva <sup>b</sup> % (IC al 95%)	22,2 (11,1; 33,3)	1,9 (0,0; 5,4)	0,0019 <sup>d</sup>	NA
Supervivencia global Meses (IC al 95%)	12,8 (8,6; 22,3)	10,3 (5,8; 15,8)	0,2970 <sup>c</sup>	0,78 (0,49; 1,24)
Tasa de supervivencia a 1 año % (IC al 97,5%)	0,47 (0,31; 0,61)	0,46 (0,30; 0,60)		

<sup>a</sup> En comparación con el tratamiento elegido por el investigador, según el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

<sup>b</sup> La evaluación de la enfermedad se basó en la revisión de la radiología por radiólogos independientes y la revisión de los datos clínicos por oncólogos independientes.

<sup>c</sup> En comparación con el tratamiento elegido por el investigador, según la prueba *log-rank*.

<sup>d</sup> En comparación con el tratamiento elegido por el investigador, según la prueba "t" de Fisher. Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; NA = no aplicable.

El grupo 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, *hazard ratio* = 0,65, IC = 0,39; 1,10, 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.

### Población pediátrica

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

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Torisel en los diferentes grupos de la población pediátrica en LCM (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Tras la administración de una sola dosis intravenosa de 25 mg de temsirolimus en pacientes con cáncer, la media de la  $C_{max}$  en sangre completa fue de 585 ng/ml (coeficiente de variación, [CV]=14%) y la media del AUC en sangre fue de 1627 ng·h/ml (CV = 26%). En los pacientes tratados con 175 mg a la semana durante 3 semanas seguidos por 75 mg a la semana, el valor estimado de la  $C_{max}$  en sangre completa al término de la infusión fue de 2457 ng/ml durante la semana 1, y 2574 ng/ml durante la semana 3.

### Distribución

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

### Metabolismo

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

### Eliminación

Tras una sola dosis intravenosa de 25 mg de temsirolimus, la media  $\pm$  DE del aclaramiento sistémico del temsirolimus en sangre completa fue de  $11,4 \pm 2,4$  l/h. Los valores medios de las semividas de temsirolimus y sirolimus fueron 17,7 h y 73,3 h, respectivamente. Tras la administración de temsirolimus marcado con  $C^{14}$ , su eliminación tuvo lugar fundamentalmente por heces (78%), mientras que la eliminación renal del principio activo y de sus metabolitos supuso el 4,6% de la dosis administrada. En las muestras de heces humanas no se detectaron conjugados de sulfato o glucurónido, lo que sugiere que la sulfatación o glucuronidación no parecen ser las rutas más importantes implicadas en la eliminación de temsirolimus. Por tanto, no se espera que los inhibidores de estas rutas metabólicas afecten a la eliminación de temsirolimus.

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

Temsirolimus y sirolimus han demostrado ser sustratos de la glicoproteína P *in vitro*. No se han investigado los posibles efectos de la inhibición de la glicoproteína P sobre la eliminación de temsirolimus y sirolimus *in vivo*.

## Interacciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

### *Inhibición de las isoformas de CYP*

En estudios *in vitro* en microsomas de hígado humano, temsirolimus inhibió la actividad catalítica de CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C8 con valores  $K_i$  de 3,1; 1,5; 14 y 27  $\mu\text{M}$ , respectivamente. Los valores  $CI_{50}$  para la inhibición de CYP2B6 y CYP2E1 por temsirolimus fueron 48 y 100  $\mu\text{M}$ , respectivamente. Basándose en una concentración  $C_{m\acute{a}x}$  media en sangre completa de 2,6  $\mu\text{M}$  para temsirolimus en pacientes con LCM que recibieron dosis de 175 mg, existe la posibilidad de que se produzcan interacciones con medicamentos que sean sustratos de CYP3A4/5 y CYP2D6 administrados de manera concomitante, en pacientes tratados con dosis de 175 mg de temsirolimus (ver sección 4.5). Sin embargo, es improbable que las concentraciones en sangre completa de temsirolimus tras su administración intravenosa inhiban el aclaramiento metabólico de medicamentos concomitantes que sean sustratos de CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 o CYP2E1.

## Poblaciones especiales

### *Insuficiencia hepática*

Temsirolimus debe utilizarse con precaución cuando se tratan pacientes con insuficiencia hepática. El temsirolimus se elimina fundamentalmente por el hígado.

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

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

### *Sexo, peso, raza, edad*

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

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

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

### *Población pediátrica*

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

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico, fueron las siguientes:

vacuolación de las células de los islotes pancreáticos (rata), degeneración tubular testicular (ratón, rata y mono), atrofia linfóide (ratón, rata y mono), inflamación con celularidad mixta de colon/ciego (mono) y fosfolipidosis pulmonar (rata).

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

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

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

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Concentrado

Etanol anhidro

Todo-*rac*- $\alpha$ -tocoferol (E 307)

Propilenglicol

Ácido cítrico anhidro (E 330)

#### Diluyente

Polisorbato 80 (E-433)

Macrogol 400

Etanol anhidro

### **6.2 Incompatibilidades**

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

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

Diluir siempre Torisel 30 mg concentrado con 1,8 ml del diluyente facilitado antes de su adición a la solución para perfusión. La mezcla de concentrado-diluyente solamente podrá administrarse en solución inyectable de cloruro sódico con 9 mg/ml (0,9%).

Torisel, tras su dilución, contiene polisorbato 80, que se sabe que aumenta la tasa de extracción del di-(2-etilhexil) ftalato (DEHP) a partir del cloruro de polivinilo (PVC). Esta incompatibilidad debe tenerse en cuenta durante la preparación y administración de Torisel. Es importante seguir cuidadosamente las recomendaciones de las secciones 4.2 y 6.6.

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

### **6.3 Período de validez**

#### Vial sin abrir

3 años.

Tras la primera dilución de Torisel 30 mg concentrado con 1,8 ml de diluyente extraído  
24 horas conservado por debajo de 25°C y protegido de la luz.

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

6 horas conservado por debajo de 25°C y protegido de la luz.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

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

No congelar.

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

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

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

#### Torisel 30 mg concentrado

Vial de vidrio transparente (vidrio de tipo 1), con tapón de goma de butilo y una tapa levadiza de plástico sellada con aluminio conteniendo 1,2 ml de concentrado.

#### Diluyente

Vial de vidrio transparente (vidrio de tipo 1), con tapón de goma de butilo y una tapa levadiza de plástico sellada con aluminio conteniendo 2,2 ml de diluyente.

Presentación: 1 vial de concentrado y 1 vial de diluyente.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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

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

Por tanto, no deben usarse bolsas y dispositivos médicos de PVC para la preparación, el almacenamiento y la administración de soluciones para perfusión de Torisel.

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

### Dilución

#### **Torisel 30 mg concentrado debe diluirse con el diluyente que se suministra antes de la administración en perfusión de cloruro sódico.**

Nota: En el linfoma de células del manto se necesitan varios viales para cada dosis por encima de 25 mg. Cada vial de Torisel debe diluirse de acuerdo a las instrucciones que se señalan a continuación. La cantidad necesaria de mezcla de concentrado-diluyente de cada vial debe combinarse en una sola jeringa para inyección rápida en 250 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) (ver sección 4.2).

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

#### **PASO 1: DILUCIÓN DE TORISEL 30 mg CONCENTRADO CON EL DILUYENTE SUMINISTRADO**

- Extraer 1,8 ml del diluyente suministrado.
- Inyectar los 1,8 ml del diluyente en el vial de Torisel 30 mg concentrado.
- Mezclar bien el diluyente y el concentrado mediante la inversión del vial. Deberá dejarse el tiempo suficiente para que desaparezcan las burbujas de aire. La solución deberá ser límpida o ligeramente turbida, incolora o amarilla pálida o amarilla, prácticamente libre de partículas visuales.

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

#### **PASO 2: ADMINISTRACIÓN DE MEZCLA DE CONCENTRADO-DILUYENTE EN PERFUSIÓN DE CLORURO SÓDICO**

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

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

La solución resultante debe inspeccionarse visualmente en cuanto a la presencia de partículas o cambio de color antes de su administración, siempre que la solución y su envase lo permitan. La mezcla de Torisel en solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) debe protegerse de una luz ambiente excesiva y de la luz solar.

### Administración

- La administración de la solución diluida final deberá completarse antes de transcurridas 6 horas desde el momento de la primera adición de Torisel a la solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).
- Torisel se perfunde a lo largo de un periodo de 30-60 minutos una vez a la semana. El método preferido de administración es el uso de una bomba de perfusión, a fin de asegurar la administración con precisión del medicamento.



- Los materiales de administración adecuados deben ser de vidrio, poliolefina o polietileno, a fin de evitar una pérdida excesiva del principio activo y disminuir la tasa de extracción del DEHP. Los materiales de administración deben consistir en tubuladura sin DEHP ni PVC, con un filtro adecuado. Para la administración se recomienda un filtro de polietersulfona en línea con un tamaño de poro no mayor de 5 micras para evitar la posibilidad de que se perfundan partículas de más de 5 micras. Si el conjunto de administración disponible no tiene un filtro en línea incorporado, debe añadirse un filtro al extremo del conjunto (es decir, un filtro de extremo) antes de que la mezcla alcance la vena del paciente. Pueden usarse diferentes filtros de extremo cuyo tamaño de poro oscila desde 0,2 micras hasta 5 micras. No se recomienda el uso de un filtro en línea y uno de extremo.
- Torisel, tras su dilución, contiene polisorbato 80, que se sabe que aumenta la tasa de extracción del DEHP a partir del PVC. Esto debe tenerse en cuenta durante la preparación y administración de Torisel tras su reconstitución. Es importante seguir cuidadosamente las recomendaciones de la sección 4.2.

### Eliminación

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/424/001

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

Fecha de primera autorización: 19 de noviembre de 2007  
Fecha de la última revalidación: 19 de noviembre de 2012

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

## A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

### Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Wyeth Lederle S.p.A.  
Via Franco Gorgone  
Zona Industriale  
95100 Catania  
Italia

## B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

### Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, presentado en el Módulo 1.8.1 de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

### Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos.
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

### • **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

### • **OBLIGACIÓN DE REALIZAR MEDIDAS POST-AUTORIZACIÓN**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
-------------	--------------

Presentar el informe final del estudio clínico 3066K1-4438-WW, un estudio aleatorizado que compara 2 regímenes de temsirolimus intravenoso en pacientes con linfoma de células del manto refractario o en recaída.

31 de  
diciembre de  
2014

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **ESTUCHE**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Torisel 30 mg concentrado y diluyente para solución para perfusión  
temsirolimus

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial de 1,2 ml de Torisel concentrado contiene 30 mg de temsirolimus.

Tras la primera dilución de Torisel 30 mg concentrado con 1,8 ml de diluyente extraído, la concentración de temsirolimus es de 10 mg/ml.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Los otros ingredientes del concentrado son: etanol anhidro, todo-*rac*- $\alpha$ -tocoferol (E 307), propilenglicol y ácido cítrico anhidro (E 330).

El diluyente contiene: polisorbato 80 (E 433), macrogol 400 y etanol anhidro.

Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Concentrado y diluyente para solución para perfusión.

Un vial de 1,2 ml de Torisel concentrado.

Un vial de 2,2 ml de diluyente.

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para uso intravenoso tras su dilución.  
Administración en perfusión.

Leer el prospecto y las instrucciones de dilución antes de utilizar este medicamento.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Ver la fecha de caducidad del producto diluido en el prospecto.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

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

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/424/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**VIAL DE CONCENTRADO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Torisel 30 mg concentrado estéril  
Temsirolimus  
Vía intravenosa

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

DILUIR ANTES DE USAR

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

1,2 ml

**6. OTROS**

Conservar en nevera (2°C-8°C).

No congelar.

Mantener el vial en el embalaje exterior.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**VIAL DE DILUYENTE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Diluyente para Torisel  
Vía IV

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Ver el prospecto

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

2,2 ml

**6. OTROS**

Contiene: polisorbato 80 (E433), macrogol 400, etanol anhidro.

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### Torisel 30 mg concentrado y diluyente para solución para perfusión Temsirolimus

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Torisel y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Torisel
3. Cómo se administra Torisel
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Torisel
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Torisel y para qué se utiliza

Torisel contiene el principio activo temsirolimus.

Temsirolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de la rapamicina en las células de mamífero) que bloquea el crecimiento y la división de las células tumorales.

Torisel se usa para tratar los siguientes tipos siguientes de cáncer en adultos:

- Cáncer de riñón (cáncer renal) avanzado.
- Linfoma de células del manto, un tipo de cáncer que afecta a los ganglios linfáticos, que ya ha sido tratado previamente.

#### 2. Qué necesita saber antes de que le administren Torisel

##### No use Torisel

- Si es alérgico a temsirolimus, al polisorbato 80 o a cualquiera de los demás componentes de TORISEL (incluidos en la sección 6).
- Si es alérgico a sirolimus (un medicamento que se utiliza para prevenir que el organismo rechace un trasplante de riñón), ya que el temsirolimus libera sirolimus en el organismo.
- Si tiene problemas de hígado y linfoma de células del manto.

##### Advertencias y precauciones

**Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren Torisel:**

- **Si es alérgico a los antihistamínicos o no puede tomar antihistamínicos** por otras razones médicas. Los antihistamínicos se administran para ayudar a prevenir una reacción alérgica a Torisel, incluyendo algunas reacciones alérgicas amenazantes para la vida y fatales en casos raros. Comente otras alternativas con su médico.
- **Si tiene o ha tenido tumores en el cerebro o en la médula espinal, problemas de hemorragias o cardenales, o si usted está tomando medicamentos para prevenir la coagulación de la sangre**

**(como warfarina o acenocumarol).** Torisel puede dar lugar a un aumento del riesgo de hemorragia en su cerebro. Avise a su médico si está tomando medicamentos anticoagulantes o tiene hemorragias o cardenales mientras está con Torisel.

- **Si tiene dificultad para respirar, tos y/o fiebre.** Torisel puede debilitar su sistema inmune. Puede estar en riesgo de contraer una infección de la sangre, de la piel, del tracto respiratorio superior (incluyendo neumonía) y/o del tracto urinario mientras está tomando Torisel. Avise a su médico si padece nuevos síntomas o empeoran los que ya tiene.
- **Si tiene o ha tenido inflamación en el pulmón.** Torisel puede causar neumonitis intersticial no específica. Algunos pacientes no tuvieron síntomas o tuvieron síntomas mínimos. Por esa razón, su médico puede recomendar una exploración del pulmón mediante tomografía computerizada o radiografía de tórax antes y durante el tratamiento con Torisel. Avise inmediatamente a su médico de cualquier síntoma respiratorio nuevo o si empeoran lo que ya tiene, como falta de aire o dificultad para respirar.
- **Si bebe alcohol o si es alcohólico.** Torisel contiene alcohol y puede ser perjudicial para aquellos que beben alcohol o que padecen alcoholismo. Avise a su médico si tiene problemas con el alcohol o consume alcohol [ver la sección “Torisel contiene etanol (alcohol)”].
- **Si tiene o ha tenido problemas en el riñón.** Su médico le controlará la función renal.
- **Si tiene o ha tenido problemas en el hígado.** Avise a su médico si desarrolla cualquiera de los signos y síntomas de problemas en el hígado durante el tratamiento con Torisel: picazón, ojos o piel amarillenta, orina oscura, y dolor o malestar en la zona superior derecha del estómago. Su médico le realizará análisis de sangre para comprobar su función hepática y podrá decidir después reducir la dosis de Torisel.
- **Si tiene o ha tenido el colesterol alto,** Torisel puede elevarle los triglicéridos y/o el colesterol, lo que puede precisar tratamiento con agentes hipolipemiantes (medicamentos que se utilizan para reducir el colesterol en sangre).
- **Si va a ser sometido a una operación o si ha tenido una operación recientemente,** Torisel puede aumentar el riesgo de problemas en la cicatrización de las heridas. Por lo general se le retirará Torisel si usted tiene una operación. Su médico decidirá cuando comenzar de nuevo con Torisel.
- **Si tiene previsto vacunarse durante el tratamiento con Torisel.** Una vacunación puede ser menos eficaz o el uso de ciertas vacunas debe ser evitado durante el tratamiento con Torisel.
- **Si tiene más de 65 años de edad.** Puede tener más probabilidades de padecer ciertos efectos adversos, tales como hinchazón de cara, diarrea, neumonía, ansiedad, depresión, dificultad para respirar, disminución del número de glóbulos blancos de la sangre, dolor muscular, trastorno del gusto, infección respiratoria superior, acumulación del líquido alrededor de los pulmones, llagas e inflamación de boca y/o tracto digestivo, secreción nasal, mareo e infecciones.
- **Torisel puede aumentar los niveles de glucosa en sangre y agravar la diabetes mellitus.** Esto puede resultar en la necesidad de un tratamiento con insulina y/o antidiabéticos orales. Consulte con su médico si tiene mucha sed o un aumento en la frecuencia y cantidad de la orina.
- **Torisel puede disminuir el número de las células sanguíneas que ayudan en la coagulación y resisten frente a las infecciones** lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragias/cardenales e infecciones (ver sección “Posibles efectos adversos”)
- **Si tiene o ha tenido problemas en los ojos como cataratas.** Su médico podrá prescribirle un examen visual antes o durante el tratamiento con Torisel.

## Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años ya que el cáncer avanzado de riñón y el linfoma de células del manto no son enfermedades significativas en estos pacientes, y este medicamento no es eficaz en otros tipos de cáncer.

## Uso de Torisel con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos pueden interferir con la descomposición o el metabolismo de Torisel y por lo tanto puede ser necesario un ajuste de la dosis de Torisel. En particular, deberá informar a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes:

- inhibidores de la proteasa, que se utilizan en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
- antibióticos (como la rifampicina) o antifúngicos (incluyendo itraconazol, ketoconazol y voriconazol) para el tratamiento de infecciones
- nefazodona o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, que se utilizan para el tratamiento de la depresión
- medicamentos antiepilépticos, como carbamazepina, fenitoína y fenobarbital
- rifabutin, que se utiliza para el tratamiento de infecciones en personas con VIH y otras enfermedades
- plantas medicinales o remedios naturales que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*, hipérico) usados para el tratamiento de la depresión leve
- inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), utilizados para el tratamiento de la hipertensión arterial u otros problemas cardiovasculares (como enalapril, ramipril, lisinopril)
- medicamentos antifilicos, utilizados en el tratamiento de arritmias cardíacas (como amiodarona), o estatinas utilizadas para tratar el colesterol alto
- sunitinib utilizado para tratar el cáncer de riñón
- medicamentos que sean sustratos de la gp-P (como digoxina, vincristina, colchicina, paclitaxel)

## Uso de Torisel con alimentos y bebidas

El pomelo y el zumo de pomelo pueden aumentar la concentración de Torisel en sangre y se deben evitar.

## Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Torisel no se ha estudiado en mujeres embarazadas y no debe utilizarse durante el embarazo.

Las mujeres potencialmente fértiles deben evitar el embarazo mediante un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Torisel. Los hombres con parejas potencialmente fértiles deben utilizar un método anticonceptivo médicamente adecuado durante el tratamiento con Torisel.

Las mujeres no deben dar el pecho durante el tratamiento con Torisel, ya que este medicamento puede interferir en el crecimiento y desarrollo del bebé.

## Conducción y uso de máquinas

Torisel no tiene influencia conocida sobre la capacidad para conducir y usar máquinas. No obstante, la sensación de estar enfermo (náuseas y vómitos), y la dificultad para conciliar el sueño o mantener el sueño son efectos adversos muy frecuentes. Si se siente enfermo (náuseas y vómitos), o tiene dificultad para conciliar el sueño o seguir durmiendo, tenga especial cuidado cuando conduzca o maneje máquinas.

En pacientes que reciben la dosis más alta de Torisel para el tratamiento del linfoma de células del manto, la cantidad de alcohol de este medicamento puede disminuir su capacidad para conducir o usar máquinas [ver sección “Torisel contiene etanol” (alcohol)].

### **Torisel contiene etanol (alcohol)**

Este medicamento contiene etanol (alcohol), en cantidad equivalente a 17,6 ml de cerveza o 7,3 ml de vino por dosis de 25 mg. Los pacientes que reciban la dosis más alta de 175 mg de Torisel para el tratamiento inicial del linfoma de células del manto pueden recibir una dosis de etanol equivalente a hasta 123 ml de cerveza o 51 ml de vino por dosis. Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo. El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedades del hígado o epilepsia. La cantidad de alcohol en este medicamento puede perjudicar su capacidad para conducir o alterar los efectos de otros medicamentos (ver las secciones “Advertencias y precauciones” y “Conducción y uso de máquinas”).

### **3. Cómo se administra Torisel**

Torisel deberá siempre prepararse y administrarse por un médico u otro profesional sanitario en forma de perfusión intravenosa (en una vena).

Se le debe inyectar un antihistamínico (para intentar prevenir reacciones alérgicas a Torisel) directamente en una vena, aproximadamente 30 minutos antes de la dosis de Torisel.

Torisel 30 mg concentrado debe diluirse primero con 1,8 ml de diluyente extraído para lograr una concentración de 10 mg/ml antes de la administración en solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) (ver instrucciones de dilución al final del prospecto).

En el cáncer renal, la dosis recomendada es de 25 mg, perfundida (en goteo) a lo largo de un período de 30 a 60 minutos, una vez a la semana.

En el linfoma de células del manto, la dosis recomendada es de 175 mg, perfundida (en goteo) a lo largo de un período de 30 a 60 minutos, una vez a la semana durante 3 semanas, seguida por dosis semanales únicas de 75 mg perfundidas (en goteo) a lo largo de un periodo de 30 a 60 minutos.

El tratamiento con Torisel debe continuar hasta que ya no se obtengan más beneficios del tratamiento o hasta que aparezcan efectos adversos inaceptables.

Dado que este medicamento es preparado y administrado por un profesional sanitario, no es probable que reciba una dosis demasiado grande o que olvide una dosis.

No obstante, si tuviera cualquier duda al respecto, consulte inmediatamente con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos pueden ser más pronunciados con la dosis más alta, de 175 mg a la semana, durante el tratamiento inicial del linfoma de células del manto.

Los efectos adversos más importantes que puede padecer durante el tratamiento con Torisel se listan a continuación. Si experimenta cualquiera de ellos, acuda inmediatamente al médico.

**Reacciones alérgicas**

Debe **contactar inmediatamente con su médico o enfermero** si presenta síntomas de angioedema, como hinchazón de la cara, la lengua o la faringe, y dificultad para respirar.

Si padece algunos de estos síntomas durante la administración de Torisel, el médico o el enfermero detendrán la perfusión.

**Derrame cerebral**

Debe **contactar inmediatamente con su médico** si se siente confundido, más cansado de lo habitual, tiene dificultad para hablar o para tragar y sus pupilas tienen tamaños diferentes. Estos síntomas pueden estar causados por un derrame en el cerebro.

**Punción intestinal, desgarros o perforaciones**

Debe **contactar inmediatamente con su médico** si tiene dolor agudo abdominal, fiebre alta, náuseas o vómitos, sangre en las heces. Estos síntomas pueden estar causados por una perforación en el intestino.

**Fallo renal**

Debe **contactar inmediatamente con su médico** si padece hinchazón general, falta de aliento, cansancio. Estos síntomas pueden estar causados por una disminución repentina en la función renal.

**Embolismo en el pulmón**

Debe **contactar inmediatamente con su médico** si padece dificultad al respirar, dolor en el pecho, tos con sangrado, latidos rápidos del corazón, náuseas, desvanecimientos, sudoración, sibilancias, piel azulada o pegajosa. Estos síntomas pueden estar causados por un coágulo en el pulmón.

**También deberá avisar a su médico inmediatamente**

- Si tiene tos, dolor en el pecho, dificultad para respirar. Su médico le podrá realizar un examen del pecho con rayos X.
- Si ha disminuido el número de células blancas de su sangre. Esto puede aumentar el riesgo de fiebre e infecciones.
- Si ha disminuido el número de plaquetas (un tipo de células sanguíneas que ayuda en la coagulación de la sangre). Esto puede aumentar el riesgo de de hemorragias en su cuerpo.
- Si han aumentado sus niveles de colesterol y triglicérido en la sangre.
- Si tiene una sed excesiva o aumenta la frecuencia y cantidad de la orina. Su médico podrá prescribirle insulina y/o algún medicamento antidiabético oral.
- Si se le ha realizado recientemente una cirugía. Su médico podría retrasar la administración de Torisel hasta que la herida esté completamente cicatrizada ya que este medicamento puede interferir con el procedo de curación de heridas ya existentes.

**Otros efectos adversos con Torisel pueden incluir:****Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):**

Sensación general de debilidad, escalofríos, hinchazón por retención de líquidos, dolor (incluyendo dolor abdominal, lumbar, de pecho y articulaciones), sentirse mal del estómago (náuseas y vómitos), diarrea, estreñimiento, dolor de cabeza, fiebre, llagas e inflamación en la boca y/o el tracto digestivo, tos, neumonía, hemorragia nasal, erupción cutánea, picor, sequedad de piel, falta de apetito, dificultad para respirar, disminución de los niveles de potasio en sangre (lo que puede provocar debilidad muscular), disminución de la cifra de glóbulos rojos, disminución en un tipo de células blancas de la sangre lo que está asociado con un aumento del riesgo de infecciones, elevación del azúcar en sangre, elevación del colesterol, elevación de los triglicéridos, absceso, infecciones (incluyendo infecciones en los ojos, gripe, infecciones virales, bronquitis), función anormal del riñón (incluido fallo renal), análisis sanguíneos que muestren cambios en el funcionamiento del riñón, trastorno del gusto, dificultad para conciliar el sueño, disminución del número de plaquetas lo que puede dar lugar a hemorragias y cardenales.



**Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):**

Secreción nasal, enrojecimiento e hinchazón de encías, dolor de boca (incluidas llagas en el interior de la boca), distensión abdominal, dolor de garganta, elevación de la tensión arterial, ojo rojo incluido un trastorno de lagrimeo, pérdida del gusto, enrojecimiento e inflamación de los folículos de la piel, reacciones alérgicas, descamación intensa de la piel, aumento de la coagulación de la sangre (incluyendo trombosis en las venas), bajos niveles de calcio en la sangre, bajos niveles de fosfatos en la sangre, infecciones en el tracto respiratorio superior, inflamación del pulmón, fluidos en la cavidad torácica, infección de la sangre, deshidratación, excitación, depresión, sensación de entumecimiento y hormigueo en la piel, mareo, hemorragia (en los labios, boca, estómago o intestino), inflamación de la mucosa que recubre el estómago, problemas al tragar, hemorragia en la piel (cardenales), pequeña hemorragia puntiforme, problemas en la uñas, acné, infección por levaduras, infección por hongos, infecciones del tracto urinario, cistitis, resultados de los análisis de sangre que muestran una alteración en el funcionamiento del hígado, aumento de grasas en la sangre diferentes a los triglicéridos, diabetes, dolor muscular.

**Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):**

Derrame pericárdico (líquido alrededor del corazón, que puede requerir drenaje y puede afectar al bombeo de la sangre).  
Hemorragia cerebral en pacientes con tumores cerebrales o en tratamiento con anticoagulantes, hemorragia en el ojo.  
Embolismo en el pulmón, perforación intestinal, problemas en la cicatrización de heridas después de una cirugía, inflamación e hinchazón de la caja de la voz, somnolencia.

**Efectos adversos de frecuencia no conocida:**

Hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta, que puede provocar dificultad para respirar.  
Reacciones graves en la piel y/o en las mucosas, que pueden incluir ampollas dolorosas y fiebre (síndrome de Stevens-Johnson).  
Dolor muscular de origen desconocido, sensibilidad o debilidad, lo que podría indicar daño muscular (rabdomiolisis).

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

**5. Conservación de Torisel**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en el estuche. Los dos primeros números indican el mes, mientras que los cuatro números siguientes indican el año. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

No congelar.

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

Tras la primera dilución de Torisel 30 mg concentrado con 1,8 ml de diluyente extraído, la mezcla puede conservarse durante un máximo de 24 horas por debajo de 25°C y protegida de la luz, antes de nuevas diluciones.

Tras la dilución posterior de la mezcla de concentrado-diluyente con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%), la solución puede conservarse durante un máximo de 6 horas por debajo de 25°C y protegida de la luz.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Torisel**

El principio activo es temsirolimus.

Cada vial de Torisel concentrado contiene 30 mg de temsirolimus.

Tras la primera dilución de Torisel 30 mg concentrado con 1,8 ml de diluyente extraído, la concentración de temsirolimus es de 10 mg/ml.

Los demás componentes del concentrado son: etanol anhidro, todo-*rac*- $\alpha$ -tocoferol (E 307), propilenglicol y ácido cítrico anhidro (E 330). El diluyente contiene polisorbato 80 (E 433), macrogol 400 y etanol anhidro.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Torisel es un concentrado para perfusión que se suministra con un diluyente.

El concentrado es una solución límpida, incolora o amarilla pálida. El diluyente es una solución límpida o ligeramente turbia, amarilla pálida o amarilla. Las soluciones están esencialmente exentas de partículas visibles.

Cada envase de Torisel contiene un vial de 1,2 ml de concentrado y un vial de 2,2 ml de diluyente.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Reino Unido

### **Responsable de la fabricación**

Wyeth Lederle S.p.A.  
Via Franco Gorgone  
Zona Industriale  
95100 Catania, Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer S.A./ N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel.: +36 1 488 3700

**Česká republika**

Pfizer s.r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 6 405 328

**Ελλάδα**

Pfizer Hellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 67 85 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Hellas (Cyprus Branch) A.E.  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: +371 67035775

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 526 100

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.,  
Tel: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**România**

Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL,  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

---

**Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:**

Durante la manipulación y la preparación de las mezclas, Torisel debe estar protegido de la luz ambiente excesiva y de la luz solar.

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

No deben utilizarse bolsas y dispositivos médicos de cloruro de polivinilo (PVC) para la administración de preparados que contengan polisorbato 80, ya que el polisorbato 80 lixivia el di-(2-etilhexil) ftalato (DEHP) del PVC.

**Dilución**

**Torisel 30 mg concentrado debe diluirse con 1,8 ml de diluyente extraído antes de la administración en solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).**

Nota: En el linfoma de células del manto se necesitan varios viales para cada dosis por encima de 25 mg. Cada vial de Torisel debe diluirse de acuerdo a las instrucciones que se señalan a continuación. La cantidad necesaria de mezcla de concentrado-diluyente de cada vial debe combinarse en una jeringa para inyección rápida en 250 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) (ver sección 4.2).

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

**PASO 1: DILUCIÓN DE CONCENTRADO CON EL DILUYENTE SUMINISTRADO**

- Extraer 1,8 ml del diluyente suministrado.
- Inyectar los 1,8 ml del diluyente extraído en el vial de Torisel 30 mg concentrado.
- Mezclar bien el diluyente y el concentrado mediante la inversión del vial. Deberá dejarse el tiempo suficiente para que desaparezcan las burbujas de aire. La solución deberá ser límpida o ligeramente turbida, incolora o amarilla pálida o amarilla, prácticamente libre de partículas visuales.

Un vial de Torisel 30 mg concentrado contiene 30 mg de temsirolimus: cuando se combinan los 1,2 ml del concentrado con los 1,8 ml del diluyente extraído, se obtiene un volumen total de 3,0 ml, con una concentración de temsirolimus de 10 mg/ml. La mezcla de concentrado-diluyente se mantiene estable por debajo de 25°C durante un máximo de 24 horas.

**PASO 2: ADMINISTRACIÓN DE MEZCLA DE CONCENTRADO-DILUYENTE EN PERFUSIÓN DE CLORURO SÓDICO**

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

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

La solución resultante debe inspeccionarse visualmente en cuanto la presencia de partículas o cambio de color antes de su administración, siempre que la solución y su envase lo permitan. La mezcla de Torisel en solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) debe protegerse de una luz ambiente excesiva y de la luz solar.

En el linfoma de células del manto se necesitan varios viales para cada dosis por encima de 25 mg.

## **Administración**

- La administración de la solución diluida final deberá completarse antes de transcurridas 6 horas desde el momento de la primera adición de Torisel a la solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).
- Torisel se perfunde a lo largo de un periodo de 30-60 minutos una vez a la semana. El método preferido de administración es el uso de una bomba de infusión, a fin de asegurar la administración con precisión del medicamento.
- Los materiales de administración adecuados deben ser de vidrio, poliolefina o polietileno, a fin de evitar una pérdida excesiva del principio activo y disminuir la tasa de extracción del DEHP. Los materiales de administración deben consistir en tubuladura sin DEHP ni PVC, con un filtro adecuado. Para la administración se recomienda un filtro de polietersulfona en línea con un tamaño de poro no mayor de 5 micras, para evitar la posibilidad de que se perfundan partículas de más de 5 micras. Si el conjunto de administración disponible no tiene un filtro en línea incorporado, debe añadirse un filtro al extremo del conjunto (es decir, un filtro de extremo) antes de que la mezcla alcance la vena del paciente. Pueden usarse diferentes filtros de extremo cuyo tamaño de poro oscila desde 0,2 micras hasta 5 micras. No se recomienda el uso de un filtro en línea y uno de extremo.
- Torisel, tras su dilución, contiene polisorbato 80, que se sabe que aumenta la tasa de extracción del DEHP a partir del PVC. Esta incompatibilidad debe tenerse en cuenta durante la preparación y administración de Torisel. Es importante seguir cuidadosamente las recomendaciones de las secciones 4.2 y 6.6 de la Ficha Técnica.

## **Eliminación**

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

## **ANEXO IV**

### **Bases para una revalidación adicional**

### **Bases para una revalidación adicional**

De acuerdo a los datos que se encuentran disponibles desde la concesión de la Autorización de Comercialización inicial, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo de Torisel permanece positivo, pero considera que su perfil de seguridad tiene que ser monitorizado estrechamente por las siguientes razones:

- El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe proporcionar los resultados de un estudio post-comercialización en marcha en Linfoma de Células del Manto para determinar si se puede alcanzar una eficacia similar con un régimen posológico menos tóxico.
- El TAC debe continuar monitorizando de forma estrecha y justificar varios problemas de seguridad en los siguientes IPSs, incluyendo incidencia y frecuencia de ILD, evaluando en particular ILD en la población japonesa y del este de Asia, acontecimientos respiratorios fatales, acontecimientos cardiacos, casos observados en niños, uso fuera de indicaciones, seguridad en niños y casos de eritrodisestesia palmo-plantar.

Por lo tanto, de acuerdo al perfil de seguridad de Torisel, el CHMP ha concluido que el TAC debe presentar una solicitud de revalidación adicional en un plazo de 5 años.