

1. NOME DO MEDICAMENTO

Torisel 30 mg concentrado e solvente para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis de concentrado para solução para perfusão contém 30 mg de temsirolímus.

Após a primeira diluição do concentrado com 1,8 ml do solvente, a concentração de temsirolímus é de 10 mg/ml (ver secção 4.2).

Excipientes com efeito conhecido:

Etanol

- 1 frasco para injetáveis de concentrado contém 474 mg de etanol anidro que é equivalente a 394,6 mg/ml (39,46% p/v).
- 1,8 ml do solvente fornecido contém 358 mg de etanol anidro que é equivalente a 199,1 mg/ml (19,91% p/v).

Propilenoglicol

- 1 frasco para injetáveis de concentrado contém 604 mg de propilenoglicol que é equivalente a 503,3 mg/ml (50,33% p/v).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado e solvente para solução para perfusão (concentrado estéril).

O concentrado é uma solução límpida, incolor a amarelo-claro, livre de partículas visíveis.

O solvente é uma solução límpida a ligeiramente turva, cor amarelo-claro a amarelo, livre de partículas visíveis.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Carcinoma das células renais

Torisel está indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com carcinoma das células renais (CCR) avançado que apresentem pelo menos três de seis fatores prognósticos de risco (ver secção 5.1).

Linfoma das células do manto

Torisel está indicado no tratamento de doentes adultos refratários e/ou com recaída do linfoma das células do manto (LCM) (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Este medicamento deve ser administrado sob supervisão de um médico com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos.

Posologia

Os doentes devem ser tratados com 25 mg a 50 mg de difenidramina intravenosa (ou um anti-histamínico similar) aproximadamente 30 minutos antes de iniciarem cada dose de temsirolímus (ver secção 4.4).

O tratamento com Torisel deve ser mantido enquanto se observar benefício clínico para o doente ou até ocorrer toxicidade inaceitável.

Carcinoma das células renais

A dose de temsirolímus recomendada para o CCR avançado é de 25 mg administrados por perfusão intravenosa durante 30 a 60 minutos, uma vez por semana.

O tratamento de reações adversas suspeitas pode requerer interrupção temporária da terapêutica com temsirolímus e/ou redução da dose. Se uma reação suspeita não for resolvida com atrasos na administração da dose, então o temsirolímus pode ser reduzido com diminuições de 5 mg/semana.

Linfoma das células do manto

O regime posológico de temsirolímus recomendado para o LCM é de 175 mg, em perfusão durante 30 a 60 minutos, uma vez por semana, durante 3 semanas, seguido de um regime de doses semanais de 75 mg, em perfusão durante um período de 30 a 60 minutos. A dose inicial de 175 mg foi associada a uma incidência significativa de acontecimentos adversos e exigiu reduções das doses/atrasos na administração das doses na maioria dos doentes. Desconhece-se, atualmente, qual a contribuição das doses iniciais de 175 mg para os resultados de eficácia.

O tratamento de reações adversas suspeitas pode requerer interrupção temporária da terapêutica com temsirolímus e/ou redução da dose de acordo com as diretrizes apresentadas nas tabelas seguintes. Se uma reação suspeita não for resolvida com atrasos na administração da dose e/ou otimização da terapêutica médica, então a dose de temsirolímus deve ser reduzida de acordo com a tabela seguinte sobre os níveis de redução das doses.

Níveis de redução das doses

Nível de redução da dose	Dose inicial 175 mg	Dose de manutenção^a 75 mg
-1	75 mg	50 mg
-2	50 mg	25 mg

^a No ensaio clínico no LCM, permitiram-se até dois níveis de redução da dose por doente.

Modificações da dose de temsirolímus com base na CAN e contagem de plaquetas, semanal

CAN	Plaquetas	Dose de temsirolímus
$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$	100% da dose planeada
$< 1,0 \times 10^9/l$	$< 50 \times 10^9/l$	Suspender ^a

^a Após a recuperação da CAN $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ($1000 \text{ células/mm}^3$) e plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$ ($50000 \text{ células/mm}^3$), as doses devem ser modificadas para o próximo nível de dose mais baixa, de acordo com a tabela anterior. Se o doente não mantiver a CAN $> 1,0 \times 10^9/l$ e as plaquetas $> 50 \times 10^9/l$ no novo nível de redução da dose, então deve administrar-se o próximo nível de dose mais baixa logo que as contagens tenham recuperado. Abreviatura: CAN = contagem absoluta de neutrófilos.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário um ajuste posológico específico nos doentes idosos.

Compromisso renal

Nos doentes com a função renal comprometida não é recomendado um ajuste posológico. O temsirolímus deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

O temsirolímus deve ser administrado com precaução em doentes com a função hepática comprometida (ver secção 4.4).

Nos doentes com CCR avançado e compromisso hepático ligeiro a moderado não é recomendado um ajuste posológico. Nos doentes com CCR e compromisso hepático grave, a dose recomendada para doentes com valores basais de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$ é de 10 mg perfusão intravenosa, uma vez por semana, em perfusão durante um período de 30-60 minutos (ver secção 5.2).

Nos doentes com LCM e compromisso hepático ligeiro não é recomendado um ajuste posológico. O temsirolímus não deve ser utilizado em doentes com LCM e compromisso hepático moderado ou grave (ver secção 4.3).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de temsirolímus na população pediátrica para as indicações de CCR e LCM.

O temsirolímus não deve ser utilizado na população pediátrica no tratamento do neuroblastoma, rabdomiosarcoma ou glioma de alto grau, devido a preocupações relacionadas com a eficácia, de acordo com os dados disponíveis (ver secção 5.1).

Modo de administração

O Torisel destina-se apenas a utilização intravenosa. A solução diluída deve ser administrada por perfusão intravenosa.

O frasco para injetáveis de concentrado tem de ser primeiro diluído com 1,8 ml do solvente fornecido de modo a se obter uma concentração de temsirolímus de 10 mg/ml. A quantidade necessária da mistura temsirolímus-solvente (10 mg/ml) tem de ser retirada e, em seguida, injetada rapidamente numa solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Para instruções acerca da diluição e preparação do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao temsirolímus, aos seus metabolitos (incluindo sirolímus), ao polissorbato 80, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Utilização de temsirolímus em doentes com LCM com compromisso hepático moderado ou grave.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A incidência e gravidade dos acontecimentos adversos são dependentes da dose. Os doentes a receber a dose inicial de 175 mg por semana para o tratamento do LCM devem ser cuidadosamente seguidos para que se possa decidir sobre as reduções/atrasos nas doses.

População pediátrica

Não se recomenda a utilização de temsirolimus em doentes pediátricos (ver secções 4.2, 4.8 e 5.1).

Idosos

Com base nos resultados de um estudo clínico de Fase 3 no CCR, os doentes idosos (≥ 65 anos de idade) têm maior probabilidade de sofrer certas reações adversas, incluindo edema, diarreia e pneumonia. Com base nos resultados de um estudo clínico de Fase 3 no LCM, os doentes idosos (≥ 65 anos de idade) têm maior probabilidade de sofrer certas reações adversas, incluindo derrame pleural, ansiedade, depressão, insónia, dispneia, leucopenia, linfopenia, mialgia, artralgia, perda do paladar, tonturas, infeção respiratória superior, mucosite e rinite.

Compromisso renal/insuficiência renal

A depuração de temsirolimus pelos rins é insignificante; não foram realizados estudos em doentes com compromisso renal variável (ver secções 4.2 e 5.2). Temsirolimus não foi estudado em doentes submetidos a hemodiálise.

Foi observada insuficiência renal (incluindo resultados fatais) em doentes em tratamento com temsirolimus no CCR avançado e/ou com insuficiência renal preexistente (ver secção 4.8).

Compromisso hepático

O tratamento de doentes com compromisso hepático deve ser feito com precaução.

O temsirolimus é depurado predominantemente pelo fígado. Num estudo de Fase 1, aberto, de escalada de dose, em 110 participantes com malignidades avançadas e função hepática normal ou comprometida, as concentrações de temsirolimus e do seu metabolito sirolimus aumentaram em doentes com valores de aspartato aminotransferase (AST) ou bilirrubina elevados. Recomenda-se a avaliação dos valores de AST e bilirrubina antes do início da administração de temsirolimus e, posteriormente, de forma periódica. Observou-se um aumento de acontecimentos fatais em doentes com compromisso hepático moderado a grave. Os acontecimentos fatais incluíram os devido à progressão da doença; no entanto, não se pode excluir uma relação causal.

Com base no estudo de Fase 1, não se recomenda um ajuste posológico de temsirolimus em doentes com CCR com valores basais das plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$ e compromisso hepático ligeiro a moderado (bilirrubina total até 3 vezes o limite superior normal [LSN] sem nenhum valor de AST fora da normalidade, ou como definido nas Classes A e B de Child-Pugh). Em doentes com CCR e compromisso hepático grave (bilirrubina total >3 vezes o LSN sem nenhum valor de AST fora da normalidade, ou como definido na Classe C de Child-Pugh), a dose recomendada para doentes com valores basais de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$ é de 10 mg, uma vez por semana, em perfusão intravenosa durante um período de 30-60 minutos (ver secção 4.2).

Hemorragia intracerebral

Os doentes com tumores do sistema nervoso central (SNC) (tumores primários do SNC ou metástases) e/ou em tratamento com terapêutica anticoagulante poderão apresentar um risco aumentado de desenvolver hemorragia intracerebral (incluindo resultados fatais) durante a terapêutica com temsirolimus.

Trombocitopenia, neutropenia e anemia

No ensaio clínico em LCM observaram-se trombocitopenia e/ou neutropenia dos graus 3 e 4 (ver secção 4.8). Os doentes em tratamento com temsirolimus que desenvolvam trombocitopenia podem ter um aumento do risco de acontecimentos hemorrágicos, incluindo epistaxe (ver secção 4.8). Os

doentes em tratamento com temsirolímus com neutropenia de base podem estar em risco de desenvolver neutropenia febril. Foram comunicados casos de anemia em CCR e LCM (ver secção 4.8). É recomendada uma monitorização com hemograma completo antes de iniciar a terapêutica com temsirolímus e, posteriormente, de forma periódica.

Infeções

Os doentes podem estar imunossuprimidos e devem ser cuidadosamente observados para a ocorrência de infeções, incluindo infeções oportunistas. Nos doentes a receber 175 mg/semana para tratamento de LCM observaram-se aumentos substanciais das infeções (incluindo infeções dos Graus 3 e 4) comparativamente com os doentes que receberam doses mais baixas e comparativamente com a quimioterapia convencional. Foram comunicados casos de pneumonia por *pneumocystis jiroveci* (PPC), alguns com consequências fatais, em doentes que receberam temsirolímus, tendo muitos dos quais recebido também corticosteroides ou outros agentes imunossupressores. Deve considerar-se a profilaxia contra PPC em doentes a quem seja necessária a administração concomitante de corticosteroides ou outros agentes imunossupressores, de acordo com a prática clínica habitual.

Cataratas

Foram observadas cataratas em alguns doentes tratados com a associação de temsirolímus e interferão- α (IFN- α).

Hipersensibilidade/reações à perfusão

Têm sido associadas à administração de temsirolímus reações de hipersensibilidade/reações à perfusão (incluindo algumas com risco de vida e reações fatais raras), incluindo mas não se limitando a rubor, dor no peito, dispneia, hipotensão, apneia, perda da consciência, hipersensibilidade e anafilaxia (ver secção 4.8). Estas reações podem ocorrer muito precocemente na primeira perfusão, mas podem também ocorrer nas perfusões subsequentes. Os doentes devem ser monitorizados precocemente durante o decurso da perfusão e devem estar disponíveis os cuidados de suporte apropriados. A perfusão de temsirolímus deve ser interrompida em todos os doentes com reações graves à perfusão e deve ser administrada a terapêutica médica apropriada. Deve ser feita uma avaliação do risco-benefício antes de continuar a terapêutica com temsirolímus em doentes com reações graves ou que coloquem a vida em risco.

Se um doente desenvolver uma reação de hipersensibilidade durante a perfusão com temsirolímus apesar da pré-medicação, a perfusão deverá ser interrompida e o doente observado durante pelo menos 30 a 60 minutos (dependendo da gravidade da reação). Fica ao critério do médico retomar o tratamento após a administração de um antagonista do recetor H₁ (difenidramina ou um anti-histamínico similar) e de um antagonista do recetor H₂ (20 mg de famotidina intravenosa ou 50 mg de ranitidina intravenosa) aproximadamente 30 minutos antes de reiniciar a perfusão com temsirolímus. Deverá considerar-se a administração de corticosteroides; contudo, não foi estabelecida a eficácia do tratamento com corticosteroides nesta situação. A perfusão pode então ser retomada a uma velocidade mais lenta (até 60 minutos) e deve completar-se no período de seis horas a partir do momento em que temsirolímus é inicialmente adicionado à solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Uma vez que se recomenda a administração de um anti-histamínico H₁ aos doentes antes de iniciar a perfusão intravenosa com temsirolímus, temsirolímus deve ser usado com precaução em doentes com hipersensibilidade conhecida a anti-histamínicos ou em doentes que não podem ser medicados com anti-histamínicos por outras razões médicas.

Reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas/anafilactóides, angioedema, dermatite exfoliativa e vasculite de hipersensibilidade foram associadas à administração oral de sirolímus.

Hiperglicemia/intolerância à glucose/diabetes mellitus

Os doentes devem ser informados que o tratamento com temsirolimus pode estar associado a um aumento do nível de glucose no sangue em doentes diabéticos e não diabéticos. No ensaio clínico em CCR, um ensaio clínico de Fase 3 no CCR, 26% dos doentes apresentaram hiperglicemia como acontecimento adverso. No ensaio clínico em LCM, um ensaio clínico de Fase 3 no LCM, 11% dos doentes apresentaram hiperglicemia como acontecimento adverso. Tal pode resultar na necessidade de um aumento da dose, ou o início de tratamento com insulina e/ou com um agente hipoglicemiante. Os doentes devem ser aconselhados a relatar sede excessiva ou qualquer aumento no volume ou frequência de micção.

Doença pulmonar intersticial

Registaram-se casos de pneumonite intersticial não-específica, incluindo notificações de casos fatais, que ocorreram em doentes em tratamento semanal com temsirolimus intravenoso. Alguns doentes eram assintomáticos ou apresentavam sintomas mínimos, tendo a pneumonite sido detetada por exame de tomografia computadorizada ou radiografia ao tórax. Outros apresentavam sintomas como dispneia, tosse e febre. Em alguns doentes foi necessário interromper o temsirolimus ou iniciar tratamento com corticosteroides e/ou antibióticos, enquanto outros doentes continuaram o tratamento sem intervenção adicional. Recomenda-se que os doentes sejam submetidos a uma avaliação radiográfica inicial por tomografia computadorizada pulmonar ou radiografia ao tórax antes do início da terapêutica com temsirolimus. Podem ser consideradas avaliações periódicas de seguimento. Recomenda-se que os doentes sejam monitorizados atentamente quanto à ocorrência de sintomas clínicos respiratórios e os doentes devem ser alertados para comunicar de imediato qualquer novo sintoma respiratório ou o seu agravamento. Se se desenvolverem sintomas respiratórios clinicamente significativos, a administração de temsirolimus pode ser suspensa até à recuperação dos sintomas e melhoria dos resultados radiográficos relacionados com pneumonite. As infeções oportunistas, como a PPC, devem ser tidas em conta no diagnóstico diferencial. Pode ser considerado tratamento empírico com corticosteroides e/ou antibióticos. Para doentes que necessitem de utilização de corticosteroides, pode considerar-se a profilaxia contra PPC, de acordo com a prática clínica habitual.

Hiperlipidemia

A utilização de temsirolimus foi associada a um aumento de triglicéridos e colesterol séricos. No ensaio clínico 1 em CCR, a hiperlipidemia foi notificada como acontecimento adverso em 27% dos doentes. No ensaio clínico em LCM, a hiperlipidemia foi notificada como acontecimento adverso em 9,3% dos doentes. Pode ser necessário iniciar ou aumentar a dose de medicamentos antilipidémicos. Antes e durante o tratamento com temsirolimus devem ser determinados os níveis séricos de colesterol e triglicéridos. A conhecida associação de temsirolimus à hiperlipidemia pode predispor a enfarte do miocárdio.

Complicações na cicatrização de feridas

A utilização de temsirolimus tem sido associada a uma cicatrização anormal; conseqüentemente, é necessária precaução na utilização de temsirolimus no período peri-cirúrgico.

Malignidades

A imunossupressão poderá causar o possível desenvolvimento de linfoma e outras malignidades, particularmente cutâneas. Como é usual, para doentes com risco aumentado de desenvolverem cancro da pele, a exposição à luz solar e luz ultravioleta (UV) deve ser limitada através do uso de vestuário de proteção e da aplicação de protetor solar com fator de proteção elevado.

Utilização concomitante de temsirolimus com sunitinib

A associação de temsirolimus com sunitinib resultou em toxicidade limitante da dose. As toxicidades limitantes da dose (erupção maculopapular eritematosa de Grau 3/4, gota/celulite que necessitou de

hospitalização) foram observadas em 2 de 3 doentes que receberam tratamento na primeira coorte de um estudo de Fase 1, nas doses de temsirolimus de 15 mg intravenoso por semana e sunitinib 25 mg orais por dia (Dias 1-28 seguidos por repouso de 2 semanas) (ver secção 4.5).

Utilização concomitante de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e/ou bloqueadores dos canais de cálcio

Deve ter-se precaução quando o temsirolimus é administrado concomitantemente com inibidores da ECA (p. ex., ramipril) e/ou bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex. amlodipina). Em doentes que receberam concomitantemente temsirolimus com inibidores da ECA e/ou bloqueadores dos canais de cálcio é possível existir um risco aumentado de edema angioneurótico (incluindo reações tardias ocorrendo no período de dois meses após o início da terapêutica) (ver secções 4.5 e 4.8).

Agentes indutores do metabolismo CYP3A

Agentes tais como a carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina e hipericão (erva de S. João) são fortes indutores do CYP3A4/5, o que pode diminuir a exposição às substâncias ativas, temsirolimus e seu metabolito, sirolimus. Assim, em doentes com CCR, deve evitar-se a administração contínua para além de 5-7 dias de agentes com o potencial de indução do CYP3A4/5. Em doentes com LCM, recomenda-se evitar a coadministração de indutores do CYP3A4/5 dada a administração de uma dose mais elevada de temsirolimus (ver secção 4.5).

Agentes inibidores do metabolismo CYP3A

Agentes tais como os inibidores da protease (nelfinavir, ritonavir), antifúngicos (p.ex., itraconazol, cetoconazol, voriconazol) e nefazodona são fortes inibidores do CYP3A4 e podem aumentar as concentrações sanguíneas das substâncias ativas, de temsirolimus e do seu metabolito, sirolimus. Assim, deve evitar-se o tratamento concomitante com agentes com elevado potencial de inibição do CYP3A4. O tratamento concomitante com inibidores moderados do CYP3A4 (p.ex., aprepitane, eritromicina, fluconazol, verapamil, sumo de toranja) devem apenas ser administrados com precaução nos doentes a receber 25 mg e devem ser evitados nos doentes a receber doses de temsirolimus mais elevadas do que 25 mg (ver secção 4.5). Devem considerar-se tratamentos alternativos com agentes sem potencial de inibição do CYP3A4 (ver secção 4.5).

Vacinação

Os imunossuppressores podem afetar a resposta à vacinação. Durante o tratamento com temsirolimus, a vacinação pode ser menos efetiva. A utilização de vacinas vivas deve ser evitada durante o tratamento com temsirolimus. Exemplos de vacinas vivas são: sarampo, papeira, rubéola, poliomielite oral, Bacillus Calmette-Guérin (BCG), febre-amarela, varicela e vacinas tifoideas TY21a.

Informação sobre os excipientes

Etanol

Após a primeira diluição do concentrado com 1,8 ml do solvente fornecido, a mistura concentrado-solvente contém 35% de volume de etanol (álcool); i.e., até 0,693 g por dose de 25 mg de temsirolimus, equivalente a 18 ml de cerveja ou a 7 ml de vinho por dose. Os doentes a quem se administra a dose mais alta de 175 mg de temsirolimus para o tratamento inicial do LCM podem receber até 4,85 g de etanol (equivalente a 122 ml de cerveja ou 49 ml de vinho por dose).

Um exemplo de exposição ao etanol com base em dose diária única máxima (ver secção 4.2) é o seguinte:

- A administração da dose mais alta de 175 mg de tensiolimus para o tratamento inicial do LCM a um adulto que pese 70 kg iria resultar numa exposição de 69,32 mg/kg de etanol, o que pode causar um aumento na concentração de álcool no sangue de cerca de 11,5 mg/100 ml.

Para comparação, num adulto que beba um copo de vinho ou 500 ml de cerveja, a concentração de álcool no sangue será provavelmente cerca de 50 mg/100 ml.

É pouco provável que a quantidade de etanol neste medicamento tenha efeitos em adultos e adolescentes, e é pouco provável que os seus efeitos em crianças sejam perceptíveis. Pode ter alguns efeitos, tais como sonolência, em recém-nascidos e crianças pequenas.

O teor de etanol neste medicamento deve ser considerado cuidadosamente nos seguintes grupos de doentes, que podem ter um risco superior de efeitos adversos relacionados com o etanol:

- Mulheres grávidas ou a amamentar (ver secção 4.6)
- Doentes alcoólicos

A ter em consideração em mulheres grávidas ou a amamentar, crianças e grupos de alto risco, tais como doentes com patologia hepática ou epilepsia. A quantidade de álcool neste medicamento pode alterar os efeitos de outros medicamentos.

A administração concomitante com medicamentos que contenham p. ex. propilenoglicol ou etanol pode levar à acumulação de etanol e induzir efeitos adversos, particularmente em crianças pequenas com baixa ou imatura capacidade metabólica.

A quantidade de álcool neste medicamento pode afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.7).

Propilenoglicol

Torisel contém propilenoglicol (ver secção 2). Um exemplo da exposição ao propilenoglicol com base na dose diária (ver secção 4.2) é o seguinte: A dose mais alta de 175 mg de tensiolimus para o tratamento inicial do LCM administrada a um adulto com 70 kg de peso resultaria numa exposição ao propilenoglicol de 50,33 mg/kg/dia.

É necessária monitorização médica, incluindo a determinação do hiato osmolar e/ou aniónico, em doentes com funções renal e/ou hepática comprometidas a receber ≥ 50 mg/kg/dia de propilenoglicol. Têm sido notificados vários efeitos adversos atribuídos ao propilenoglicol, tais como disfunção renal (necrose tubular aguda), insuficiência renal aguda e disfunção hepática.

A administração prolongada de medicamentos contendo propilenoglicol, bem como a administração concomitante com outros substratos para a álcool desidrogenase (p ex., etanol), aumenta o risco de acumulação de propilenoglicol e toxicidade, especialmente em doentes com compromisso hepático ou renal.

Doses de propilenoglicol ≥ 1 mg/kg/dia podem induzir efeitos adversos graves nos recém-nascidos, ao passo que doses ≥ 50 mg/kg/dia podem induzir efeitos adversos em crianças com menos de 5 anos de idade e devem ser consideradas apenas numa base caso a caso.

A administração de ≥ 50 mg/kg/dia de propilenoglicol a mulheres grávidas ou a amamentar deve ser considerada apenas numa base caso a caso (ver secção 4.6).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Utilização concomitante de temsirolimus com sunitinib

A associação de temsirolimus com sunitinib resultou em toxicidade limitante da dose. As toxicidades limitantes da dose (erupção maculopapular eritematosa de Grau 3/4, gota/celulite que necessitou de hospitalização) foram observadas em 2 de 3 doentes que receberam tratamento na primeira coorte de um estudo de Fase 1, nas doses de temsirolimus de 15 mg intravenoso por semana e sunitinib 25 mg orais por dia (Dias 1-28 seguidos por repouso de 2 semanas) (ver secção 4.4).

Utilização concomitante de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e/ou bloqueadores dos canais de cálcio

Em doentes que receberam temsirolimus ou outros inibidores da mTOR em associação com um inibidor da ECA (p. ex., ramipril) e/ou um bloqueador dos canais de cálcio (p. ex. amlodipina) observou-se um aumento da incidência de edema angioneurótico (incluindo reações tardias ocorrendo no período de dois meses após o início da terapêutica) (ver secções 4.4 e 4.8).

Agentes indutores do metabolismo CYP3A

A administração concomitante de temsirolimus com rifampicina, um potente indutor do CYP3A4/5, não teve efeito significativo na concentração máxima ($C_{m\acute{a}x}$) do temsirolimus e área sob a curva de concentração vs. tempo (AUC) após administração intravenosa, mas diminuiu a $C_{m\acute{a}x}$ do sirolimus em 65% e a AUC em 56%, comparativamente com o tratamento com temsirolimus em monoterapia. Por isso, deve evitar-se o tratamento concomitante com agentes com potencial de indução do CYP3A4/5 [p.ex., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina e hipericão (erva de S. João)] (ver secção 4.4).

Agentes inibidores do metabolismo CYP3A

A administração concomitante de temsirolimus 5 mg com cetoconazol, um potente inibidor do CYP3A4, não teve efeito significativo na $C_{m\acute{a}x}$ do temsirolimus ou na AUC; no entanto, a AUC do sirolimus aumentou 3,1 vezes, e a AUC_{total} (temsirolimus + sirolimus) aumentou 2,3 vezes comparativamente ao temsirolimus em monoterapia. O efeito nas concentrações de sirolimus não ligado não foi determinado, mas espera-se que seja maior do que o efeito nas concentrações no sangue total devido a uma saturação da ligação aos glóbulos vermelhos. O efeito pode também ser mais pronunciado numa dose de 25 mg. Assim, as substâncias que sejam inibidores potentes da atividade do CYP3A4 (p.ex., nelfinavir, ritonavir, itraconazol, cetoconazol, voriconazol, nefazodona) aumentam as concentrações sanguíneas de sirolimus. Deve evitar-se o tratamento concomitante de temsirolimus com agentes que tenham forte potencial inibidor do CYP3A4 (ver secção 4.4).

O tratamento concomitante com inibidores moderados do CYP3A4 (p.ex., diltiazem, verapamil, claritromicina, eritromicina, aprepitante, amiodarona) deve apenas ser administrado com precaução nos doentes a receber 25 mg e deve evitar-se nos doentes a receber doses de temsirolimus mais elevadas do que 25 mg.

Interação com medicamentos metabolizados pelo CYP2D6 ou CYP3A4/5

Em 23 indivíduos saudáveis, a concentração de desipramina, um substrato do CYP2D6, não foi afetada aquando da co-administração de 25 mg de temsirolimus. O efeito da inibição do CYP2D6 após administração de doses únicas de 175 mg e 75 mg foi investigado em 36 doentes com LCM, incluindo 4 com metabolização fraca. A análise de farmacocinética da população, com base em amostras espaçadas não indicaram um efeito de interação clinicamente significativo na AUC e na $C_{m\acute{a}x}$ da desipramina, um substrato do CYP2D6. Não se espera qualquer efeito clinicamente significativo quando temsirolimus é co-administrado com agentes que são metabolizados pelo CYP2D6.

O efeito de doses de 175 ou 75 mg de temsirolímus sobre os substratos do CYP3A4/5 não foi estudado. No entanto, estudos *in vitro* em microsomas de fígado humano, seguidos de modelação farmacocinética com base fisiológica, indicaram que a concentração sanguínea atingida após uma dose de 175 mg de temsirolímus provavelmente conduza uma inibição relevante do CYP3A4/5 (ver secção 5.2). Desta forma, recomenda-se precaução durante a administração concomitante de temsirolímus numa dose de 175 mg com fármacos que sejam metabolizados predominantemente via CYP3A4/5 e que apresentem uma janela terapêutica estreita.

Interações com medicamentos que são substratos da glicoproteína-P

Num estudo *in vitro*, o temsirolímus inibiu o transporte dos substratos da glicoproteína-P (gp-P) com um valor de IC₅₀ de 2 µM. O efeito da inibição da gp-P não foi investigada *in vivo* num estudo clínico de interação fármaco-fármaco, no entanto, os dados preliminares recentes de um estudo de Fase 1 sobre a associação lenalidomida (dose de 25 mg) e temsirolímus (dose de 20 mg) parecem suportar as observações *in vitro* e sugerir um maior risco de acontecimentos adversos. Desta forma, quando o temsirolímus é coadministrado com medicamentos que sejam substratos da gp-P (ex.: digoxina, vincristina, colchicina, dabigatran, lenalidomida e paclitaxel) deve ser efetuada uma monitorização rigorosa dos acontecimentos adversos relacionados com a coadministração destes medicamentos.

Agentes anfífilicos

O temsirolímus tem sido associado a fosfolipidose nos ratos. A fosfolipidose não tem sido observada nos ratinhos e macacos tratados com temsirolímus, nem foi documentada nos doentes tratados com temsirolímus. Embora a fosfolipidose não se tenha revelado um risco para os doentes tratados com temsirolímus, é possível que a administração concomitante do temsirolímus com outros agentes anfífilicos, como a amiodarona ou estatinas, possa resultar num aumento do risco de toxicidade pulmonar anfífilica.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/ Contraceção masculina e feminina

Devido a desconhecer-se o risco associado a uma possível exposição durante a fase inicial da gravidez, mulheres com potencial risco para engravidar têm de ser aconselhadas a evitar uma gravidez enquanto estiverem a ser tratadas com Torisel.

Os homens com companheiras com potencial para engravidar devem utilizar contraceção medicamente aceitável durante o tratamento com Torisel (ver secção 5.3).

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de temsirolímus em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva. Em estudos de reprodução em animais, o temsirolímus causou embrio/fetotoxicidade que se manifestou pela mortalidade e redução do peso do feto (associado a atrasos na ossificação do esqueleto) em ratos e coelhos. Foram observados efeitos teratogénicos (onfalocelo) em coelhos (ver secção 5.3).

Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. O Torisel não pode ser utilizado durante a gravidez, a não ser que o risco para o embrião seja justificado pelo benefício esperado para a mãe. O teor em etanol deste medicamento deve ser levado em consideração para as mulheres grávidas (ver secção 4.4).

Torisel contém propilenoglicol (ver secção 4.4). O propilenoglicol não demonstrou causar toxicidade reprodutiva ou no desenvolvimento em animais ou humanos, contudo, pode chegar ao feto. A administração de ≥ 50 mg/kg/dia de propilenoglicol a mulheres grávidas deve ser considerada apenas numa base caso a caso.

Amamentação

Desconhece-se se o temsirolimus é excretado no leite materno humano. A excreção do temsirolimus no leite não foi estudada em animais. No entanto, o sirolimus, o principal metabolito do temsirolimus, é excretado no leite de ratos a amamentar. Dado o potencial de reações adversas do temsirolimus em lactentes amamentados, durante o tratamento deve suspender-se a amamentação.

O teor em etanol deste medicamento deve ser levado em consideração para as mulheres que estão a amamentar (ver secção 4.4).

Torisel contém propilenoglicol (ver secção 4.4). O propilenoglicol não tenha demonstrado causar toxicidade reprodutiva ou no desenvolvimento em animais ou humanos, contudo, foi encontrado no leite e pode ser absorvido por via oral por um lactente a amamentar. A administração de ≥ 50 mg/kg/dia de propilenoglicol a mulheres a amamentar deve ser considerada apenas numa base caso a caso.

Fertilidade

Em ratos machos, foram relatadas diminuição da fertilidade e reduções parcialmente reversíveis na contagem de espermatozoides (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Temsirolimus tem efeitos nulos ou desprezáveis na capacidade de conduzir e utilizar máquinas, com base na evidência disponível.

A quantidade de etanol neste medicamento pode afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.4), nos doentes que recebem a dose mais alta de 175 mg intravenosa de temsirolimus para o tratamento do LCM.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações mais graves observadas com temsirolimus em ensaios clínicos são reações de hipersensibilidade/reações à perfusão (incluindo algumas com risco de vida e reações fatais raras), hiperglicemia/intolerância à glucose, infeções, doença pulmonar intersticial (pneumonite), hiperlipidemia, hemorragia intracraniana, insuficiência renal, perfuração intestinal, complicações da cicatrização de feridas, trombocitopenia, neutropenia (incluindo neutropenia febril), embolismo pulmonar.

As reações adversas (todos os graus) observadas em, pelo menos, 20% dos doentes nos ensaios de registo no CCR e no LCM incluem anemia, náuseas, erupção cutânea (incluindo erupção cutânea, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea pustular), diminuição do apetite, edema, astenia, fadiga, trombocitopenia, diarreia, pirexia, epistaxe, inflamação da mucosa, estomatite, vômitos, hiperglicemia, hipercolesterolemia, disgeusia, prurido, tosse, infeção, pneumonia, dispneia.

Foram observadas cataratas em alguns doentes tratados com a associação de temsirolimus e IFN- α .

Com base nos resultados dos ensaios de fase 3, os doentes idosos podem ter maior probabilidade de sofrer determinadas reações adversas incluindo edema da face, pneumonia, derrame pleural, ansiedade, depressão, insónia, dispneia, leucopenia, linfopenia, mialgia, artralgia, ageusia, tonturas, infecção respiratória superior, mucosite e rinite.

As reações adversas graves observadas nos ensaios clínicos de temsirolímus no CCR avançado mas não nos ensaios clínicos de temsirolímus no LCM incluem: anafilaxia, cicatrização de feridas diminuída, insuficiência renal com consequências fatais e embolismo pulmonar.

As reações adversas graves observadas nos ensaios clínicos de temsirolímus no LCM mas não nos ensaios clínicos de temsirolímus no CCR avançado incluem: trombocitopenia e neutropenia (incluindo neutropenia febril).

Ver secção 4.4 para informação adicional relativamente a reações adversas graves, incluindo ações adequadas a serem tomadas se ocorrerem reações específicas.

A ocorrência de efeitos indesejáveis após a dose de 175 mg de temsirolímus/semana para o tratamento do LCM, p.ex. infeções do Grau 3 ou 4 ou trombocitopenia, está associada com uma incidência mais elevada do que a observada, quer com temsirolímus 75 mg/semana, quer com a quimioterapia convencional.

Lista das reações adversas em formato tabelar

As reações adversas notificadas nos ensaios de fase 3 no CCR e no LCM estão indicadas abaixo (Tabela 1), por classes de sistemas de órgãos, frequência e grau de gravidade (NCI-CTCAE). As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1: Reações adversas de ensaios clínicos no CCR (estudo 3066K1-304) e no LCM (estudo 3066K1-305)

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas	Todos os graus n (%)	Graus 3 & 4 n (%)
Infeções e infestações	Muito frequentes	Infeções bacterianas e virais (incluindo infecção, infecção viral, celulite, herpes zoster, herpes oral, gripe, herpes simplex, herpes zoster oftálmico, infecção pelo vírus herpes, infecção bacteriana, bronquite*, abscesso, infecção de feridas, infecção de feridas pós-cirurgia)	91 (28,3)	18 (5,6)
		Pneumonia ^a (incluindo pneumonia intersticial)	35 (10,9)	16 (5,0)
	Frequentes	Sépsis* (incluindo choque séptico)	5 (1,6)	5 (1,6)
		Candidíase (incluindo candidíase oral e anal) e infeções fúngicas/infeções fúngicas da pele	16 (5,0)	0 (0,0)
		Infeção do trato urinário (incluindo cistite)	29 (9,0)	6 (1,9)
		Infeção do trato respiratório superior	26 (8,1)	0 (0,0)
		Faringite	6 (1,9)	0 (0,0)
		Sinusite	10 (3,1)	0 (0,0)

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas	Todos os graus n (%)	Graus 3 & 4 n (%)
		Rinite	7 (2,2)	0 (0,0)
		Foliculite	4 (1,2)	0 (0,0)
	Pouco frequentes	Laringite	1 (0,3)	0 (0,0)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Neutropenia	46 (14,3)	30 (9,3)
		Trombocitopenia**	97 (30,2)	56 (17,4)
		Anemia	132 (41,1)	48 (15)
	Frequentes	Leucopenia **	29 (9,0)	10 (3,1)
		Linfopenia	25 (7,8)	16 (5,0)
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Reações de hipersensibilidade/hipersensibilidade ao fármaco	24 (7,5)	1 (0,3)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Hiperglicemia	63 (19,6)	31 (9,7)
		Hipercolesterolemia	60 (18,7)	1 (0,3)
		Hipertrigliceridemia	56 (17,4)	8 (2,5)
		Diminuição do apetite	107 (33,3)	9 (2,8)
		Hipocalemia	44 (13,7)	13 (4,0)
	Frequentes	Diabetes mellitus	10 (3,1)	2 (0,6)
		Desidratação	17 (5,3)	8 (2,5)
		Hipocalcemia	21 (6,5)	5 (1,6)
		Hipofosfatemia	26 (8,1)	14 (4,4)
		Hiperlipidemia	4 (1,2)	0 (0,0)
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes	Insônia	45 (14,0)	1 (0,3)
	Frequentes	Depressão	16 (5,0)	0 (0,0)
		Ansiedade	28 (8,7)	0 (0,0)
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Disgeusia	55 (17,1)	0 (0,0)
		Cefaleia	55 (17,1)	2 (0,6)
	Frequentes	Tonturas	30 (9,3)	1 (0,3)
		Parestesias	21 (6,5)	1 (0,3)
		Sonolência	8 (2,5)	1 (0,3)
		Ageusia	6 (1,9)	0 (0,0)
	Pouco frequentes	Hemorragia intracraniana	1 (0,3)	1 (0,3)
Afeções oculares	Frequentes	Conjuntivite (incluindo conjuntivite, alterações lacrimais)	16 (5,0)	1 (0,3)
	Pouco frequentes	Hemorragia ocular***	3 (0,9)	0 (0,0)
Cardiopatas	Pouco frequentes	Derrame pericárdico	3 (0,9)	1 (0,3)
Vasculopatas	Frequentes	Tromboembolismo venoso (incluindo trombose venosa profunda, trombose venosa)	7 (2,2)	4 (1,2)

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas	Todos os graus n (%)	Graus 3 & 4 n (%)
		Tromboflebite	4 (1,2)	0 (0,0)
		Hipertensão	20 (6,2)	3 (0,9)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Dispneia ^a	79 (24,6)	27 (8,4)
		Epistaxe **	69 (21,5)	1 (0,3)
		Tosse	93 (29,0)	3 (0,9)
	Frequentes	Doença pulmonar intersticial ^{a,****}	16 (5,0)	6 (1,9)
		Derrame pleural ^{a,b}	19 (5,9)	9 (2,8)
Pouco frequentes	Embolismo pulmonar ^a	2 (0,6)	1 (0,3)	
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas	109 (34,0)	5 (1,6)
		Diarreia	109 (34,0)	16 (5,0)
		Estomatite	67 (20,9)	3 (0,9)
		Vômitos	57 (17,8)	4 (1,2)
		Obstipação	56 (17,4)	0 (0,0)
		Dor abdominal	56 (17,4)	10 (3,1)
	Frequentes	Hemorragia gastrointestinal (incluindo hemorragia anal, retal, hemorroidal, dos lábios e boca, sangramento das gengivas)	16 (5,0)	4 (1,2)
		Gastrite **	7 (2,1)	2 (0,6)
		Disfagia	13 (4,0)	0 (0,0)
		Distensão abdominal	14 (4,4)	1 (0,3)
		Estomatite aftosa	15 (4,7)	1 (0,3)
		Dor oral	9 (2,8)	1 (0,3)
		Gengivite	6 (1,9)	0 (0,0)
		Pouco frequentes	Perfuração intestinal ^a /duodenal	2 (0,6)
	Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea (incluindo erupção cutânea, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção cutânea papular)	138 (43,0)
Prurido (incluindo prurido generalizado)			69 (21,5)	4 (1,2)
Pele seca			32 (10,0)	1 (0,3)
Frequentes		Dermatite	6 (1,9)	0 (0,0)
		Erupção cutânea exfoliativa	5 (1,6)	0 (0,0)
		Acne	15 (4,7)	0 (0,0)
		Alterações das unhas	26 (8,1)	0 (0,0)
		Equimose***	5 (1,6)	0 (0,0)
		Petéquias***	4 (1,2)	0 (0,0)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Muito frequentes	Artralgia	50 (15,6)
	Dor nas costas		53 (16,5)	8 (2,5)
	Frequentes	Mialgia	19 (5,9)	0 (0,0)
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Insuficiência renal ^a	5 (1,6)	0 (0,0)
Perturbações	Muito	Fadiga	133 (41,4)	31 (9,7)

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas	Todos os graus n (%)	Graus 3 & 4 n (%)
gerais e alterações no local de administração	frequentes	Edema (incluindo edema generalizado, edema facial, edema periférico, edema do escroto, edema genital)	122 (38,0)	11 (3,4)
		Astenia ^a	67 (20,9)	16 (5,0)
		Inflamação das mucosas	66 (20,6)	7 (2,2)
		Pirexia	91 (28,3)	5 (1,6)
		Dor	36 (11,2)	7 (2,2)
		Arrepios	32 (10,0)	1 (0,3)
	Dor no peito	32 (10,0)	1 (0,3)	
	Pouco frequentes	Cicatrização de feridas diminuída	2 (0,6)	0 (0,0)
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Aumento da creatinina no sangue	35 (10,9)	4 (1,2)
	Frequentes	Aspartato aminotransferase aumentada	27 (8,4)	5 (1,6)
	Frequentes	Alanina aminotransferase aumentada	17 (5,3)	2 (0,6)

a: Um caso fatal

b: Ocorreu um evento de derrame pleural fatal no braço de dose baixa (175/25 mg) do estudo LCM

*A maioria das reações de Grau 3 e superior NCI-CTC foi observada nos ensaios clínicos de temsirolimus no LCM

**A maioria das reações de todos os graus NCI-CTC foi observada nos ensaios clínicos de temsirolimus no LCM

***Todas as reações de grau 1 e 2 NCI-CTC foram observadas nos ensaios clínicos de temsirolimus no LCM

**** Doença Pulmonar Intersticial define-se como um grupo de Termos Preferidos relacionados: doença intersticial pulmonar (n = 6), pneumonite^a (n = 7), alveolite (n = 1), alveolite alérgica (n = 1), fibrose pulmonar (n = 1) e pneumonia eosinofílica (n = 0).

As reações adversas que foram notificadas durante a experiência pós-comercialização encontram-se listadas abaixo (Tabela 2).

Tabela 2: Reações adversas notificadas no contexto pós-comercialização

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações	Raro	Pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Doenças do sistema imunitário	Desconhecido	Reações do tipo edema angioneurótico
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Desconhecido	Síndrome de Stevens-Johnson
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Desconhecido	Rabdomiólise

Descrição de reações adversas selecionadas

Experiência pós-comercialização

Foram comunicadas reações do tipo edema angioneurótico em alguns doentes que receberam, concomitantemente, temsirolimus e inibidores da ECA.

Foram comunicados casos de PPC, alguns com consequências fatais (ver secção 4.4).

População pediátrica

Num estudo de Fase 1/2, administrou-se temsirolimus a 71 doentes (59 doentes com idades entre 1 e 17 anos, e 12 doentes com idades entre 18 e 21 anos), em doses de 10 mg/m² a 150 mg/m² (ver secção 5.1).

As reações adversas notificadas numa maior percentagem de doentes foram hematológicas (anemia, leucopenia, neutropenia e trombocitopenia), metabólicas (hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hiperglicemia, aumento da aspartato aminotransferase sérica (AST) e alanina aminotransferase sérica (ALT)) e digestivas (mucosite, estomatite, náuseas e vômitos).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existe tratamento específico para sobredosagem com temsirolimus. Enquanto o temsirolimus tem sido administrado de modo seguro a doentes com cancro renal, em doses intravenosas repetidas de até 220 mg/m², no LCM, um doente que recebeu duas administrações de 330 mg de temsirolimus/semana teve hemorragia retal de Grau 3 e diarreia de Grau 2.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antineoplásicos, inibidores da proteína quinase, código ATC: L01E G01

Mecanismo de ação

O temsirolímus é um inibidor seletivo do mTOR (alvo da rapamicina do mamífero). O temsirolímus liga-se a uma proteína intracelular (FKBP-12) e o complexo proteína-temsirolímus liga-se e inibe a atividade do mTOR que controla a divisão celular. *In vitro*, em concentrações elevadas (10-20 μM), o temsirolímus pode ligar-se e inibir o mTOR na ausência de FKBP-12. Observa-se uma resposta bifásica à dose na inibição do crescimento celular. As concentrações elevadas têm como resultado uma inibição completa do crescimento celular *in vitro*, enquanto a inibição mediada apenas pelo complexo FKBP-12/temsirolímus tem como resultado uma diminuição de, aproximadamente, 50% da proliferação celular. A inibição da atividade do mTOR resulta num atraso do crescimento da fase G1 em concentrações nanomolares e numa suspensão do crescimento em concentrações micromolares das células tumorais tratadas, devido a uma disrupção seletiva da tradução de proteínas reguladoras do ciclo celular, tais como, ciclinas tipo D, c-myc e ornitina descarboxilase. Quando a atividade de mTOR é inibida, a sua capacidade de fosforilar e, por conseguinte, de controlar a atividade dos fatores de tradução das proteínas (4E-BP1 e S6K, ambas a jusante do mTOR na via P13 quinase/AKT) que controlam a divisão celular, é bloqueada.

Além de regular o ciclo celular das proteínas, o mTOR pode regular a tradução dos fatores induzidos pela hipoxia, HIF-1 e HIF-2 alfa. Estes fatores de transcrição regulam a capacidade do tumor se adaptar a microambientes de hipoxia e de produzir o fator de crescimento vascular endotelial angiogénico (VEGF). Assim, o efeito antitumoral do temsirolímus, pode também, em parte, derivar da sua capacidade de diminuir os níveis de HIF e VEGF no tumor ou no microambiente do tumor, comprometendo o desenvolvimento de vasos.

Eficácia e segurança clínicas

Carcinoma das células renais

A segurança e a eficácia do temsirolímus no tratamento do CCR avançado foram avaliadas nos 2 estudos clínicos, aleatorizados, seguintes:

Ensaio clínico 1 em CCR

O ensaio clínico 1 em CCR foi um estudo aberto de Fase 3, multicêntrico, aleatorizado, com 3 braços, em doentes com CCR avançado não tratados previamente e com 3 ou mais de 6 fatores de prognóstico de risco pré-selecionados (menos de 1 ano entre a data inicial de diagnóstico de CCR e a aleatorização, grau de atividade de Karnofsky de 60 ou 70, hemoglobina menor que o limite inferior normal, cálcio corrigido superior a 10 mg/dl, lactato desidrogenase 1,5 vezes acima do limite superior normal, mais de 1 órgão metastizado). O estudo teve como objetivo primário a sobrevida global (OS). Os objetivos secundários incluíram a sobrevida livre de progressão (PFS), a taxa de resposta objetiva (ORR), taxa de benefício clínico, o tempo até falência do tratamento (TTF), e parâmetros da sobrevida ajustada pela qualidade. Os doentes foram estratificados de acordo com o seu estado prévio à nefrectomia dentro de 3 regiões geográficas e distribuídos aleatoriamente (1:1:1) para serem tratados com IFN- α em monoterapia (n = 207), ou com temsirolímus em monoterapia (25 mg, semanalmente; n = 209), ou com a associação de IFN- α e temsirolímus (n = 210).

No ensaio clínico 1, em CCR temsirolímus 25 mg foi associado a uma vantagem estatisticamente significativa comparativamente ao IFN- α em relação ao objetivo primário de sobrevida global na 2ª análise intermédia pré-especificada (n = 446 eventos, p = 0,0078). O braço correspondente a temsirolímus demonstrou um aumento de 49% na mediana de OS comparativamente ao braço correspondente ao IFN- α . O temsirolímus também foi associado a vantagens estatisticamente significativas sobre o IFN- α nos objetivos secundários de PFS, TTF e taxa de benefício clínico.

A associação de 15 mg de temsirolímus e IFN- α não resultou num aumento significativo da sobrevida global quando comparada com o IFN- α em monoterapia quer na análise intermédia (mediana 8,4 vs. 7,3 meses, taxa de risco = 0,96, p = 0,6965), quer na análise final (mediana 8,4 vs. 7,3 meses, taxa de risco = 0,93, p = 0,4902). O tratamento com a associação temsirolímus e IFN- α resultou num aumento

estatisticamente significativo da incidência de determinados acontecimentos adversos de Grau 3-4 (perda de peso, anemia, neutropenia, trombocitopenia e inflamação das mucosas) quando comparado com os acontecimentos adversos observados nos braços do estudo relativos a IFN- α ou temsirolimus em monoterapia.

Resumo dos resultados de eficácia de temsirolimus no ensaio clínico 1 em CCR

Parâmetro	temsirolimus n = 209	IFN- α n = 207	Valor de P ^a	Taxa de Risco (IC 95%) ^b
Análise intermédia pré-especificada				
Mediana da sobrevida global Meses (IC 95%)	10,9 (8,6 - 12,7)	7,3 (6,1 - 8,8)	0,0078	0,73 (0,58 - 0,92)
Análise final				
Mediana da sobrevida global Meses (IC 95%)	10,9 (8,6 - 12,7)	7,3 (6,1 - 8,8)	0,0252	0,78 (0,63 - 0,97)
Mediana da avaliação independente da sobrevida livre de progressão Meses (IC 95%)	5,6 (3,9 - 7,2)	3,2 (2,2 - 4,0)	0,0042	0,74 (0,60 - 0,91)
Mediana da avaliação pelo investigador da sobrevida livre de progressão Meses (IC 95%)	3,8 (3,6 - 5,2)	1,9 (1,9 - 2,2)	0,0028	0,74 (0,60 - 0,90)
Avaliação independente da taxa de resposta global % (IC 95%)	9,1 (5,2 - 13,0)	5,3 (2,3 - 8,4)	0,1361 ^c	NA

IC = intervalo confiança; NA = não aplicável.

- Baseado no teste log-rank estratificado por nefrectomia prévia e região.
- Baseado no Modelo de Risco Proporcional de Cox estratificado por nefrectomia prévia e região (o IC 95% é apenas descritivo).
- Baseado no Teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por nefrectomia prévia e região.

No ensaio clínico 1 em CCR, 31% dos doentes tratados com temsirolimus tinham idade igual ou superior a 65 anos. Nos doentes com menos de 65 anos, a mediana da sobrevida global foi de 12 meses (IC 95% 9,9-14,2) com uma taxa de risco de 0,67 (IC 95% 0,52-0,87) comparativamente aos doentes tratados com IFN- α . Nos doentes com 65 ou mais anos de idade a mediana da sobrevida global foi de 8,6 meses (IC 95% 6,4-11,5) com uma taxa de risco de 1,15 (IC 95% 0,78-1,68), comparativamente aos doentes tratados com IFN- α .

Ensaio clínico 2 em CCR

O ensaio clínico 2 em CCR foi um estudo multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, em doentes em ambulatório para avaliar a eficácia, segurança e farmacocinética de três níveis de dose de temsirolimus, quando administradas a doentes com CCR avançado, previamente tratados. O objetivo de eficácia primário foi a ORR, e a OS também foi avaliada. Cento e onze doentes (111) foram distribuídos aleatoriamente numa proporção de 1:1:1 para serem tratados com 25 mg, 75 mg, ou 250 mg de temsirolimus intravenoso semanalmente. No braço dos 25 mg (n = 36), todos os doentes tinham doença metastática; 4 (11%) não tinham sido sujeitos previamente a quimio- ou imunoterapia; 17 (47%) tinham um tratamento anterior e 15 (42%) tinham 2 ou mais tratamentos anteriores para

CCR. Vinte e sete (27,75%) tinham sido submetidos a uma nefrectomia. Vinte e quatro (24,67%) tinham um grau de atividade (PS) do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) = 1 e 12 (33%) um PS ECOG = 0.

Nos doentes tratados semanalmente com 25 mg de temsirolimus, a OS foi de 13,8 meses (IC 95%: 9,0 - 18,7 meses); a ORR foi de 5,6% (IC 95%: 0,7 - 18,7 %).

Linfoma das células do manto

A segurança e a eficácia de temsirolimus intravenoso no tratamento de doentes refratários e/ou com recaída do LCM foram estudadas no estudo clínico de Fase 3 seguinte:

Ensaio clínico em LCM

O ensaio clínico em LCM foi um estudo controlado, aleatorizado, aberto, multicêntrico, realizado em doentes em ambulatório, comparativo de 2 regimes posológicos diferentes de temsirolimus com uma escolha de terapêutica do investigador, em doentes refratários e/ou com recaída do LCM. Foram elegíveis para o estudo os indivíduos com LCM (confirmado pela histologia, fenótipo imunológico e análise da ciclina D1), que tinham recebido tratamento anterior com 2 a 7 terapêuticas, incluindo antraciclinas e agentes alquilantes, e rituximab (e podendo incluir transplante de células estaminais hematopoiéticas) e que eram refratários e/ou que tinham sofrido recaída. Os indivíduos foram distribuídos aleatoriamente numa razão 1:1:1 para serem tratados com temsirolimus intravenoso 175 mg (3 doses sucessivas por semana) seguidas por 75 mg por semana (n = 54), temsirolimus intravenoso 175 mg (3 doses sucessivas por semana) seguidas por 25 mg por semana (n = 54), ou a escolha do investigador de um agente terapêutico em monoterapia (tal como especificado no protocolo; n = 54). As escolhas de terapêuticas do investigador incluíram: gemcitabina (intravenosa: 22 [41,5%]), fludarabina (intravenosa: 12 [22,6%] ou oral: 2 [3,8%]), clorambucil (oral: 3 [5,7%]), cladribina (intravenosa: 3 [5,7%]), etoposido (intravenoso: 3 [5,7%]), ciclofosfamida (oral: 2 [3,8%]), talidomida (oral: 2 [3,8%]), vinblastina (intravenosa: 2 [3,8%]), alemtuzumab (intravenoso: 1 [1,9%]), e lenalidomida (oral: 1 [1,9%]). O objetivo principal do estudo foi a PFS, determinada por revisão efetuada por painel de radiologistas e oncologistas independentes. Os objetivos secundários de eficácia incluíram a OS e a ORR.

Os resultados do ensaio clínico em LCM estão resumidos na tabela seguinte. O temsirolimus 175/75 (temsirolimus, 175 mg por semana, durante 3 semanas seguido por 75 mg semanalmente) teve como resultado uma melhoria na PFS, comparativamente com a terapêutica escolhida pelo investigador, em doentes refratários e/ou com recaída do LCM, que foi estatisticamente significativa (taxa de risco = 0,44; valor P = 0,0009). A mediana da PFS do grupo tratado com temsirolimus 175/75 (4,8 meses) teve um prolongamento de 2,9 meses comparativamente com o grupo tratado com a terapêutica escolhida pelo investigador (1,9 meses). A OS foi semelhante.

O temsirolimus foi também associado com vantagens estatisticamente significativas sobre a alternativa escolhida pelo investigador em relação ao objetivo secundário de ORR. As avaliações de PFS e ORR basearam-se numa avaliação independente, efetuada sobre ocultação, dos resultados de radiologia sobre a resposta tumoral utilizando os critérios do *International Workshop Criteria*.

Resumo dos resultados de eficácia de temsirolimus no ensaio clínico em LCM

Parâmetro	Temsirolimus 175/75 mg n = 54	Escolha do investigador (escolha do inv) n = 54	Valor de p	Taxa de risco (IC 97,5%) ^a
Mediana da sobrevida livre de progressão^b Meses (IC 97,5%)	4,8 (3,1; 8,1)	1,9 (1,6; 2,5)	0,0009 ^c	0,44 (0,25; 0,78)
Taxa de resposta objetiva^b % (IC 95%)	22,2 (11,1; 33,3)	1,9 (0,0; 5,4)	0,0019 ^d	NA
Sobrevida global Meses (IC 95%)	12,8 (8,6; 22,3)	10,3 (5,8; 15,8)	0,2970 ^c	0,78 (0,49; 1,24)
Taxa de sobrevida após um ano % (IC 97,5%)	0,47 (0,31; 0,61)	0,46 (0,30; 0,60)		

^a Comparativamente com a escolha do inv com base no modelo do risco proporcional de Cox.

^b A avaliação da doença baseia-se na revisão das radiografias por radiologistas independentes e na revisão dos dados clínicos por oncologistas independentes.

^c Comparativamente com a escolha do inv com base no teste de log-rank.

^d Comparativamente apenas com a escolha do inv com base no teste exato de Fisher.

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; NA = não aplicável.

O grupo de tratamento com temsirolimus 175 mg (3 doses semanais sucessivas) seguidas por 25 mg semanalmente não teve como resultado o aumento significativo da PFS comparativamente com a alternativa escolhida pelo investigador (mediana de 3,4 vs. 1,9 meses, taxa de risco = 0,65, IC = 0,39, 1,10, p = 0,0618).

No ensaio clínico em LCM não se observaram diferenças relativas à eficácia nos doentes no que diz respeito a: idade, género, raça, região geográfica, ou características da doença de base.

População pediátrica

Num estudo exploratório de eficácia e de segurança de Fase 1/2, administrou-se temsirolimus a 71 doentes (59 doentes com idades entre 1 e 17 anos, e 12 doentes com idades entre 18 e 21 anos), por perfusão intravenosa durante 60 minutos, uma vez por semana, em ciclos de 3 semanas. Na Parte 1, 14 doentes com idades entre 1 a 17 anos com tumores sólidos recorrentes/refratários avançados receberam temsirolimus em doses de 10 mg/m² a 150 mg/m². Na Parte 2, 45 doentes com idades entre 1 a 17 anos com rhabdomyosarcoma, neuroblastoma ou glioma de alto grau recorrentes/com recaída receberam temsirolimus uma vez por semana na dose de 75 mg/m². Os acontecimentos adversos foram, de um modo geral, semelhantes aos observados nos adultos (ver secção 4.8).

O temsirolimus demonstrou ser ineficaz em doentes pediátricos com neuroblastoma, rhabdomyosarcoma e glioma de alto grau (n=52). A taxa de resposta objetiva, em doentes com neuroblastoma, foi de 5,3% (IC 95%: 0,1%, 26,0%). Após 12 semanas de tratamento, não foi observada resposta em doentes com rhabdomyosarcoma ou glioma de alto grau. Nenhuma das 3 coortes cumpriu os critérios para avançar para a segunda fase do desenho de Simon de 2 fases.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Torisel em todos os subgrupos da população pediátrica no LCM (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração de uma dose única intravenosa de 25 mg de temsirolimus em doentes com cancro, a C_{max} média no sangue total foi 585 ng/ml (coeficiente de variação [CV] = 14%) e a AUC média no sangue foi de 1627 ng•h/ml (CV = 26%). No caso dos doentes que recebem 175 mg por semana, durante 3 semanas, seguidos por 75 mg por semana, a C_{max} estimada no sangue total no final da perfusão foi de 2457 ng/ml durante a Semana 1, e 2574 ng/ml durante a Semana 3.

Distribuição

O temsirolimus apresenta um declive poliexponencial nas concentrações de sangue total, sendo a distribuição atribuída à ligação preferencial à FKBP-12 nas células sanguíneas. A média \pm desvio padrão (DP) da constante de dissociação (k_d) da ligação foi de $5,1 \pm 3,0$ ng/ml, denotando a concentração na qual 50% dos locais de ligação das células do sangue foram ocupados. A distribuição do temsirolimus é dose-dependente com uma média (percentis 10^o, 90^o) de ligação específica máxima das células do sangue de 1,4 mg (0,47 a 2,5 mg). Após a dose única de 25 mg de temsirolimus intravenoso, o volume de distribuição médio no estado estacionário no sangue total dos doentes com cancro foi de 172 litros.

Biotransformação

O sirolimus, um metabolito do temsirolimus igualmente potente, foi observado como sendo o principal metabolito nos seres humanos, após tratamento intravenoso. Durante os estudos *in vitro* do metabolismo do temsirolimus foram observados, sirolimus, seco-temsirolimus e seco-sirolimus; as vias metabólicas adicionais foram a hidroxilação, redução e desmetilação. Após a dose intravenosa única de 25 mg em doentes com cancro, a AUC do sirolimus foi 2,7 vezes a AUC do temsirolimus, devido principalmente à mais prolongada semivida do sirolimus.

Eliminação

Após uma dose intravenosa única de 25 mg de temsirolimus, a média \pm DP da depuração sistémica do temsirolimus do sangue total foi de $11,4 \pm 2,4$ l/h. As semividas médias do temsirolimus e sirolimus foram de 17,7 horas e 73,3 horas, respetivamente. Após a administração de temsirolimus [¹⁴C], a excreção foi predominantemente por via fecal (78%), tendo a depuração renal da substância ativa e metabolitos sido estimada em 4,6% da dose administrada. Os conjugados sulfato e glucuronido não foram detetados nas amostras fecais humanas, o que sugere que a sulfatação e glucuronidação não parecem ser as principais vias envolvidas na excreção do temsirolimus. Desta forma, não se espera que os inibidores destas vias metabólicas afetem a depuração do temsirolimus.

Os valores previstos pelo modelo para a depuração plasmática, após a administração da dose de 175 mg durante 3 semanas, e subsequentemente 75 mg durante 3 semanas, indicam que as concentrações de vale de temsirolimus e do metabolito sirolimus são de, aproximadamente, 1,2 ng/ml e 10,7 ng/ml, respetivamente.

O temsirolimus e sirolimus demonstraram ser substratos da glicoproteína-P (gp-P) *in vitro*.

Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

Inibição das isoformas CYP

Nos estudos *in vitro* em microssomas de fígado humano, o temsirolimus inibiu a atividade catalítica

dos CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C9 e CYP2C8 com valores K_i de 3,1, 1,5, 14 e 27 μM , respetivamente.

Os valores IC_{50} para a inibição do CYP2B6 e CYP2E1 pelo temsirolimus foram de 48 e 100 μM , respetivamente. Com base numa concentração $C_{\text{máx}}$ média de 2,6 μM de temsirolimus no sangue total de doentes LCM a receberem a dose de 175 mg verifica-se um potencial para interações com medicamentos administrados concomitantemente que sejam substratos do CYP3A4/5 em doentes tratados com a dose de 175 mg de temsirolimus (ver secção 4.5). A modelação farmacocinética com base fisiológica demonstrou que após quatro semanas de tratamento com temsirolimus, a AUC do midazolam aumentou 3 a 4 vezes e a $C_{\text{máx}}$ cerca de 1,5 vezes quando midazolam foi tomado algumas horas após o início da perfusão de temsirolimus. No entanto, é pouco provável que as concentrações de temsirolimus no sangue total após administração intravenosa de temsirolimus inibam a depuração metabólica dos medicamentos concomitantes que sejam substratos do CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 ou CYP2E1.

Populações especiais

Compromisso hepático

O temsirolimus deve ser utilizado com precaução no tratamento de doentes com compromisso hepático.

O temsirolimus é depurado predominantemente pelo fígado.

A farmacocinética do temsirolimus e sirolimus foi investigada num estudo aberto, de escalada de dose, em 110 participantes com malignidades avançadas e função hepática normal ou comprometida. Em 7 doentes com compromisso hepático grave (ODWG, grupo D) e que receberam uma dose de 10 mg de temsirolimus, a AUC média do temsirolimus foi de $\sim 1,7$ vezes superior comparativamente a 7 doentes com compromisso hepático ligeiro (ODWG, grupo B). Em doentes com compromisso hepático grave, recomenda-se uma redução da dose de temsirolimus para 10 mg de modo a obterem-se níveis de temsirolimus em adição a sirolimus no sangue ($\text{AUC}_{\text{total}}$ média de aproximadamente 6510 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $n=7$) que se aproximem aos obtidos após uma dose de 25 mg ($\text{AUC}_{\text{total}}$ média de aproximadamente 6580 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$; $n=6$) em doentes com função renal normal (ver secções 4.2 e 4.4).

A $\text{AUC}_{\text{total}}$ de temsirolimus e sirolimus no dia 8, em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, a receber 25 mg de temsirolimus, foi semelhante à observada em doentes sem compromisso hepático a receber 75 mg ($\text{AUC}_{\text{total}}$ média ligeira: aproximadamente 9770 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $n=13$; moderada: aproximadamente 12380 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $n=6$; normal: aproximadamente 10580 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $n=4$).

Género, peso, raça, idade

A farmacocinética do temsirolimus e sirolimus não são afetadas de modo significativo pelo género. Não se verificou nenhuma diferença relevante na exposição quando se compararam os dados da população Caucasiana com os da população Japonesa ou Negra.

Na análise dos dados de farmacocinética com base na população, o aumento do peso corporal (entre 38,6 e 158,9 kg) foi associado com níveis de vale da curva de concentração de duas vezes os níveis de sirolimus no sangue total.

Estão disponíveis dados de farmacocinética do temsirolimus e sirolimus em doentes até aos 79 anos de idade. A idade parece não afetar significativamente a farmacocinética do temsirolimus e sirolimus.

População pediátrica

Na população pediátrica, a depuração do temsirolimus foi inferior e a exposição (AUC) foi superior, comparativamente aos adultos. Em contraste, a exposição ao sirolimus foi comensuravelmente reduzida em doentes pediátricos, de tal modo que a exposição total medida como a soma das AUCs de temsirolimus e sirolimus ($\text{AUC}_{\text{total}}$) foi comparável à dos adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As reações adversas seguintes não foram observadas nos ensaios clínicos, mas sim em animais com níveis de exposição idênticos ou até inferiores aos níveis de exposição clínicos e podem ter relevância clínica: vacuolização das células dos ilhéus pancreáticos (rato), degeneração testicular tubular (ratinho, rato e macaco), atrofia linfóide (ratinho, rato e macaco), inflamação celular mista do cólon/cego (macaco) e fosfolipidose pulmonar (rato).

Foi observada, em macacos, diarreia com inflamação celular mista do cego ou cólon tendo esta sido associada a resposta inflamatória, a qual poderá dever-se a um distúrbio da flora intestinal normal.

Respostas inflamatórias gerais, indicadas pelo aumento de fibrinogénio e neutrófilos, e/ou alterações das proteínas plasmáticas, foram observadas em ratinhos, ratos e macacos, embora nalguns casos, estas alterações clínicas da patologia sejam atribuídas à inflamação intestinal ou da pele, tal como referido acima. Para alguns animais, não houve observações clínicas específicas ou alterações histológicas que sugiram inflamação.

O temsirolímus não demonstrou ser genotóxico numa série de ensaios *in vitro* (mutação reversa bacteriana em *Salmonella typhimurium* e *Escherichia coli*, pró-mutação das células de linfoma no rato e aberrações cromossómicas das células do ovário no hamster chinês) e *in vivo* (micronúcleo no rato).

Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade com temsirolímus; no entanto, o sirolímus, o principal metabolito do temsirolímus no ser humano, demonstrou ser carcinogénico em ratinhos e ratos. Nos estudos de carcinogenicidade efetuados em ratinhos e/ou ratos, foram relatados os seguintes efeitos: leucemia granulocítica, linfoma, adenoma e carcinoma hepatocelular e adenoma testicular.

Foram observadas reduções do peso testicular e/ou lesões histológicas (p. ex. atrofia tubular e células tubulares gigantes) em ratinhos, ratos e macacos. Em ratos, estas alterações foram acompanhadas por uma diminuição do peso de órgãos sexuais secundários (epidídimo, próstata, vesícula seminal). Em estudos de toxicidade reprodutiva em animais, foram relatadas diminuição da fertilidade e reduções parcialmente reversíveis na contagem de espermatozoides, em ratos. A exposição em animais foi menor que a observada em seres humanos aos quais foram administradas doses clinicamente relevantes de temsirolímus.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Concentrado

Etanol anidro

DL-Alfa-Tocoferol (E 307)

Propilenoglicol (E 1520)

Ácido cítrico (E 330)

Solvente

Polissorbato 80 (E-433)

Macrogol 400

Etanol anidro

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

Torisel 30 mg concentrado não pode ser adicionado diretamente a soluções aquosas para perfusão. A adição direta de Torisel 30 mg concentrado a soluções aquosas resultará na precipitação do medicamento.

Diluir sempre o Torisel 30 mg concentrado com 1,8 ml do solvente fornecido antes de adicionar à solução para perfusão. A mistura concentrado-solvente só pode ser administrada em solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

Torisel, quando diluído, contém polissorbato 80, o qual aumenta a taxa de extração do di-(2-etilhexil)ftalato (DEHP) do cloreto de polivinilo (PVC). Esta incompatibilidade tem de ser tida em consideração durante a preparação e administração de Torisel. É importante seguir cuidadosamente as recomendações das secções 4.2 e 6.6.

Os sacos e os dispositivos médicos com PVC não podem ser utilizados na administração de soluções contendo polissorbato 80, uma vez que o polissorbato 80 remove o DEHP do PVC.

6.3 Prazo de validade

Frasco fechado

3 anos

Após a primeira diluição de Torisel 30 mg concentrado com 1,8 ml do solvente fornecido

24 horas quando conservado a temperatura inferior a 25°C e protegido da luz.

Após diluição posterior da mistura concentrado-solvente com solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)

6 horas quando conservado a temperatura inferior a 25°C e protegido da luz.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C)

Não congelar.

Manter os frascos para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação após diluição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Concentrado

Frasco para injetáveis de vidro transparente (tipo 1) com rolha de borracha butílica, fecho de plástico “flip-top” e selo de alumínio contendo 1,2 ml de concentrado.

Solvente

Frasco para injetáveis de vidro transparente (tipo 1) com rolha de borracha butílica, fecho de plástico “flip-top” e selo de alumínio contendo 2,2 ml de solvente.

Apresentação: 1 frasco para injetáveis de concentrado e 1 frasco para injetáveis de solvente.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Durante o manuseamento e preparação de misturas, Torisel deve ser protegido da luz ambiente excessiva e da luz solar.

Torisel, quando diluído, contém polissorbato 80 e, por conseguinte, têm de ser utilizados materiais de administração adequados (ver secções 6.1 e 6.2).

Os sacos/recipientes que entrem em contacto com Torisel têm de ser feitos de vidro, poliolefina ou polietileno.

O concentrado de Torisel e o solvente devem ser inspecionados visualmente para detetar eventuais partículas e descoloração antes da administração.

Não utilizar se forem observadas partículas ou descoloração. Utilizar um novo frasco para injetáveis.

Diluição

O concentrado para solução para perfusão tem de ser diluído com o solvente fornecido antes da administração na solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Nota: Para o LCM, são necessários vários frascos para injetáveis para cada dose superior a 25 mg. Cada frasco para injetáveis de Torisel deve ser diluído de acordo com as instruções abaixo. A quantidade necessária de mistura concentrado-solvente de cada frasco para injetáveis deve ser combinada numa seringa para rápida injeção em 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) (ver secção 4.2).

A mistura concentrado-solvente deve ser inspecionada visualmente para detetar eventuais partículas e descoloração.

Não utilizar se forem observadas partículas ou descoloração.

Durante o processo de preparação da solução, os 2 passos seguintes têm de ser efetuados em condições assépticas, de acordo com os padrões locais de manuseamento de medicamentos citotóxicos/citostáticos:

PASSO 1: DILUIÇÃO DO CONCENTRADO PARA SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO COM O SOLVENTE FORNECIDO

- Retirar 1,8 ml do solvente fornecido.
- Injetar 1,8 ml do solvente no frasco para injetáveis de Torisel 30 mg concentrado.
- Misturar bem o solvente e o concentrado invertendo o frasco para injetáveis. Deve ser dado tempo suficiente para que as bolhas de ar diminuam. A solução deve ser límpida a ligeiramente turva, incolor a ligeiramente amarelada ou amarela, essencialmente livre de partículas visíveis.

Um frasco para injetáveis de Torisel concentrado contém 30 mg de temsirolimus: quando 1,2 ml de concentrado são adicionados a 1,8 ml de solvente fornecido, obtém-se um volume total de 3,0 ml e a concentração do temsirolimus será de 10 mg/ml. A mistura concentrado-solvente é estável a temperatura inferior a 25°C durante 24 horas.

PASSO 2: ADMINISTRAÇÃO DA MISTURA CONCENTRADO PARA SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO-SOLVENTE NA SOLUÇÃO INJETÁVEL DE CLORETO DE SÓDIO A 9 MG/ML (0,9%)

- Retirar a quantidade necessária da mistura concentrado-solvente (contendo temsirolimus a 10 mg/ml) do frasco para injetáveis; i.e., 2,5 ml para uma dose de temsirolimus de 25 mg.
- Injetar rapidamente o volume extraído em 250 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), para garantir uma mistura adequada.

Misturar por inversão do saco ou frasco, evitando agitar excessivamente para não causar espuma.

A solução final diluída no saco ou frasco deve ser inspecionada visualmente para detetar eventuais partículas ou descoloração antes da administração. A mistura de Torisel em solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) deve ser protegida da luz ambiente excessiva e da luz solar.

Para o LCM, serão necessários vários frascos para injetáveis para cada dose acima de 25 mg.

Administração

- A administração da solução final diluída deve ser completada nas 6 horas a partir do momento em que o Torisel foi primeiramente adicionado à solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).
- Torisel é administrado por perfusão durante um período de 30 a 60 minutos, uma vez por semana. A utilização de uma bomba de perfusão é o método de perfusão preferencial, para garantir a administração correta do medicamento.
- Têm de ser utilizados materiais de administração apropriados para evitar a perda excessiva de medicamento e diminuir a taxa de extração do DEHP. O material de administração tem de ser composto de tubos sem DEHP e sem PVC e com filtro apropriado. É recomendado, na administração, um filtro em linha de polietersulfona com poro de tamanho não superior a 5 micra para evitar a possibilidade de injetar partículas maiores do que 5 micra. Se o dispositivo de administração disponível não possuir um filtro em linha incorporado, deverá adicionar-se um filtro no final do dispositivo (i.e. um filtro final) antes da mistura chegar à veia do doente. Podem usar-se diferentes tipos de filtro final variando os tamanhos de poro de 0,2 micra até 5 micra. Não se recomenda a utilização simultânea de filtro final e de filtro em linha (ver secções 6.1 e 6.2).
- Torisel, quando diluído, contém polissorbato 80 e, por conseguinte, têm de ser utilizados materiais de administração adequados (ver secções 6.1 e 6.2). É importante que as recomendações na secção 4.2 sejam seguidas cuidadosamente.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/424/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de novembro de 2007

Data da última renovação: 13 de julho de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

11/2021

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>