

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Torisell[®]
Temsirolimus
Solución inyectable
25 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Torisell[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Temsirolimus

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

Cada frasco ampula con polvo liofilizado
contiene:

Temsirolimus

25 mg

Excipiente c.s.

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Temsirolimus está indicado para el tratamiento de carcinoma de células renales avanzado.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración de una sola dosis intravenosa de temsirolimus 25 mg en pacientes con cáncer, la $C_{máx}$ media en sangre total fue 585 ng/mL (coeficiente de variación CV=14%), y la media del ABC (área bajo la curva) en sangre fue 1627 ng-h/mL (CV=26%). Para los pacientes recibiendo 175 mg semanales durante tres semanas seguido por 75 mg semanalmente, la $C_{máx}$ estimada en la sangre total al final de la infusión fue de 2457 ng/mL durante la Semana 1, y 2574 ng/ml durante la Semana 3.

Distribución

Temsirolimus presenta una reducción polieponential en concentraciones en sangre total y distribución, y es atribuible a la unión preferencial a FKBP-12 en células sanguíneas. La media (desviación estándar, DE) de la constante de disociación (K_d) de la unión fue 5.1 (3.0) ng/ml, denotando la concentración en la cual 50% de los sitios de unión en células sanguíneas estaba ocupada. La distribución de temsirolimus es dependiente de la dosis con una media (percentiles 10o., 90o.) de unión máxima específica en células sanguíneas de 1.4 mg (0.47 a 2-5 mg). Después de una dosis intravenosa de 25 mg, el volumen medio de distribución en estado estable en sangre total de pacientes con cáncer fue 172 litros.

Metabolismo

Sirolimus, un metabolito igualmente potente de temsirolimus se observó como el principal metabolito en humanos después del tratamiento intravenoso. Durante los estudios del metabolismo de temsirolimus *in vitro*, se observaron sirolimus, seco-temsirolimus y seco-sirolimus; otras vías metabólicas fueron hidroxilación, reducción y desmetilación. Después de una sola dosis intravenosa de 25 mg en pacientes con cáncer, el ABC de sirolimus fue 2.7 veces la del ABC de temsirolimus, debido principalmente a la media vida más prolongada de sirolimus.

Eliminación

Después de la administración de una dosis única de temsirolimus 25 mg por vía intravenosa en pacientes con cáncer, la depuración sistémica media de sangre total de temsirolimus (VC) fue 16.2 (22%) L/hora. La vida media promedio de temsirolimus y la de sirolimus fueron 17.3 horas y 54.6 horas, respectivamente. Después de la administración de temsirolimus radiomarcado [¹⁴C], la excreción fue principalmente en heces (78%), siendo la eliminación renal del fármaco y metabolitos 4.6% de la dosis administrada.

Farmacocinética de la población

Ancianidad

En análisis de datos farmacocinéticos de la población, la edad no tuvo un efecto significativo en la disposición de temsirolimus o el metabolito sirolimus (ver sección Precauciones generales).

Población pediátrica

En los pacientes pediátricos con tumores sólidos recidivantes o refractarios, la eliminación de temsirolimus fue menor, y la exposición (ABC) fue mayor que en adultos. En contraste, la exposición a sirolimus se redujo proporcionalmente en pacientes pediátricos, de tal manera que la exposición neta, medida por la suma de temsirolimus y ABC de sirolimus (ABC_{sum}) fue comparable a la de los adultos (ver sección Precauciones generales).

Género

En análisis de datos farmacocinéticos de la población, el género no tuvo un efecto significativo en la disposición de temsirolimus o el metabolito sirolimus.

Peso corporal

En un análisis de datos en la población basados en farmacocinética, el cambio en concentración mínima del metabolito mayor del temsirolimus, sirolimus, para pacientes con un peso corporal incrementado (para pesos corporales entre 38.6 y 158.9 kg) fue limitado a dos veces el rango (de 8.28 a 16.7 ng/ml) en sangre total

Pacientes con insuficiencia renal

La eliminación de temsirolimus a través de los riñones es baja. Ya que las diferencias en la depuración de creatinina no afectan la disposición de temsirolimus, no es necesario cambiar el esquema de tratamiento intravenoso de temsirolimus para pacientes con insuficiencia renal (ver sección, Forma farmacéutica y formulación).

Pacientes con insuficiencia hepática o con deterioro hepático

Temsirolimus se elimina predominantemente por el hígado. Temsirolimus deberá utilizarse con precaución en pacientes con deterioro hepático. Temsirolimus está contraindicado en pacientes con bilirrubina >1.5 x ULN

Efecto de los alimentos

No se ha estudiado el efecto de los alimentos en la exposición después de una dosis intravenosa de temsirolimus.

MECANISMO DE ACCIÓN

Temsirolimus es un inhibidor selectivo de mTOR. Temsirolimus se une a una proteína intracelular (FKBP-12) y el complejo proteína-fármaco se fija e inhibe la actividad de mTOR que controla la división celular. *In vitro*, a concentraciones mayores (10-20µM) temsirolimus puede unirse e inhibir mTOR en ausencia de FKBP-12. Se observó una respuesta bifásica a la dosis, en la inhibición del crecimiento celular. Las concentraciones mayores dieron por resultado una inhibición completa del crecimiento celular *in vitro*, mientras que la inhibición mediada por el complejo FKBP-12/temsirolimus solo dio por resultado una disminución de aproximadamente el 50% en la proliferación celular. La inhibición de la actividad de mTOR resulta en una detención de la progresión de la fase de crecimiento G₁ en células tumorales tratadas resultantes de la interrupción selectiva de transcripción de proteínas reguladoras del ciclo celular, como ciclinas tipo D, c-myc y ornitina decarboxilasa. Cuando se inhibe la actividad mTOR, su capacidad de fosforilación, y por consiguiente el control de la actividad de los factores de transcripción de proteínas (4E-BP1 y S6K, ambas bajo la influencia de mTOR en la vía de la quinasa PI 3/AKT) que controlan la división celular, se bloquea.

Además de regular las proteínas del ciclo celular, mTOR puede regular la transcripción de factores inducibles por hipoxia, HIF-1 y HIF-2 alfa. Estos factores de transcripción regulan la capacidad de los tumores para adaptarse a los microambientes hipóxicos y para producir el factor angiogénico conocido como factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Por consiguiente, el efecto antitumoral de temsirolimus hasta cierto grado puede derivarse de la habilidad para disminuir los niveles de HIF y VEGF en el tumor o microambiente tumoral, impidiendo el desarrollo de vasos.

Propiedades farmacodinámicas

Relación concentración-efecto

El efecto del tratamiento intravenoso con temsirolimus en la inhibición de la fosforilación de la proteína S6-ribosomal en los linfocitos circulantes se examinó en 30 personas sanas. Los datos indican que la inhibición de la fosforilación de proteína fue rápida y dependiente de la dosis. Después de una sola dosis de temsirolimus 25 mg, se demostró 20% y 50% de inhibición de la proteína S6-ribosomal durante por lo menos 8 días y 3 días, respectivamente.

Efectos sobre la repolarización cardíaca (Estudio Thorough QT/QTc)

En un estudio consecutivo con asignación aleatoria, controlado con placebo y moxifloxacino, de 2 periodos, cruzado en un tercer periodo, 58 sujetos sanos recibieron una dosis IV única de 25 mg de temsirolimus. No se observaron efectos relacionados con la concentración en la duración del intervalo QT/QTc.

EFICACIA CLÍNICA

Cáncer de células renales

La seguridad y eficacia de temsirolimus en el tratamiento de carcinoma de células renales (CCR) avanzado se estudiaron en los siguientes dos estudios clínicos aleatorizados.

El estudio 1 fue un estudio Fase 3, multicéntrico, de 3 brazos, aleatorizado, abierto en pacientes sin tratamiento previo con carcinoma de células renales avanzado y con 3 o más de 6 factores de pronóstico de riesgo preseleccionados (menos de 1 año a partir del diagnóstico inicial de cáncer de células renales hasta la aleatorización, estado de desempeño de Karnofsky de 60 a 70, niveles de hemoglobina por debajo del límite inferior del normal, calcio corregido superior a 10 mg/dL, deshidrogenasa láctica > 1.5 veces el límite superior del normal, más de 1 sitio metastásico). El objetivo primario fue la supervivencia global (SG). Los objetivos finales secundarios incluyeron medición de supervivencia libre de progresión (SLP), tasa de respuesta objetiva (TRO), tasa de beneficio clínico, tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TFT) y supervivencia ajustada por calidad. Los pacientes se estratificaron por estado anterior a la nefrectomía en 3 regiones geográficas y se asignaron en forma aleatoria (1:1:1) para recibir interferón alfa (IFN-α) solo (n=207), temsirolimus solo (25 mg a la semana; n=209), o la combinación de IFN-α y temsirolimus (n=210).

El brazo tratado con combinación no presentó una razón beneficio-riesgo clínico positiva en comparación con IFN- α . El tratamiento con la combinación de temsirolimus 15 mg e IFN- α causó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de ciertos eventos adversos Grado 3 y 4 (pérdida de peso, anemia, neutropenia, trombocitopenia e inflamación de las mucosas) al compararlo con los eventos adversos observados en los brazos tratados sólo con IFN- α o temsirolimus 25 mg. La combinación de temsirolimus 15 mg e IFN- α no causó un aumento significativo en la SG cuando se comparó con IFN- α solo (media 8.4 vs. 7.3 meses, relación de riesgo =0.96, p=0.6965).

En esta sección se describe la información sobre los brazos tratados con temsirolimus 25 mg solo e IFN- α exclusivamente. Las características demográficas y de enfermedades de la población del estudio se presentan en la Tabla 1. Las características demográficas y de enfermedad basales estaban equilibradas en los brazos de tratamiento.

Tabla 1: Características demográficas y otras características basales de pacientes en el estudio clínico 1

Característica	Concentrado de temsirolimus para inyección 25 mg n (%)	IFN-α n (%)
Total de pacientes en el brazo de tratamiento	209	207
Edad		
< 65 años	145 (69.4)	142 (68.6)
≥ 65 años	64 (30.6)	65 (31.4)
Sexo		
Mujeres	70 (33.5)	59 (28.5)
Varones	139 (66.5)	148 (71.5)
Raza		
Blanca	186 (89.0)	191 (92.3)
Asiática	6 (2.9)	4 (1.9)
Negra	9 (4.3)	8 (3.9)
Otras	8 (3.8)	4 (1.9)
Nefrectomía previa		
No	70 (33.5)	68 (32.9)
Sí	139 (66.5)	139 (67.1)
Estadio de enfermedad en la basal		
Estadio IV	200 (95.7)	201 (97.1)
Estadio II recurrente	1 (0.5)	1 (0.5)
Estadio III recurrente	8 (3.8)	5 (2.4)
Tipo de célula primaria		
Clara	169 (82.0)	170 (82.5)
Indeterminada	24 (11.7)	23 (11.2)
No-clara	13 (6.3)	13 (6.3)
Desconocida	3	1

En el estudio 1, temsirolimus 25 mg se asoció con una ventaja estadísticamente significativa sobre IFN- α en el punto final primario de Supervivencia Global (SG) (tiempo desde la aleatorización hasta la muerte). El brazo tratado con temsirolimus presentó un aumento del 49% en la mediana de SG en comparación con el brazo tratado con IFN- α .

La figura 1 es una gráfica de Kaplan-Meier de SG en el estudio 1. Temsirolimus también se asoció con ventajas estadísticamente significativas sobre IFN- α en los puntos secundarios de SLP (tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o muerte, censados en la fecha de la última evaluación del tumor), TFT (tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad, muerte, suspensión del tratamiento debido a un evento adverso, la revocación del

consentimiento voluntario o el punto en el que resultó imposible dar seguimiento) y el índice de beneficio clínico (respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable por ≥ 24 semanas). Las evaluaciones de SLP, TRO y tasa de beneficio clínico se basaron en una evaluación radiológica ciega independiente de la respuesta del tumor usando criterios basados en Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST). El TFT utilizó la evaluación de progresión del investigador. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 2.

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global - Estudio 1

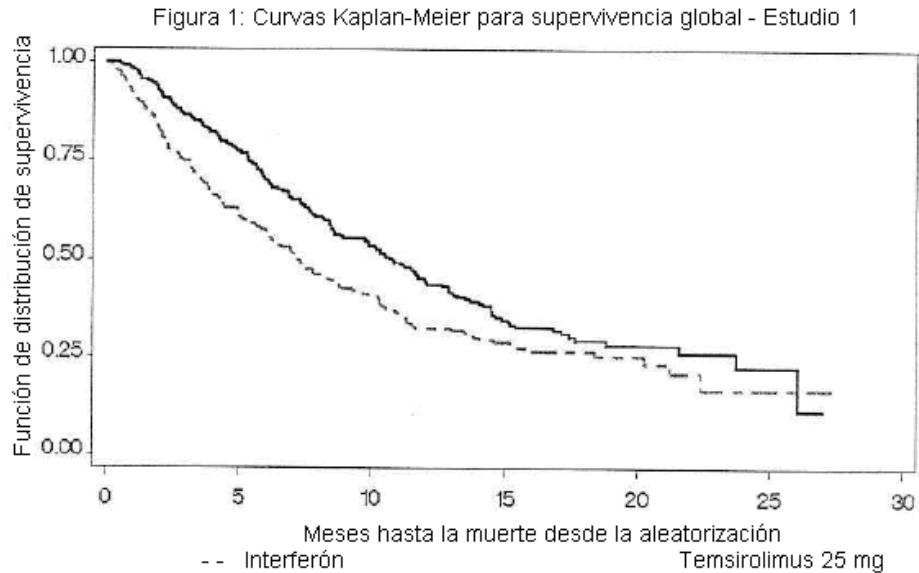


Tabla 2: Resumen de los resultados de eficacia en el Estudio Clínico 1

Parámetro	Concentrado de temsirolimus para inyección n= 209	IFN- α n = 207	Valor P^a	Relación de riesgo (IC 95%) ^b
Mediana de supervivencia global Meses (IC del 95%)	10.9 (8.6,12.7)	7.3 (6.1, 8.8)	0.0078*	0.73 (0.58, 0.92)
Mediana de supervivencia libre de progresión Meses (IC del 95%)	5.5 (3.9, 7.0)	3.1 (2.2,3.8)	0.0001	0.66 (0.53,0.81)
% de tasa de respuesta global (IC del 95%)	8.6 (4.8, 12.4)	4.8 (1.9, 7.8)	0.1232 ^c	NA
Mediana del tiempo hasta el fracaso del tratamiento Meses (IC del	3.8 (3.5,3.9)	1.9 (1.7,1.9)	<0.0001	0.61 (0.50. 0.74)

95%)				
% de tasa de beneficio clínico (IC del 95%)	32.1 (25.7, 38.4)	15.5 (10.5,20.4)	<0.0001 ^c	NA

IC = intervalo de confianza; NA = no aplicable.

* Una comparación se considera estadísticamente significativa si el valor p es < 0.0159 (límites de O'Brien-Fleming en 446 muertes).

- Basado en la prueba de rangos de logaritmos estratificada por nefrectomía previa y región.
- Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado por nefrectomía previa y región.
- Basado en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por nefrectomía previa y región.

En el estudio clínico 1, el 31% de los pacientes tratados con temsirolimus tenían 65 años o más. En pacientes más jóvenes la mediana de la SG fue de 12 meses (95% IC 9.9-14.5) con una relación de riesgo de 0.62 (95% IC 0.47-0.82), comparados con aquellos tratados con IFN- α . En pacientes de 65 años o más, la mediana de SG fue de 8.6 meses (95% IC 6.4-11.5) con una relación de riesgo de 1.08 (95% IC 0.71-1.63) comparados con aquellos tratados con IFN- α .

Supervivencia ajustada por calidad

La supervivencia ajustada por calidad se comparó en todos los grupos de tratamiento utilizando el enfoque de tiempo ajustado por calidad sin síntomas de la enfermedad ni toxicidad al tratamiento (Q-TWIST). El paciente ponderó el valor de supervivencia en presencia o ausencia de toxicidad o progresión respondiendo la escala EuroQoL 5D (EQ-5D) en la fase basal, Semanas 12 y 32, cuando se reportaba una toxicidad Grado 3 o 4, al presentar una recaída o progresión o al retirarse del estudio. Temsirolimus 25 mg está asociado con un aumento estadísticamente significativo en tiempo de supervivencia ajustada por calidad calculado en 1.3 meses (7.0 vs. 5.7 meses, 23%) comparado con IFN- α .

El estudio 3 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, en pacientes ambulatorios para evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética de tres niveles de dosis de temsirolimus administrado a pacientes con cáncer de células renales avanzado tratados previamente. El punto final primario de eficacia fue la tasa de respuesta objetiva (TRO).

También se evaluaron la tasa de beneficio clínico, SLP y SG. SLP se definió como el tiempo desde la primera dosis de temsirolimus hasta la progresión de la enfermedad o muerte. Ciento once pacientes (111) fueron asignados en forma aleatoria en una relación 1:1:1 para recibir temsirolimus 25 mg, 75 mg o 250 mg IV semanalmente. En el brazo de la dosis de 25 mg, todos los pacientes tenían enfermedad metastásica; 4 (11%) no habían recibido quimioterapia o inmunoterapia; 17 (47%) habían recibido un tratamiento; y 15 (42%) habían recibido 2 o más tratamientos para cáncer de células renales. Veintisiete (27.75%) habían sido sometidos a nefrectomía. Veinticuatro (24.67%) tenían una puntuación = 1 en el estado de desempeño del Grupo Cooperativo de Oncología del Este (ECOG, por sus siglas en inglés), y 12 (33%) una puntuación ECOG = 0.

Para pacientes tratados con temsirolimus IV 25 mg a la semana, la mediana de (SG) fue 13.8 meses (IC del 95% 9.0, 18.7 meses); la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue 6.3 meses (IC del 95%: 3.6, 7.8 meses); la TRO fue 5.6% (IC del 95%: 0.7, 18.7%), y la tasa de beneficio clínico fue 52.8% (IC del 95%: 35.5, 69.6%).

6. CONTRAINDICACIONES

Temsirolimus intravenoso está contraindicado en personas con hipersensibilidad conocida a temsirolimus o a cualquier componente de esta formulación.

Temsirolimus está contraindicado en pacientes con bilirrubina >1.5 x ULN (ver sección Precauciones generales)

7. PRECAUCIONES GENERALES

Reacciones de hipersensibilidad/infusión

Se han asociado a la administración con temsirolimus las reacciones de hipersensibilidad/infusión (incluyendo algunas que amenazan la vida y son reacciones raras y mortales) incluyendo pero no limitándose a rubor, dolor torácico, disnea, hipotensión, apnea, pérdida de la conciencia, hipersensibilidad y anafilaxia. Estas reacciones pueden ocurrir muy raramente al inicio de la primera infusión, pero pueden también ocurrir con las infusiones subsecuentes. Los pacientes deberán monitorearse de manera temprana durante la infusión y deberán contar con un cuidado adecuado. La infusión de temsirolimus deberá interrumpirse en todos los pacientes con reacciones a la infusión severas y se deberá administrar la terapia médica adecuada. Deberá realizarse una evaluación riesgo-beneficio antes de continuar con la terapia con temsirolimus en pacientes con reacciones severas o que amenazan la vida.

Sirolimus es el principal metabolito de temsirolimus; por consiguiente, temsirolimus se debe administrar con precaución en pacientes con hipersensibilidad a sirolimus.

Ya que se recomienda administrar un antihistamínico H₁ a los pacientes antes de iniciar la infusión intravenosa de temsirolimus, temsirolimus se debe usar con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a los antihistamínicos o que no puedan tomarlos por otras razones médicas.

Si un paciente desarrolla una reacción de hipersensibilidad durante la infusión de temsirolimus a pesar de la premedicación, la infusión se debe suspender y se debe observar al paciente por lo menos de 30 a 60 minutos (dependiendo de la severidad de la reacción). A criterio del médico, el tratamiento puede reanudarse con la administración de un antagonista del receptor H₁ (como difenhidramina), si no se administró previamente, y/o un antagonista del receptor H₂ (como famotidina 20 mg por vía intravenosa o ranitidina 50 mg por vía intravenosa) aproximadamente 30 minutos antes de reiniciar la infusión de temsirolimus. La infusión se puede reanudar a una velocidad más baja (hasta por 60 minutos).

Insuficiencia hepática

Temsirolimus fue evaluado en un estudio fase 1 de escalamiento de dosis en 110 pacientes con grados variables de funcionamiento hepático, con función hepática normal o insuficiencia hepática, según la definición de los niveles de AST y bilirrubina, y en pacientes con trasplante hepático (Tabla 3). Durante el estudio, los pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave tuvieron una tasa mayor de eventos adversos y muertes, incluyendo las muertes causadas por la progresión del cáncer subyacente, (Tabla 3).

Tabla 3. Eventos adversos en pacientes con neoplasia maligna avanzada y con función hepática normal o insuficiencia hepática

Función hepática*	Rango de dosis de Temsirolimus (mg)	Eventos adversos grado >3** n (%)	Promedio de muertes*** n (%)
Normal (n=25)	25 – 175	20 (80.0)	2 (8.0)
Insuficiencia Leve (n=39)	10 – 25	32 (82.1)	5 (12.8)
Insuficiencia Moderada (n=20)	10 – 25	19 (95.0)	8 (40.0)
Insuficiencia Severa (n=24)	7.5 – 15	23 (95.8)	13 (54.2)
Trasplante de hígado (n=2)	10	1 (50.0)	0 (0)

*Grupos de función hepática: normal = bilirrubina y AST \leq LSN (límite superior normal); leve = bilirrubina 1 – 1.5 x LSN o AST > LSN pero bilirrubina \leq LSN; moderada = bilirrubina >1.5 – 3 x LSN; severa = bilirrubina >3 x LSN; trasplante de hígado = cualquier nivel de bilirrubina y AST.

***Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Criterios Comunes en la Terminología para Eventos Adversos), versión 3.0, incluyendo todas las causalidades.

***Incluye las muertes debidas a la progresión del cáncer subyacente y a reacciones adversas.

La seguridad y la farmacocinética de temsirolimus fueron evaluadas en un estudio de Fase 1 de escalamiento de dosis en 110 pacientes con cáncer con grados variables de función hepática desde normal o con insuficiencia hepática. Los pacientes con bilirrubina basal > 1,5 x LSN experimentaron mayor toxicidad que los pacientes con bilirrubina basal \leq 1,5 x LSN durante el tratamiento con temsirolimus. La frecuencia global de Grado \geq 3 eventos adversos y muertes, incluyendo las muertes por enfermedad progresiva, fueron mayores en pacientes con bilirrubina basal > 1,5 x ULN. Temsirolimus está contraindicado en pacientes con bilirrubina > 1,5 x LSN, debido al riesgo aumentado de muerte, incluidas las muertes debido a la progresión del cáncer subyacente (ver sección, Contraindicaciones).

Proceda con cuidado al tratar a pacientes con insuficiencia hepática leve. Las concentraciones de temsirolimus y su metabolito sirolimus se incrementaron en los pacientes con elevación de AST o bilirrubina. Se recomienda valoración de los niveles de AST y de bilirrubina antes de iniciar la administración de temsirolimus y de forma periódica, posteriormente.

Hiperglucemia/Intolerancia a la glucosa

El uso del concentrado de temsirolimus para inyección en pacientes con carcinoma de células renales se asoció con aumentos en la glucosa sérica. En el estudio 1, un estudio clínico Fase 3 para cáncer de células renales (Estudio 3066K1-304), el 26% de los pacientes reportaron hiperglucemia como evento adverso. Esto puede hacer necesario un aumento de la dosis de insulina, o iniciar el tratamiento con insulina y/o un agente hipoglucemiante oral. Se debe recomendar a los pacientes que reporten si tienen sed excesiva o cualquier aumento en el volumen o frecuencia de las micciones.

Infecciones

Los pacientes pueden estar inmunosuprimidos y se deben observar atentamente con respecto a la aparición de infecciones, incluyendo las infecciones oportunistas. Se han informado casos de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*) algunos con resultados fatales, en pacientes que recibieron temsirolimus; muchos de los cuales también recibieron corticosteroides u otros agentes inmunosupresores. Para los pacientes que requieren el uso simultáneo de corticosteroides u otros agentes inmunodepresores se puede considerar la profilaxis de *P. carinii*.

Enfermedad pulmonar intersticial

Han habido casos de neumonitis intersticial no específica, incluyendo reportes de casos fatales poco frecuentes en pacientes tratados con dosis intravenosas semanales de temsirolimus. Algunos pacientes fueron asintomáticos o exhibieron síntomas mínimos a los cuales se detectó neumonitis por tomografía computarizada o radiografía de tórax. Otros presentaron síntomas como disnea, tos y fiebre. En algunos pacientes fue necesario suspender la dosis de temsirolimus o el tratamiento con corticosteroides y/o antibióticos, mientras que otros continuaron el tratamiento sin intervenciones adicionales.

Se recomienda que los pacientes sean sometidos a valoración radiográfica mediante tomografía computarizada o radiografía torácica antes del comienzo de la terapia de temsirolimus. Las valoraciones se repetirán periódicamente, aún ante la ausencia de síntomas respiratorios clínicos.

Se debe dar seguimiento a los pacientes para observar si tienen síntomas respiratorios clínicos.

En caso de que se desarrollen síntomas respiratorios clínicamente significativos, habrá que considerar reservar la administración de temsirolimus hasta después de la recuperación de los síntomas y la mejoría de los hallazgos radiográficos relacionados con neumonitis. Las infecciones oportunistas tales como la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*) (NPJ) se deberían

considerar en el diagnóstico diferencial. Podría considerarse la administración de tratamiento empírico con corticosteroides y/o antibióticos. Para los pacientes que requieren el uso de corticosteroides se puede considerar la profilaxis de *P. carinii*.

Hiperlipidemia

El uso de temsirolimus se asoció con aumentos en los niveles séricos de triglicéridos y colesterol. En el estudio 1, la hiperlipidemia se reportó como evento adverso en 27% de los pacientes. En el estudio 2, se reportó la hiperlipidemia como un evento adverso en 9.3% de los pacientes. Esto puede requerir iniciación, o incremento en la dosis de los agentes hipolipemiantes. Se deben hacer pruebas de niveles séricos de colesterol y triglicéridos antes y durante el tratamiento con concentrado de temsirolimus para inyección.

Perforación intestinal

Han ocurrido casos de perforación intestinal (incluyendo muertes) en pacientes que recibieron temsirolimus (ver sección Reacciones secundarias y adversas).

Complicaciones en la cicatrización de heridas

El uso de temsirolimus se ha asociado con cicatrización anormal de heridas. Por consiguiente, se debe tener precaución con el uso de temsirolimus en el periodo periquirúrgico.

Sangrado intracerebral

Los pacientes con tumores del sistema nervioso central (tumores primarios de SNC o metástasis) y/o recibiendo terapia anticoagulante podrían estar en un riesgo incrementado de desarrollar sangrado intracerebral (incluyendo consecuencias fatales) mientras reciben la terapia con temsirolimus.

Insuficiencia renal

Se ha observado insuficiencia renal (incluyendo consecuencias fatales) en pacientes recibiendo temsirolimus para el cáncer avanzado de células renales y/o con una insuficiencia renal preexistente. (Ver sección Reacciones secundarias y adversas).

Uso concomitante de temsirolimus con sunitinib

La combinación de temsirolimus y sunitinib resultó en una toxicidad dosis-limitante. Se observaron toxicidades dosis-limitante (exantema maculopapular Grado 3, gota/celulitis que requirieron hospitalización) en 2 de 3 pacientes tratados en el primer estudio de cohorte de un estudio Fase 1 a dosis de temsirolimus de 15 mg intravenoso por semana y sunitinib 25 mg orales por día (Día 1-28 seguidos por un descanso de 2 semanas).

Uso concomitante de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ECA)

Se han observado reacciones tipo edema angioneurótico (incluyendo reacciones retardadas dos meses después de la iniciación de la terapia) en algunos pacientes que recibieron concomitantemente temsirolimus e inhibidores ECA (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Vejez

No se observaron diferencias globales específicas entre los pacientes menores y mayores de 65 años.

Con base en los resultados de un estudio Fase 3 para carcinoma de células renales, en pacientes ancianos hay mayor posibilidad de que experimenten ciertas reacciones adversas, incluyendo edema, diarrea, y neumonía.

La supervivencia global en un subgrupo de pacientes de 65 años de edad o mayores (n=64) tratados con temsirolimus en el estudio 1 fue más corta que la observada en pacientes menores de 65 años de edad (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia). La relevancia clínica en este análisis de subgrupo es poco evidente.

No se recomienda un ajuste específico de dosis para pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

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

Los datos sobre el uso de temsirolimus en pacientes pediátricos son limitados. No se ha establecido la eficacia de temsirolimus en pacientes con tumores sólidos avanzados recurrente/refractarios.

Temsirolimus se ha estudiado en un total de 71 pacientes pediátricos (de 1 año a 21 años) con tumores sólidos recidivantes o refractarios en Fase 1 / 2 en un estudio de seguridad y exploratorio de farmacodinamia:

En la primera parte del estudio, 19 pacientes pediátricos con tumores sólidos recurrentes/ refractarios avanzados, recibieron temsirolimus en dosis desde 10 mg/m² a 150 mg/m² por infusión intravenosa en 60 minutos, una vez por semana, en ciclos de tres semanas. La dosis seleccionada para la segunda parte del estudio fue de 75 mg/m².

En la segunda parte del estudio, 52 pacientes pediátricos con neuroblastoma recurrente/recidivante, rhabdomyosarcoma o glioma de alto grado, recibieron temsirolimus en una dosis semanal de 75 mg/m². Con una tasa de respuesta global de 1,9%. Se determinó que temsirolimus administrado en dosis semanal de 75 mg/m² tiene eficacia insuficiente en pacientes pediátricos con neuroblastoma recurrente/recidivante, rhabdomyosarcoma o glioma de alto grado.

En general las reacciones adversas asociadas a temsirolimus en pacientes pediátricos fueron similares a las observadas en adultos. Las reacciones adversas notificadas por el mayor porcentaje de las pacientes fueron hematológicas (anemia, leucopenia, neutropenia, y trombocitopenia), metabólicas (hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hiperglucemia, aumento de aspartato aminotransferasa [AST] en suero y los niveles plasmáticos de Alanina aminotransferasa [ALT]), y del aparato digestivo (mucositis, estomatitis, náuseas y vómitos).

Cataratas

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

Agentes inductores del metabolismo de CYP3A

Agentes como carbamazepina, fenitoína, barbitúricos, rifabutina, rifampicina y la hierba de San Juan son inductores potentes de CYP3A4/5 y pueden disminuir las exposiciones compuestas de las partes activas, temsirolimus y su metabolito sirolimus. Por consiguiente, para los pacientes con cáncer de células renales, se debe evitar el tratamiento concomitante con agentes que tienen un potencial de inducción de CYP3A4/5. En caso de no poder administrar un tratamiento alternativo, se debe considerar una dosis intravenosa de hasta 50 mg (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Agentes inhibidores del metabolismo de CYP3A

Agentes como los inhibidores de proteasa, antimicóticos, antibióticos macrólidos, y nefazodona son inhibidores potentes de CYP3A4 y pueden aumentar las concentraciones de las partes activas, temsirolimus y su metabolito sirolimus. Por consiguiente, se debe evitar el tratamiento concomitante con agentes que tengan un potencial de inhibición de CYP3A4. Deberá administrarse con precaución el tratamiento concomitante con inhibidores moderados de CYP3A4 en pacientes recibiendo 25 mg y deberá evitarse en pacientes recibiendo temsirolimus a dosis mayores de 25 mg.

Se deben considerar tratamientos alternativos con agentes que no tengan potencial de inhibición de CYP3A4 (ver sección Interacciones Medicamentosas y de otro género).

Vacunaciones

El uso de vacunas vivas se debe evitar durante el tratamiento con temsirolimus. Algunos ejemplos de vacunas vivas son: sarampión, parotiditis, rubéola, oral de polio oral, Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), fiebre amarilla, varicela y tifoidea TY21a.

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas tratadas con temsirolimus. En estudios de toxicidad animal con ratas y conejas, hubo una mayor mortalidad embrio/fetal y menor crecimiento fetal (ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos médicamente aceptables durante (y hasta 3 meses después) el tratamiento.

Temsirolimus intravenoso se debe usar durante el embarazo cuando el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el embrión/feto.

Si una paciente se embaraza durante el tratamiento con temsirolimus, ella y su médico tratante deben hablar detalladamente sobre el diagnóstico, opciones alternativas y los riesgos potenciales de temsirolimus para el feto en desarrollo.

Asimismo, los varones deben ser asesorados antes de comenzar el tratamiento con temsirolimus y es necesario que entiendan el posible peligro de recibir un fármaco cuyos efectos en el feto o espermatozoides se desconocen. Los hombres con parejas en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos médicamente aceptables durante todo el tratamiento y se les recomienda continuarlo durante 12 semanas después de la última dosis de temsirolimus.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA MANEJAR Y USAR MAQUINAS

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

EMBARAZO

No hay datos disponibles sobre el uso de temsirolimus en mujeres embarazadas. No hay información acerca del trabajo de parto y el parto.

Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad). Se desconoce el riesgo potencial para humanos.

Temsirolimus se debe usar durante el embarazo sólo cuando el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el embrión/feto.

LACTANCIA

No se han realizado estudios de temsirolimus intravenoso en la lactancia.

Se desconoce si temsirolimus se excreta en leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana ya que no se han estudiado los efectos de la excreción de temsirolimus en leche humana, se debe advertir a las mujeres que no den leche materna mientras estén recibiendo temsirolimus.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Las reacciones adversas previstas se presentan en las categorías de frecuencia del CIOMS:

Muy comunes: $\geq 10\%$

Comunes: $\geq 1\%$ y $<10\%$

Poco comunes: $\geq 0.1\%$ y $< 1\%$

Raras: $\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$

Muy raras: $< 0.01\%$

Se desconoce: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Reacciones adversas de carcinoma de células renales:

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los grados n (%)	Grado 3 y 4 n (%)	
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones virales y bacterianas (incluso infección, infección viral, celulitis, herpes zóster, herpes oral, gripe, herpes simple, infección bacteriana, bronquitis, absceso, infección de herida, infección de heridas postquirúrgicas).	39 (18.8)	3 (1.4)	
	Frecuentes	Infección urinaria (incluso cistitis)	21 (10.1)	5 (2.4)	
		Neumonía ^a	16 (7.7)	6 (2.9)	
		Infección del tracto respiratorio superior	13 (6.3)	0 (0.0)	
		Candidiasis (incluso candidiasis oral y anal) e infección fúngica/infecciones cutáneas fúngicas	8 (3.8)	0 (0.0)	
		Faringitis	4 (1.9)	0 (0.0)	
		Rinitis	4 (1.9)	0 (0.0)	
		Sinusitis	3 (1.4)	0 (0.0)	
		Foliculitis	3 (1.4)	0 (0.0)	
		Laringitis	1 (0.5)	0 (0.0)	
		Sepsis	1 (0.5)	1 (0.5)	
	Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia	82 (39.4)	34 (16.3)
		Frecuentes	Trombocitopenia	24 (11.5)	3 (1.4)
Neutropenia			12 (5.8)	6 (2.9)	
Leucopenia			11 (5.3)	1 (0.5)	
Linfopenia			11 (5.3)	9 (4.3)	
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad/ hipersensibilidad a medicamentos	19 (9.1)	1 (0.5)	
Trastornos metabólicos y nutricionales	Muy frecuentes	Disminución del apetito	66 (31.7)	6 (2.9)	

		Hiperglicemia	48 (23.1)	22 (10.6)
		Hipercolesterolemia	42 (20.2)	1 (0.5)
		Hipertrigliceridemia	42 (20.2)	7 (3.4)
	Frecuentes	Hipopotasemia	19 (9.1)	7 (3.4)
		Hipofosfatemia	15 (7.2)	9 (4.3)
		Deshidratación	10 (4.8)	5 (2.4)
		Hipocalcemia	10 (4.8)	2 (1.0)
		Diabetes mellitus	9 (4.3)	2 (1.0)
		Hiperlipidemia	3 (1.4)	0 (0.0)
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Insomnio	26 (12.5)	1 (0.5)
	Frecuentes	Ansiedad	16 (7.7)	0 (0.0)
		Depresión	8 (3.8)	0 (0.0)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia	39 (18.8)	0 (0.0)
	Frecuentes	Cefalea	32 (15.4)	1 (0.5)
		Mareos	20 (9.6)	1 (0.5)
		Parestesia	10 (4.8)	1 (0.5)
		Somnolencia	8 (3.8)	1 (0.5)
		Ageusia	2 (1.0)	0 (0.0)
		Convulsiones	2 (1.0)	0 (0.0)
	Poco frecuentes	Hemorragia intracraneal	1 (0.5)	1 (0.5)
Trastornos oculares	Frecuentes	Conjuntivitis (incluso conjuntivitis, trastorno del aparato lagrimal)	10 (4.8)	1 (0.5)
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Derrame pericárdico	2 (1.0)	1 (0.5)
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión	13 (6.3)	3 (1.4)
		Tromboembolia venosa (incluso trombosis venosa profunda)	3 (1.4)	3 (1.4)
		Tromboflebitis	2 (1.0)	0 (0.0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos	54 (26.0)	1 (0.5)
	Frecuentes	Disnea ^a	53 (25.5)	16 (7.7)
		Epistaxis	27 (13.0)	0 (0.0)
		Derrame pleural	8 (3.8)	6 (2.9)
		Embolia pulmonar	2 (1.0)	1 (0.5)
		Enfermedad pulmonar intersticial ^{a, *}	6 (2.9)	1 (0.5)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas	78 (37.5)	5 (2.4)
		Diarrea	60 (28.8)	3 (1.4)
		Estomatitis	44 (21.2)	2 (1.0)
		Constipación	43 (20.7)	0 (0.0)
		Vómitos	42 (20.2)	4 (1.9)
		Dolor abdominal	31 (14.9)	7 (3.4)

	Frecuentes	Distensión abdominal	13 (6.3)	1 (0.5)		
		Estomatitis aftosa	8 (3.8)	1 (0.5)		
		Hemorragia gastrointestinal (incluso hemorragia rectal, hemorroidal, bucal y en los labios)	7 (3.4)	2 (1.0)		
		Disfagia	5 (2.4)	0 (0.0)		
		Gastritis	2 (1.0)	0 (0.0)		
		Dolor en la cavidad oral	3 (1.4)	0 (0.0)		
		Gingivitis	3 (1.4)	0 (0.0)		
		Perforación intestinal ^a	1 (0.5)	0 (0.0)		
		Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción (incluso erupción, erupción prurítica, erupción maculopapular, erupción generalizada, erupción macular, erupción papular)	91 (43.8)	10 (4.8)
				Prurito (incluso prurito generalizado)	40 (19.2)	1 (0.5)
Sequedad de la piel	21 (10.1)			1 (0.5)		
Frecuentes	Trastorno de las uñas		16 (7.7)	0 (0.0)		
	Acné		13 (6.3)	0 (0.0)		
	Erupción exfoliativa		5 (2.4)	0 (0.0)		
	Dermatitis		4 (1.9)	0 (0.0)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuentes		Dolor de espalda	37 (17.8)	5 (2.4)	
			Artralgia	35 (16.8)	2 (1.0)	
	Frecuentes		Mialgia	13 (6.3)	0 (0.0)	
		Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal ^a	2 (1.0)	0 (0.0)
			Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes	Edema (edema generalizado, edema facial y edema periférico)	85 (40.9)
Fatiga	82 (39.4)	22 (10.6)				
Frecuentes	Pirexia	48 (23.1)		1 (0.5)		
	Astenia ^a	41 (19.7)		5 (2.4)		
	Inflamación de las mucosas	38 (18.3)		4 (1.9)		
	Dolor de pecho	24 (11.5)		1 (0.5)		
	Dolor	20 (9.6)		5 (2.4)		
	Escalofríos	13 (6.3)		0 (0.0)		
	Problemas de cicatrización	2 (1.0)		0 (0.0)		
	Investigaciones	Muy frecuentes		Aumento de creatinina en sangre	26 (12.5)	4 (1.9)
Frecuentes		Aspartato aminotransferasa elevada	19 (9.1)	4 (1.9)		
		Alanina aminotransferasa elevada	13 (6.3)	1 (0.5)		

^a Se notificó un caso mortal

* La enfermedad pulmonar intersticial se define por un conjunto de términos preferidos relacionados: enfermedad pulmonar intersticial (n= 2), neumonitis^a (n=3), alveolitis (n= 1)

Las reacciones adversas serias observadas en los ensayos clínicos de temsirolimus para carcinoma de células renales, incluyen: anafilaxis, deterioro de la cicatrización, insuficiencia renal con resultados clínicos fatales, derrame pericárdico (incluyendo derrames pericárdicos significativos desde el punto de vista hemodinámico y que requirieron intervención), convulsiones, y embolia pulmonar.

Experiencia posterior a la comercialización y otras experiencias clínicas:		
Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	No conocida	Reacciones de tipo edema angioneurótico
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida	Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	No conocida	Rabdomiolisis
Infecciones e infestaciones	Rara	Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i>

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

Se han informado casos de neumonía por PJP, algunos con resultados fatales, (ver sección Advertencias especiales).

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Agentes inductores del metabolismo de CYP3A

La administración concomitante de Concentrado de Temsirolimus para inyección con rifampicina, un inductor potente de CYP3A4/5, no tuvo un efecto significativo en la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y ABC de temsirolimus, después de la administración intravenosa, pero disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ en 65% y el ABC en 56%, y el ABC_{suma} (compuesto del ABC de temsirolimus más ABC de sirolimus) en 41% comparado con temsirolimus sólo. Por consiguiente, se debe evitar el tratamiento concomitante con agentes que tienen un potencial de inducción de CYP3A4/5. En caso de no poder administrar un tratamiento alternativo, se debe considerar una dosis semanal intravenosa de temsirolimus de hasta 50 mg para pacientes con cáncer de células renales (ver sección Precauciones generales).

Agentes inhibidores del metabolismo de CYP3A

La administración concomitante de temsirolimus con ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4 no tuvo un efecto significativo en la $C_{m\acute{a}x}$ o ABC de temsirolimus; sin embargo, el ABC de sirolimus aumentó 3.1 veces y el ABC_{suma} aumentó 2.3 veces en comparación con temsirolimus solo. Las sustancias que son inhibidores potentes de la actividad de CYP3A4 aumentan las concentraciones sanguíneas de sirolimus.

Se debe evitar el tratamiento concomitante del concentrado de temsirolimus para inyección con agentes que tienen un fuerte potencial de inhibición de CYP3A4 (ver sección Precauciones generales). El tratamiento concomitante con inhibidores moderados CYP3A4 deberá administrarse solamente con precaución en pacientes que reciben 25 mg y deberá evitarse en pacientes que reciben temsirolimus a dosis mayores de 25 mg.

Interacciones con fármacos metabolizados por CYP2D6 o CYP3A4/5

En 23 personas sanas, la concentración de desipramina, un sustrato de CYP2D6, no fue afectada cuando se administró concomitantemente temsirolimus 25 mg.

Pacientes con CCR: El efecto de una dosis de 25 mg de temsirolimus en el sustrato CYP3A4/5 no ha sido estudiado. Los estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos y de simulación utilizando el modelo farmacocinético basado fisiológicamente indican que las concentraciones sanguíneas alcanzadas después de una dosis de 25 mg de temsirolimus pueden aumentar el ABC y la C_{max} de midazolam, un sustrato CYP3A4/5, en un 28% y 9% respectivamente. No se esperan efectos clínicamente significativos cuando se administra de manera conjunta una dosis de 25 mg de temsirolimus con agentes que son metabolizados por CYP3A4/5.

Interacciones con fármacos que son sustratos P-glicoproteína

En un estudio *in Vitro*, el temsirolimus inhibió el transporte de la digoxina, un sustrato de glicoproteína P (P-gp), con una CI50 de 2 μ M. Aún se desconocen las implicaciones clínicas relacionadas a la administración concomitante de sustratos P-gp.

Otras Interacciones Farmacocinéticas

Es posible que se presente un mayor riesgo de angioedema en pacientes que toman inhibidores de mTOR (diana de rapamicina en mamífero) en combinación con ramipril y/o amlodipino. Se debe tener precaución cuando se administra temsirolimus concomitantemente con un inhibidor de la ECA (como es ramipril) (ver sección Precauciones generales) o un bloqueador del canal de calcio (como es amlodipino).

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

No hay estudios sobre interacciones de Temsirolimus con pruebas de laboratorio clínico comúnmente empleadas.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

En estudios de desarrollo de toxicidad oral en ratas, hubo un aumento en la mortalidad del embrión/feto y una disminución del crecimiento fetal en dosis > 0.45 mg/kg/día (1.1 veces la dosis recomendada para humanos en mg/kg/día y 0.18 veces la dosis recomendada en mg/m²).

En estudios de desarrollo de toxicidad oral en conejas, hubo un aumento en la mortalidad del embrión/feto y una disminución del crecimiento fetal en dosis ≥ 0.6 mg/kg/día (1.4 veces la dosis recomendada para humanos en mg/kg/día y 0.47 veces la dosis recomendada en mg/m²). En conejas, hubo una mayor incidencia de protrusión intestinal a través del abdomen a 0.9 mg/kg/día (2.1 veces la dosis recomendada para humanos en mg/kg/día y 0.7 veces la dosis recomendada en mg/m²).

Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogénesis con temsirolimus.

Mutagénesis

Temsirolimus no fue genotóxico en una batería de ensayos *in vitro* (mutación bacteriana reversa en *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*, mutación en linfoma de células de ratón, y aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino) y ensayos *in vivo* (micronúcleos de ratón).

Alteraciones de la fertilidad

En ratas macho, la fertilidad disminuyó a ≥ 0.5 mg/kg/día (1.2 veces la dosis recomendada para humanos en mg/kg/día y 0.19 veces la dosis recomendada en mg/m²). No hubo fertilidad a 5

mg/kg/día (11.9 veces la dosis recomendada para humanos en mg/kg/día y 1.9 veces la dosis recomendada en mg/m²).

Estos efectos en la fertilidad de machos se acompañaron de degeneración tubular testicular, reducción de la concentración y motilidad de espermatozoides y reducción del peso de órganos reproductores a dosis > 0.5 mg/kg/día.

En ratas hembra, aumentaron las incidencias de pérdidas pre y post-implante a dosis \geq 0.7 mg/kg/día, produciendo una reducción en el número de fetos vivos (1.7 veces la dosis recomendada para humanos en mg/kg/día y 0.27 veces la dosis recomendada en mg/m²). Los pesos fetales disminuyeron a dosis \geq 1 mg/kg/día (2.4 veces la dosis recomendada para humanos en mg/kg/día y 0.39 veces la dosis recomendada en mg/m²).

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Preparación y precauciones de administración

El tratamiento debe continuar hasta que el paciente no se beneficie clínicamente de la terapia o hasta que ocurra una toxicidad inaceptable. No se requiere de una dosificación especial para cualquiera de las poblaciones que han sido estudiadas (ej., género, geriátricos).

Instrucciones para administración intravenosa:

- El concentrado de temsirolimus para inyección se debe almacenar en refrigeración a una temperatura entre 2° a 8°C y protegido de la luz (ver sección Recomendaciones sobre Almacenamiento). Durante el manejo y preparación de mezclas, el concentrado de temsirolimus para inyección debe estar protegido de exceso de luz y luz solar.
- El concentrado de temsirolimus para inyección se debe inspeccionar visualmente para verificar que no haya partículas y decoloración antes de la administración. Las bolsas/envases que hacen contacto con el concentrado de temsirolimus para inyección deben ser de vidrio, poliolefina o polietileno

Premedicación

Los pacientes deben recibir medicamento profiláctico de difenhidramina 25 mg a 50 mg (o equivalente) aproximadamente 30 minutos antes de iniciar cada dosis de infusión de temsirolimus. En caso de que se desarrolle una reacción de hipersensibilidad/infusión durante la infusión de temsirolimus, la infusión se debe detener. Después de dar una solución adecuada y a criterio del médico, el tratamiento puede reanudarse con la administración de un antagonista del receptor H₁ (o equivalente), si no se administró previamente, y/o un antagonista del receptor H₂ (como famotidina 20 mg por vía intravenosa o ranitidina 50 mg por vía intravenosa) aproximadamente 30 minutos antes de reiniciar la infusión de temsirolimus. La infusión puede entonces reanudarse a una velocidad más baja (hasta 60 minutos) (ver sección Precauciones generales).

Dilución

- **Paso 1:** Inyectar 1.8 ml del diluyente para concentrado de temsirolimus para inyección al frasco ampula de dicho concentrado. Mezclar bien invirtiendo el frasco ampula. La concentración del fármaco será 10 mg/ml. Dejar que pase suficiente tiempo para que las burbujas de aire desaparezcan. La solución es de transparente a ligeramente turbia, de incolora a amarilla claro a amarilla, básicamente libre de partículas visibles. Un volumen de 1.2 ml de concentrado contiene un total de 30 mg de producto farmacológico. Al combinar 1.2 ml de concentrado de fármaco con 1.8 ml de diluyente, se obtiene un volumen total de 3.0 ml. El volumen total de 3.0 mL contiene un total de 30 mg de temsirolimus (a una concentración de 10 mg/mL). La mezcla de concentrado del fármaco y diluyente es estable hasta por 24 horas a temperatura ambiente controlada de 20° a 25°C.

- **Paso 2:** Retirar la cantidad necesaria de mezcla de concentrado de temsirolimus para inyección/diluyente del paso 1 (10 mg/ml) e inyectar rápidamente en 250 ml de solución de cloruro de sodio al 0.9% para asegurar una mezcla adecuada. Mezclar los ingredientes invirtiendo la bolsa o frasco. Evitar agitar demasiado ya que esto puede formar espuma.

Administración

- La administración de la solución final diluida para infusión se debe completar en seis horas a partir del momento en que la mezcla de concentrado y diluyente se agrega a la solución de cloruro de sodio.
- Temsirolimus para inyección infundida durante un periodo de 30 a 60 minutos una vez por semana. El uso de una bomba de infusión es el método de administración de preferencia para asegurar la administración adecuada del fármaco.
- Los materiales para una apropiada administración deben estar hechos de vidrio, poliolefina o polietileno para evitar la pérdida excesiva del fármaco y disminuir la tasa de extracción de di(2-etilexil)ftalato (DEHP). Los materiales de administración deben consistir en tubos que no estén hechos de DEHP o policloruro de vinilo (PVC) con el filtro adecuado.

Cuando se reconstituye, el concentrado de temsirolimus para inyección contiene polisorbato 80 que aumenta la tasa de extracción de DEHP del PVC. Esto se debe considerar durante la preparación y administración del concentrado de temsirolimus para inyección, así como el tiempo de almacenamiento transcurrido en un recipiente de PVC después de la constitución.

Es importante seguir con atención las recomendaciones en esta sección.

Carcinoma de células renales

La dosis recomendada para Torisell* para el cáncer avanzado de células renales es de 25 mg, infundidos durante un periodo de 30-60 minutos una vez a la semana.

El manejo de reacciones como sospechosas al medicamento podría requerir de una interrupción temporal y/o reducción de dosis de la terapia de temsirolimus. Si la reacción sospechosa no es manejable con el retraso de las dosis, entonces el Torisell deberá ser reducido por decrementos de 5mg/semana

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Después de una dosis intravenosa de temsirolimus radiomarcado [¹⁴C] en personas sanas, la eliminación renal de la radioactividad total fue 4.6% de la dosis administrada. La eliminación renal es una vía menor; por consiguiente, no se espera que la insuficiencia renal influya notoriamente la exposición al fármaco, y no es necesario ajustar la dosis de concentrado de temsirolimus para inyección en pacientes con insuficiencia renal. No se han realizado estudios en pacientes con deterioro variable de la función renal.

El concentrado de temsirolimus para inyección no se ha estudiado en pacientes sometidos a hemodiálisis (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

La seguridad y farmacocinética de temsirolimus se evaluaron en un estudio Fase 1 de escalamiento de dosis en 110 pacientes con cáncer con grados variables de función hepática, normal o con insuficiencia hepática. Los pacientes con bilirrubina basal > 1,5 x LSN experimentaron una toxicidad mayor que los pacientes con bilirrubina basal ≤ 1,5 x LSN durante el tratamiento con temsirolimus. La frecuencia global de eventos adversos Grado ≥ 3 y muertes, incluyendo las muertes por progresión de la enfermedad subyacente, fueron en mayor cantidad en pacientes con bilirrubina basal >1,5 x LSN. El temsirolimus está contraindicado en pacientes con bilirrubina >1,5 x LSN, debido al riesgo

aumentado de muerte, incluyendo muertes debido a la progresión del cáncer subyacente (ver sección Contraindicaciones).

Tenga cuidado al tratar a pacientes con insuficiencia hepática leve. Las concentraciones de temsirolimus y su metabolito sirolimus se incrementaron en los pacientes con elevación de los niveles de aspartato-aminotransferasa (AST) o bilirrubina.

Se recomienda la cuantificación de los niveles de AST y bilirrubina antes del inicio de temsirolimus y de forma periódica, de ahí en adelante.

Uso en niños

Los datos sobre el uso de temsirolimus en pacientes pediátricos son limitados. No se ha establecido la eficacia de temsirolimus en pacientes con tumores sólidos avanzados recurrente/refractarios. (Ver sección Uso pediátrico)

Uso en pacientes de edad avanzada

No se recomienda ajustar la dosis para pacientes de edad avanzada (Ver Sección, **Uso Geriátrico**).

Vía de administración

Intravenosa (IV)

Compatibilidades, Incompatibilidades

El concentrado de temsirolimus para inyección no se debe agregar directamente a las soluciones acuosas para infusión. La adición directa de concentrado de temsirolimus para inyección a soluciones acuosas dará como resultado la precipitación del fármaco. Siempre combine el concentrado de temsirolimus para inyección con diluyente para concentrado de temsirolimus para inyección antes de agregar a soluciones para infusión. Se recomienda administrar temsirolimus en solución de cloruro de sodio 0.9% después de combinarlo con diluyente. No se ha evaluado la estabilidad de temsirolimus en otras soluciones para infusión. La adición de otros fármacos o agentes nutritivos a mezclas de temsirolimus en inyección de cloruro de sodio no se ha evaluado y se debe evitar. Temsirolimus se degrada mediante ácidos y bases, y por consiguiente se deben evitar las combinaciones de temsirolimus con agentes capaces de modificar el pH de la solución.

MANIPULACIÓN

Durante el manejo y preparación de mezclas, el concentrado de temsirolimus para inyección debe estar protegido de exceso de luz y luz solar. Después de la reconstitución y antes de la administración, el concentrado de temsirolimus para inyección se debe inspeccionar visualmente para revisar si hay partículas y decoloración. Las bolsas/envases que hacen contacto con el concentrado de temsirolimus para inyección deben ser de vidrio, poliolefina o polietileno.

Una vez que el concentrado está combinado con el diluyente, inyecte la mezcla rápidamente en una solución de cloruro de sodio al 0.9%. La administración de la solución final diluida para infusión se debe completar en seis horas a partir del momento en que el concentrado se diluye por primera vez con el diluyente.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No hay tratamiento específico para sobredosis de temsirolimus; sin embargo, se ha administrado en forma segura a pacientes con cáncer con dosis intravenosas repetidas de hasta 220 mg/m².

15. PRESENTACIONES:

Caja con frasco ampula con 25 mg y frasco ampula con 2.2 ml de diluyente

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO:

El concentrado de temsirolimus para inyección se debe almacenar refrigerado (2° - 8° C) y protegido de la luz. El concentrado de temsirolimus para inyección es estable por lo menos 24 meses en estas condiciones de almacenamiento.

El diluyente para concentrado de temsirolimus para inyección se puede almacenar a una temperatura ambiente controlada hasta que se empaca con el producto, momento en el que se almacena refrigerado y protegido de la luz. Por sí mismo, el diluyente es química y físicamente estable por lo menos durante 12 meses cuando se almacena a temperatura ambiente y 24 meses a una temperatura de 2° a 8° C.

La mezcla de concentrado del fármaco y diluyente es estable hasta durante 24 horas a temperatura ambiente controlada.

Las mezclas que contienen temsirolimus con solución de cloruro de sodio al 0.9% se deben usar en las primeras 6 horas después de la preparación y se deben almacenar a temperatura ambiente y protegidas de luz excesiva y luz solar.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

No se deje al alcance de los niños

Su venta requiere receta médica

No se use en embarazo y lactancia

Este medicamento deberá ser administrado únicamente por médicos especialistas en oncología y con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

Consérvese en refrigeración entre 2°C y 8°C. No se congele.

Protéjase de la luz.

Utilícese exclusivamente materiales de vidrio, poliolefina o polietileno para la administración.

No se debe agregar directamente a soluciones acuosas para infusión.

Antes de administrarse dilúyase en el diluyente y posteriormente en solución de cloruro de sodio al 0.9%, no agite la solución reconstituida; hecha la mezcla el producto se conserva durante seis horas.

NO SE ADMINISTRE SI LA SOLUCIÓN NO ES TRANSPARENTE, SI CONTIENE PARTÍCULAS EN SUSPENSIÓN O SI EL CIERRE HA SIDO VIOLADO.

Literatura exclusiva para médicos.

Notificar las sospechas de reacciones adversas a la dirección de correo electrónico:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S. A. de C.V.

Km 63 Carretera México Toluca

Zona Industrial, C.P. 50140

Toluca, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 107M2010 SSA IV

Clave de IPP: 163300415D0231

Fecha de aprobación: 22-Nov-2016

®Marca Registrada

Para control Interno de Pfizer	
Elaboró:	L. Verónica Hernández Bravo
Fecha de elaboración:	04-Nov-16
Médico que revisó y aprobó:	Héctor Rodríguez
Fecha de Aprobación:	25 Octubre, 2016
Referencia:	
Motivo y descripción del cambio:	

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Torisell[®]
Temsirolimus
Solución inyectable
25 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA:

Torisell[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA:

Temsirolimus

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Solución

Cada frasco ampula con polvo liofilizado
contiene:

<i>Temsirolimus</i>	<i>25 mg</i>
Excipiente c.s.	

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Temsirolimus está indicado para el tratamiento de carcinoma de células renales avanzado.

5. CONTRAINDICACIONES:

Temsirolimus intravenoso está contraindicado en personas con hipersensibilidad conocida a temsirolimus o a cualquier componente de esta formulación.

Temsirolimus está contraindicado en pacientes con bilirrubina >1.5 x ULN (ver sección Precauciones generales)

6. PRECAUCIONES GENERALES:

Reacciones de hipersensibilidad/infusión

Se han asociado a la administración con temsirolimus las reacciones de hipersensibilidad/infusión (incluyendo algunas que amenazan la vida y son reacciones raras y mortales) incluyendo pero no limitándose a rubor, dolor torácico, disnea, hipotensión, apnea, pérdida de la conciencia, hipersensibilidad y anafilaxia. Estas reacciones pueden ocurrir muy raramente al inicio de la primera infusión, pero pueden también ocurrir con las infusiones subsecuentes. Los pacientes deberán monitorearse de manera temprana durante la infusión y deberán contar con un cuidado adecuado. La

infusión de temsirolimus deberá interrumpirse en todos los pacientes con reacciones a la infusión severas y se deberá administrar la terapia médica adecuada. Deberá realizarse una evaluación riesgo-beneficio antes de continuar con la terapia con temsirolimus en pacientes con reacciones severas o que amenazan la vida.

Sirolimus es el principal metabolito de temsirolimus; por consiguiente, temsirolimus se debe administrar con precaución en pacientes con hipersensibilidad a sirolimus.

Ya que se recomienda administrar un antihistamínico H₁ a los pacientes antes de iniciar la infusión intravenosa de temsirolimus, temsirolimus se debe usar con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a los antihistamínicos o que no puedan tomarlos por otras razones médicas.

Si un paciente desarrolla una reacción de hipersensibilidad durante la infusión de temsirolimus a pesar de la premedicación, la infusión se debe suspender y se debe observar al paciente por lo menos de 30 a 60 minutos (dependiendo de la severidad de la reacción). A criterio del médico, el tratamiento puede reanudarse con la administración de un antagonista del receptor H₁ (como difenhidramina), si no se administró previamente, y/o un antagonista del receptor H₂ (como famotidina 20 mg por vía intravenosa o ranitidina 50 mg por vía intravenosa) aproximadamente 30 minutos antes de reiniciar la infusión de temsirolimus. La infusión se puede reanudar a una velocidad más baja (hasta por 60 minutos).

Insuficiencia hepática

Temsirolimus fue evaluado en un estudio fase 1 de escalamiento de dosis en 110 pacientes con grados variables de funcionamiento hepático, con función hepática normal o insuficiencia hepática, según la definición de los niveles de AST y bilirrubina, y en pacientes con trasplante hepático (Tabla 3). Durante el estudio, los pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave tuvieron una tasa mayor de eventos adversos y muertes, incluyendo las muertes causadas por la progresión del cáncer subyacente, (Tabla 3).

Tabla 3. Eventos adversos en pacientes con neoplasia maligna avanzada y con función hepática normal o insuficiencia hepática

Función hepática*	Rango de dosis de Temsirolimus (mg)	Eventos adversos grado >3** n (%)	Promedio de muertes*** n (%)
Normal (n=25)	25 – 175	20 (80.0)	2 (8.0)
Insuficiencia Leve (n=39)	10 – 25	32 (82.1)	5 (12.8)
Insuficiencia Moderada (n=20)	10 – 25	19 (95.0)	8 (40.0)
Insuficiencia Severa (n=24)	7.5 – 15	23 (95.8)	13 (54.2)
Trasplante de hígado (n=2)	10	1 (50.0)	0 (0)

*Grupos de función hepática: normal = bilirrubina y AST ≤ LSN (límite superior normal); leve = bilirrubina 1 – 1.5 x LSN o AST > LSN pero bilirrubina ≤ LSN; moderada = bilirrubina >1.5 – 3 x LSN; severa = bilirrubina >3 x LSN; trasplante de hígado = cualquier nivel de bilirrubina y AST.

**Common Terminology Criteria for Adverse Events (Criterios Comunes en la Terminología para Eventos Adversos), versión 3.0, incluyendo todas las causalidades.

***Incluye las muertes debidas a la progresión del cáncer subyacente y a reacciones adversas.

La seguridad y la farmacocinética de temsirolimus fueron evaluadas en un estudio de Fase 1 de escalamiento de dosis en 110 pacientes con cáncer con grados variables de función hepática desde normal o con insuficiencia hepática. Los pacientes con bilirrubina basal > 1,5 x LSN experimentaron

mayor toxicidad que los pacientes con bilirrubina basal $\leq 1,5 \times$ LSN durante el tratamiento con temsirolimus. La frecuencia global de Grado ≥ 3 eventos adversos y muertes, incluyendo las muertes por enfermedad progresiva, fueron mayores en pacientes con bilirrubina basal $> 1,5 \times$ ULN. Temsirolimus está contraindicado en pacientes con bilirrubina $> 1,5 \times$ LSN, debido al riesgo aumentado de muerte, incluidas las muertes debido a la progresión del cáncer subyacente (ver sección, Contraindicaciones).

Proceda con cuidado al tratar a pacientes con insuficiencia hepática leve. Las concentraciones de temsirolimus y su metabolito sirolimus se incrementaron en los pacientes con elevación de AST o bilirrubina. Se recomienda valoración de los niveles de AST y de bilirrubina antes de iniciar la administración de temsirolimus y de forma periódica, posteriormente.

Hiperglucemia/Intolerancia a la glucosa

El uso del concentrado de temsirolimus para inyección en pacientes con carcinoma de células renales se asoció con aumentos en la glucosa sérica. En el estudio 1, un estudio clínico Fase 3 para cáncer de células renales (Estudio 3066K1-304), el 26% de los pacientes reportaron hiperglucemia como evento adverso. Esto puede hacer necesario un aumento de la dosis de insulina, o iniciar el tratamiento con insulina y/o un agente hipoglucemiante oral. Se debe recomendar a los pacientes que reporten si tienen sed excesiva o cualquier aumento en el volumen o frecuencia de las micciones.

Infecciones

Los pacientes pueden estar inmunosuprimidos y se deben observar atentamente con respecto a la aparición de infecciones, incluyendo las infecciones oportunistas. Se han informado casos de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*) algunos con resultados fatales, en pacientes que recibieron temsirolimus; muchos de los cuales también recibieron corticosteroides u otros agentes inmunosupresores. Para los pacientes que requieren el uso simultáneo de corticosteroides u otros agentes inmunodepresores se puede considerar la profilaxis de *P. carinii*.

Enfermedad pulmonar intersticial

Han habido casos de neumonitis intersticial no específica, incluyendo reportes de casos fatales poco frecuentes en pacientes tratados con dosis intravenosas semanales de temsirolimus. Algunos pacientes fueron asintomáticos o exhibieron síntomas mínimos a los cuales se detectó neumonitis por tomografía computarizada o radiografía de tórax. Otros presentaron síntomas como disnea, tos y fiebre. En algunos pacientes fue necesario suspender la dosis de temsirolimus o el tratamiento con corticosteroides y/o antibióticos, mientras que otros continuaron el tratamiento sin intervenciones adicionales.

Se recomienda que los pacientes sean sometidos a valoración radiográfica mediante tomografía computarizada o radiografía torácica antes del comienzo de la terapia de temsirolimus. Las valoraciones se repetirán periódicamente, aún ante la ausencia de síntomas respiratorios clínicos.

Se debe dar seguimiento a los pacientes para observar si tienen síntomas respiratorios clínicos.

En caso de que se desarrollen síntomas respiratorios clínicamente significativos, habrá que considerar reservar la administración de temsirolimus hasta después de la recuperación de los síntomas y la mejoría de los hallazgos radiográficos relacionados con neumonitis. Las infecciones oportunistas tales como la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*) (NPJ) se deberían considerar en el diagnóstico diferencial. Podría considerarse la administración de tratamiento empírico con corticosteroides y/o antibióticos. Para los pacientes que requieren el uso de corticosteroides se puede considerar la profilaxis de *P. carinii*.

Hiperlipidemia

El uso de temsirolimus se asoció con aumentos en los niveles séricos de triglicéridos y colesterol. En el estudio 1, la hiperlipidemia se reportó como evento adverso en 27% de los pacientes. En el estudio 2, se reportó la hiperlipidemia como un evento adverso en 9.3% de los pacientes. Esto puede requerir iniciación, o incremento en la dosis de los agentes hipolipemiantes. Se deben hacer pruebas de

niveles séricos de colesterol y triglicéridos antes y durante el tratamiento con concentrado de temsirolimus para inyección.

Perforación intestinal

Han ocurrido casos de perforación intestinal (incluyendo muertes) en pacientes que recibieron temsirolimus (ver sección Reacciones secundarias y adversas).

Complicaciones en la cicatrización de heridas

El uso de temsirolimus se ha asociado con cicatrización anormal de heridas. Por consiguiente, se debe tener precaución con el uso de temsirolimus en el periodo periquirúrgico.

Sangrado intracerebral

Los pacientes con tumores del sistema nervioso central (tumores primarios de SNC o metástasis) y/o recibiendo terapia anticoagulante podrían estar en un riesgo incrementado de desarrollar sangrado intracerebral (incluyendo consecuencias fatales) mientras reciben la terapia con temsirolimus.

Insuficiencia renal

Se ha observado insuficiencia renal (incluyendo consecuencias fatales) en pacientes recibiendo temsirolimus para el cáncer avanzado de células renales y/o con una insuficiencia renal preexistente. (Ver sección Reacciones secundarias y adversas).

Uso concomitante de temsirolimus con sunitinib

La combinación de temsirolimus y sunitinib resultó en una toxicidad dosis-limitante. Se observaron toxicidades dosis-limitante (exantema maculopapular Grado 3, gota/celulitis que requirieron hospitalización) en 2 de 3 pacientes tratados en el primer estudio de cohorte de un estudio Fase 1 a dosis de temsirolimus de 15 mg intravenoso por semana y sunitinib 25 mg orales por día (Día 1-28 seguidos por un descanso de 2 semanas).

Uso concomitante de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ECA)

Se han observado reacciones tipo edema angioneurótico (incluyendo reacciones retardadas dos meses después de la iniciación de la terapia) en algunos pacientes que recibieron concomitantemente temsirolimus e inhibidores ECA (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Vejez

No se observaron diferencias globales específicas entre los pacientes menores y mayores de 65 años.

Con base en los resultados de un estudio Fase 3 para carcinoma de células renales, en pacientes ancianos hay mayor posibilidad de que experimenten ciertas reacciones adversas, incluyendo edema, diarrea, y neumonía.

La supervivencia global en un subgrupo de pacientes de 65 años de edad o mayores (n=64) tratados con temsirolimus en el estudio 1 fue más corta que la observada en pacientes menores de 65 años de edad (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia). La relevancia clínica en este análisis de subgrupo es poco evidente.

No se recomienda un ajuste específico de dosis para pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

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

Los datos sobre el uso de temsirolimus en pacientes pediátricos son limitados. No se ha establecido la eficacia de temsirolimus en pacientes con tumores sólidos avanzados recurrente/refractarios.

Temsirolimus se ha estudiado en un total de 71 pacientes pediátricos (de 1 año a 21 años) con tumores sólidos recidivantes o refractarios en Fase 1 / 2 en un estudio de seguridad y exploratorio de farmacodinamia:

En la primera parte del estudio, 19 pacientes pediátricos con tumores sólidos recurrentes/ refractarios avanzados, recibieron temsirolimus en dosis desde 10 mg/m² a 150 mg/m² por infusión intravenosa en 60 minutos, una vez por semana, en ciclos de tres semanas. La dosis seleccionada para la segunda parte del estudio fue de 75 mg/m².

En la segunda parte del estudio, 52 pacientes pediátricos con neuroblastoma recurrente/recidivante, rhabdomyosarcoma o glioma de alto grado, recibieron temsirolimus en una dosis semanal de 75 mg/m². Con una tasa de respuesta global de 1,9%. Se determinó que temsirolimus administrado en dosis semanal de 75 mg/m² tiene eficacia insuficiente en pacientes pediátricos con neuroblastoma recurrente/recidivante, rhabdomyosarcoma o glioma de alto grado.

En general las reacciones adversas asociadas a temsirolimus en pacientes pediátricos fueron similares a las observadas en adultos. Las reacciones adversas notificadas por el mayor porcentaje de las pacientes fueron hematológicas (anemia, leucopenia, neutropenia, y trombocitopenia), metabólicas (hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hiperglucemia, aumento de aspartato aminotransferasa [AST] en suero y los niveles plasmáticos de Alanina aminotransferasa [ALT]), y del aparato digestivo (mucositis, estomatitis, náuseas y vómitos).

Cataratas

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

Agentes inductores del metabolismo de CYP3A

Agentes como carbamazepina, fenitoína, barbitúricos, rifabutin, rifampicina y la hierba de San Juan son inductores potentes de CYP3A4/5 y pueden disminuir las exposiciones compuestas de las partes activas, temsirolimus y su metabolito sirolimus. Por consiguiente, para los pacientes con cáncer de células renales, se debe evitar el tratamiento concomitante con agentes que tienen un potencial de inducción de CYP3A4/5. En caso de no poder administrar un tratamiento alternativo, se debe considerar una dosis intravenosa de hasta 50 mg (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Agentes inhibidores del metabolismo de CYP3A

Agentes como los inhibidores de proteasa, antimicóticos, antibióticos macrólidos, y nefazodona son inhibidores potentes de CYP3A4 y pueden aumentar las concentraciones de las partes activas, temsirolimus y su metabolito sirolimus. Por consiguiente, se debe evitar el tratamiento concomitante con agentes que tengan un potencial de inhibición de CYP3A4. Deberá administrarse con precaución el tratamiento concomitante con inhibidores moderados de CYP3A4 en pacientes recibiendo 25 mg y deberá evitarse en pacientes recibiendo temsirolimus a dosis mayores de 25 mg.

Se deben considerar tratamientos alternativos con agentes que no tengan potencial de inhibición de CYP3A4 (ver sección Interacciones Medicamentosas y de otro género).

Vacunaciones

El uso de vacunas vivas se debe evitar durante el tratamiento con temsirolimus. Algunos ejemplos de vacunas vivas son: sarampión, parotiditis, rubéola, oral de polio oral, Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), fiebre amarilla, varicela y tifoidea TY21a.

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas tratadas con temsirolimus. En estudios de toxicidad animal con ratas y conejas, hubo una mayor mortalidad embrio/fetal y menor crecimiento fetal (ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos médicamente aceptables durante (y hasta 3 meses después) el tratamiento.

Temsirolimus intravenoso se debe usar durante el embarazo cuando el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el embrión/feto.

Si una paciente se embaraza durante el tratamiento con temsirolimus, ella y su médico tratante deben hablar detalladamente sobre el diagnóstico, opciones alternativas y los riesgos potenciales de temsirolimus para el feto en desarrollo.

Asimismo, los varones deben ser asesorados antes de comenzar el tratamiento con temsirolimus y es necesario que entiendan el posible peligro de recibir un fármaco cuyos efectos en el feto o espermatozoides se desconocen. Los hombres con parejas en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos médicamente aceptables durante todo el tratamiento y se les recomienda continuarlo durante 12 semanas después de la última dosis de temsirolimus.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA MANEJAR Y USAR MAQUINAS

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

EMBARAZO

No hay datos disponibles sobre el uso de temsirolimus en mujeres embarazadas. No hay información acerca del trabajo de parto y el parto.

Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad). Se desconoce el riesgo potencial para humanos.

Temsirolimus se debe usar durante el embarazo sólo cuando el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el embrión/feto.

LACTANCIA

No se han realizado estudios de temsirolimus intravenoso en la lactancia.

Se desconoce si temsirolimus se excreta en leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana ya que no se han estudiado los efectos de la excreción de temsirolimus en leche humana, se debe advertir a las mujeres que no den leche materna mientras estén recibiendo temsirolimus.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Las reacciones adversas previstas se presentan en las categorías de frecuencia del CIOMS:

Muy comunes: $\geq 10\%$

Comunes: $\geq 1\%$ y $< 10\%$

Poco comunes: $\geq 0.1\%$ y $< 1\%$

Raras: $\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$

Muy raras: $< 0.01\%$

Se desconoce: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Reacciones adversas de carcinoma de células renales:

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los grados n (%)	Grado 3 y 4 n (%)
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones virales y bacterianas (incluso infección, infección viral, celulitis, herpes zóster, herpes oral, gripe, herpes simple, infección bacteriana, bronquitis, absceso, infección de herida, infección de heridas postquirúrgicas).	39 (18.8)	3 (1.4)
	Frecuentes	Infección urinaria (incluso cistitis)	21 (10.1)	5 (2.4)
		Neumonía ^a	16 (7.7)	6 (2.9)
		Infección del tracto respiratorio superior	13 (6.3)	0 (0.0)
		Candidiasis (incluso candidiasis oral y anal) e infección fúngica/infecciones cutáneas fúngicas	8 (3.8)	0 (0.0)
		Faringitis	4 (1.9)	0 (0.0)
		Rinitis	4 (1.9)	0 (0.0)
		Sinusitis	3 (1.4)	0 (0.0)
		Foliculitis	3 (1.4)	0 (0.0)
	Poco frecuentes	Laringitis	1 (0.5)	0 (0.0)
		Sepsis	1 (0.5)	1 (0.5)
	Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia	82 (39.4)
Frecuentes		Trombocitopenia	24 (11.5)	3 (1.4)
		Neutropenia	12 (5.8)	6 (2.9)
		Leucopenia	11 (5.3)	1 (0.5)
		Linfopenia	11 (5.3)	9 (4.3)
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad/ hipersensibilidad a medicamentos	19 (9.1)	1 (0.5)
Trastornos metabólicos y nutricionales	Muy frecuentes	Disminución del apetito	66 (31.7)	6 (2.9)
	Frecuentes	Hiperglicemia	48 (23.1)	22 (10.6)
		Hipercolesterolemia	42 (20.2)	1 (0.5)
		Hipertrigliceridemia	42 (20.2)	7 (3.4)
		Hipopotasemia	19 (9.1)	7 (3.4)
		Hipofosfatemia	15 (7.2)	9 (4.3)

		Deshidratación	10 (4.8)	5 (2.4)
		Hipocalcemia	10 (4.8)	2 (1.0)
		Diabetes mellitus	9 (4.3)	2 (1.0)
		Hiperlipidemia	3 (1.4)	0 (0.0)
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Insomnio	26 (12.5)	1 (0.5)
	Frecuentes	Ansiedad	16 (7.7)	0 (0.0)
		Depresión	8 (3.8)	0 (0.0)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia	39 (18.8)	0 (0.0)
	Frecuentes	Cefalea	32 (15.4)	1 (0.5)
		Mareos	20 (9.6)	1 (0.5)
		Parestesia	10 (4.8)	1 (0.5)
		Somnolencia	8 (3.8)	1 (0.5)
		Ageusia	2 (1.0)	0 (0.0)
	Poco frecuentes	Convulsiones	2 (1.0)	0 (0.0)
	Hemorragia intracraneal	1 (0.5)	1 (0.5)	
Trastornos oculares	Frecuentes	Conjuntivitis (incluso conjuntivitis, trastorno del aparato lagrimal)	10 (4.8)	1 (0.5)
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Derrame pericárdico	2 (1.0)	1 (0.5)
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión	13 (6.3)	3 (1.4)
		Tromboembolia venosa (incluso trombosis venosa profunda)	3 (1.4)	3 (1.4)
		Tromboflebitis	2 (1.0)	0 (0.0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos	54 (26.0)	1 (0.5)
	Frecuentes	Disnea ^a	53 (25.5)	16 (7.7)
		Epistaxis	27 (13.0)	0 (0.0)
		Derrame pleural	8 (3.8)	6 (2.9)
		Embolia pulmonar	2 (1.0)	1 (0.5)
		Enfermedad pulmonar intersticial ^a *	6 (2.9)	1 (0.5)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas	78 (37.5)	5 (2.4)
	Frecuentes	Diarrea	60 (28.8)	3 (1.4)
		Estomatitis	44 (21.2)	2 (1.0)
		Constipación	43 (20.7)	0 (0.0)
		Vómitos	42 (20.2)	4 (1.9)
		Dolor abdominal	31 (14.9)	7 (3.4)
		Distensión abdominal	13 (6.3)	1 (0.5)
		Estomatitis aftosa	8 (3.8)	1 (0.5)
		Hemorragia gastrointestinal (incluso hemorragia rectal, hemorroidal, bucal y en los labios)	7 (3.4)	2 (1.0)

		Disfagia	5 (2.4)	0 (0.0)
		Gastritis	2 (1.0)	0 (0.0)
		Dolor en la cavidad oral	3 (1.4)	0 (0.0)
		Gingivitis	3 (1.4)	0 (0.0)
	Poco frecuentes	Perforación intestinal ^a	1 (0.5)	0 (0.0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción (incluso erupción, erupción prurítica, erupción maculopapular, erupción generalizada, erupción macular, erupción papular)	91 (43.8)	10 (4.8)
		Prurito (incluso prurito generalizado)	40 (19.2)	1 (0.5)
		Sequedad de la piel	21 (10.1)	1 (0.5)
	Frecuentes	Trastorno de las uñas	16 (7.7)	0 (0.0)
		Acné	13 (6.3)	0 (0.0)
		Erupción exfoliativa	5 (2.4)	0 (0.0)
		Dermatitis	4 (1.9)	0 (0.0)
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuentes	Dolor de espalda	37 (17.8)
		Artralgia	35 (16.8)	2 (1.0)
Frecuentes		Mialgia	13 (6.3)	0 (0.0)
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal ^a	2 (1.0)	0 (0.0)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes	Edema (edema generalizado, edema facial y edema periférico)	85 (40.9)	7 (3.3)
		Fatiga	82 (39.4)	22 (10.6)
		Pirexia	48 (23.1)	1 (0.5)
		Astenia ^a	41 (19.7)	5 (2.4)
		Inflamación de las mucosas	38 (18.3)	4 (1.9)
		Dolor de pecho	24 (11.5)	1 (0.5)
	Frecuentes	Dolor	20 (9.6)	5 (2.4)
		Escalofríos	13 (6.3)	0 (0.0)
		Problemas de cicatrización	2 (1.0)	0 (0.0)
	Investigaciones	Muy frecuentes	Aumento de creatinina en sangre	26 (12.5)
Frecuentes		Aspartato aminotransferasa elevada	19 (9.1)	4 (1.9)
		Alanina aminotransferasa elevada	13 (6.3)	1 (0.5)

^a Se notificó un caso mortal

* La enfermedad pulmonar intersticial se define por un conjunto de términos preferidos relacionados: enfermedad pulmonar intersticial (n= 2), neumonitis^a (n=3), alveolitis (n= 1)

Las reacciones adversas serias observadas en los ensayos clínicos de temsirolimus para carcinoma de células renales, incluyen: anafilaxis, deterioro de la cicatrización, insuficiencia renal con resultados

clínicos fatales, derrame pericárdico (incluyendo derrames pericárdicos significativos desde el punto de vista hemodinámico y que requirieron intervención), convulsiones, y embolia pulmonar.

Experiencia posterior a la comercialización y otras experiencias clínicas:		
Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	No conocida	Reacciones de tipo edema angioneurótico
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida	Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	No conocida	Rabdomiolisis
Infecciones e infestaciones	Rara	Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i>

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

Se han informado casos de neumonía por PJP, algunos con resultados fatales, (ver sección Advertencias especiales).

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

Agentes inductores del metabolismo de CYP3A

La administración concomitante de Concentrado de Temsirolimus para inyección con rifampicina, un inductor potente de CYP3A4/5, no tuvo un efecto significativo en la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y ABC de temsirolimus, después de la administración intravenosa, pero disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ en 65% y el ABC en 56%, y el ABC_{suma} (compuesto del ABC de temsirolimus más ABC de sirolimus) en 41% comparado con temsirolimus sólo. Por consiguiente, se debe evitar el tratamiento concomitante con agentes que tienen un potencial de inducción de CYP3A4/5. En caso de no poder administrar un tratamiento alternativo, se debe considerar una dosis semanal intravenosa de temsirolimus de hasta 50 mg para pacientes con cáncer de células renales (ver sección Precauciones generales).

Agentes inhibidores del metabolismo de CYP3A

La administración concomitante de temsirolimus con ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4 no tuvo un efecto significativo en la $C_{m\acute{a}x}$ o ABC de temsirolimus; sin embargo, el ABC de sirolimus aumentó 3.1 veces y el ABC_{suma} aumentó 2.3 veces en comparación con temsirolimus solo. Las sustancias que son inhibidores potentes de la actividad de CYP3A4 aumentan las concentraciones sanguíneas de sirolimus.

Se debe evitar el tratamiento concomitante del concentrado de temsirolimus para inyección con agentes que tienen un fuerte potencial de inhibición de CYP3A4 (ver sección Precauciones generales). El tratamiento concomitante con inhibidores moderados CYP3A4 deberá administrarse solamente con precaución en pacientes que reciben 25 mg y deberá evitarse en pacientes que reciben temsirolimus a dosis mayores de 25 mg.

Interacciones con fármacos metabolizados por CYP2D6 o CYP3A4/5

En 23 personas sanas, la concentración de desipramina, un sustrato de CYP2D6, no fue afectada cuando se administró concomitantemente temsirolimus 25 mg.

Pacientes con CCR: El efecto de una dosis de 25 mg de temsirolimus en el sustrato CYP3A4/5 no ha sido estudiado. Los estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos y de simulación utilizando el modelo farmacocinético basado fisiológicamente indican que las concentraciones sanguíneas

alcanzadas después de una dosis de 25 mg de temsirolimus pueden aumentar el ABC y la C_{max} de midazolam, un sustrato CYP3A4/5, en un 28% y 9% respectivamente. No se esperan efectos clínicamente significativos cuando se administra de manera conjunta una dosis de 25 mg de temsirolimus con agentes que son metabolizados por CYP3A4/5.

Interacciones con fármacos que son sustratos P-glicoproteína

En un estudio *in Vitro*, el temsirolimus inhibió el transporte de la digoxina, un sustrato de glicoproteína P (P-gp), con una CI50 de 2 μ M. Aún se desconocen las implicaciones clínicas relacionadas a la administración concomitante de sustratos P-gp.

Otras Interacciones Farmacocinéticas

Es posible que se presente un mayor riesgo de angioedema en pacientes que toman inhibidores de mTOR (diana de rapamicina en mamífero) en combinación con ramipril y/o amlodipino. Se debe tener precaución cuando se administra temsirolimus concomitantemente con un inhibidor de la ECA (como es ramipril) (ver sección Precauciones generales) o un bloqueador del canal de calcio (como es amlodipino).

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD:

En estudios de desarrollo de toxicidad oral en ratas, hubo un aumento en la mortalidad del embrión/feto y una disminución del crecimiento fetal en dosis > 0.45 mg/kg/día (1.1 veces la dosis recomendada para humanos en mg/kg/día y 0.18 veces la dosis recomendada en mg/m²).

En estudios de desarrollo de toxicidad oral en conejas, hubo un aumento en la mortalidad del embrión/feto y una disminución del crecimiento fetal en dosis \geq 0.6 mg/kg/día (1.4 veces la dosis recomendada para humanos en mg/kg/día y 0.47 veces la dosis recomendada en mg/m²). En conejas, hubo una mayor incidencia de protrusión intestinal a través del abdomen a 0.9 mg/kg/día (2.1 veces la dosis recomendada para humanos en mg/kg/día y 0.7 veces la dosis recomendada en mg/m²).

Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogénesis con temsirolimus.

Mutagénesis

Temsirolimus no fue genotóxico en una batería de ensayos *in vitro* (mutación bacteriana reversa en *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*, mutación en linfoma de células de ratón, y aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino) y ensayos *in vivo* (micronúcleos de ratón).

Alteraciones de la fertilidad

En ratas macho, la fertilidad disminuyó a \geq 0.5 mg/kg/día (1.2 veces la dosis recomendada para humanos en mg/kg/día y 0.19 veces la dosis recomendada en mg/m²). No hubo fertilidad a 5 mg/kg/día (11.9 veces la dosis recomendada para humanos en mg/kg/día y 1.9 veces la dosis recomendada en mg/m²).

Estos efectos en la fertilidad de machos se acompañaron de degeneración tubular testicular, reducción de la concentración y motilidad de espermatozoides y reducción del peso de órganos reproductores a dosis > 0.5 mg/kg/día.

En ratas hembra, aumentaron las incidencias de pérdidas pre y post-implante a dosis \geq 0.7 mg/kg/día, produciendo una reducción en el número de fetos vivos (1.7 veces la dosis recomendada para humanos en mg/kg/día y 0.27 veces la dosis recomendada en mg/m²). Los pesos fetales disminuyeron a dosis \geq 1 mg/kg/día (2.4 veces la dosis recomendada para humanos en mg/kg/día y 0.39 veces la dosis recomendada en mg/m²).

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Preparación y precauciones de administración

El tratamiento debe continuar hasta que el paciente no se beneficie clínicamente de la terapia o hasta que ocurra una toxicidad inaceptable. No se requiere de una dosificación especial para cualquiera de las poblaciones que han sido estudiadas (ej., género, geriátricos).

Instrucciones para administración intravenosa:

- El concentrado de temsirolimus para inyección se debe almacenar en refrigeración a una temperatura entre 2° a 8°C y protegido de la luz (ver sección Recomendaciones sobre Almacenamiento). Durante el manejo y preparación de mezclas, el concentrado de temsirolimus para inyección debe estar protegido de exceso de luz y luz solar.
- El concentrado de temsirolimus para inyección se debe inspeccionar visualmente para verificar que no haya partículas y decoloración antes de la administración. Las bolsas/envases que hacen contacto con el concentrado de temsirolimus para inyección deben ser de vidrio, poliolefina o polietileno

Premedicación

Los pacientes deben recibir medicamento profiláctico de difenhidramina 25 mg a 50 mg (o equivalente) aproximadamente 30 minutos antes de iniciar cada dosis de infusión de temsirolimus. En caso de que se desarrolle una reacción de hipersensibilidad/infusión durante la infusión de temsirolimus, la infusión se debe detener. Después de dar una solución adecuada y a criterio del médico, el tratamiento puede reanudarse con la administración de un antagonista del receptor H₁ (o equivalente), si no se administró previamente, y/o un antagonista del receptor H₂ (como famotidina 20 mg por vía intravenosa o ranitidina 50 mg por vía intravenosa) aproximadamente 30 minutos antes de reiniciar la infusión de temsirolimus. La infusión puede entonces reanudarse a una velocidad más baja (hasta 60 minutos) (ver sección Precauciones generales).

Dilución

- **Paso 1:** Inyectar 1.8 ml del diluyente para concentrado de temsirolimus para inyección al frasco ampula de dicho concentrado. Mezclar bien invirtiendo el frasco ampula. La concentración del fármaco será 10 mg/ml. Dejar que pase suficiente tiempo para que las burbujas de aire desaparezcan. La solución es de transparente a ligeramente turbia, de incolora a amarilla claro a amarilla, básicamente libre de partículas visibles. Un volumen de 1.2 ml de concentrado contiene un total de 30 mg de producto farmacológico. Al combinar 1.2 ml de concentrado de fármaco con 1.8 ml de diluyente, se obtiene un volumen total de 3.0 ml. El volumen total de 3.0 mL contiene un total de 30 mg de temsirolimus (a una concentración de 10 mg/mL). La mezcla de concentrado del fármaco y diluyente es estable hasta por 24 horas a temperatura ambiente controlada de 20° a 25°C.
- **Paso 2:** Retirar la cantidad necesaria de mezcla de concentrado de temsirolimus para inyección/diluyente del paso 1 (10 mg/ml) e inyectar rápidamente en 250 ml de solución de cloruro de sodio al 0.9% para asegurar una mezcla adecuada. Mezclar los ingredientes invirtiendo la bolsa o frasco. Evitar agitar demasiado ya que esto puede formar espuma.

Administración

- La administración de la solución final diluida para infusión se debe completar en seis horas a partir del momento en que la mezcla de concentrado y diluyente se agrega a la solución de cloruro de sodio.
- Temsirolimus para inyección infundida durante un periodo de 30 a 60 minutos una vez por semana. El uso de una bomba de infusión es el método de administración de preferencia para asegurar la administración adecuada del fármaco.
- Los materiales para una apropiada administración deben estar hechos de vidrio, poliolefina o polietileno para evitar la pérdida excesiva del fármaco y disminuir la tasa de extracción de di(2-

etilhexil)ftalato (DEHP). Los materiales de administración deben consistir en tubos que no estén hechos de DEHP o policloruro de vinilo (PVC) con el filtro adecuado.

Cuando se reconstituye, el concentrado de temsirolimus para inyección contiene polisorbato 80 que aumenta la tasa de extracción de DEHP del PVC. Esto se debe considerar durante la preparación y administración del concentrado de temsirolimus para inyección, así como el tiempo de almacenamiento transcurrido en un recipiente de PVC después de la constitución.

Es importante seguir con atención las recomendaciones en esta sección.

Carcinoma de células renales

La dosis recomendada para Torisell* para el cáncer avanzado de células renales es de 25 mg, infundidos durante un periodo de 30-60 minutos una vez a la semana.

El manejo de reacciones como sospechosas al medicamento podría requerir de una interrupción temporal y/o reducción de dosis de la terapia de temsirolimus. Si la reacción sospechosa no es manejable con el retraso de las dosis, entonces el Torisell deberá ser reducido por decrementos de 5mg/semana

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Después de una dosis intravenosa de temsirolimus radiomarcado [¹⁴C] en personas sanas, la eliminación renal de la radioactividad total fue 4.6% de la dosis administrada. La eliminación renal es una vía menor; por consiguiente, no se espera que la insuficiencia renal influya notoriamente la exposición al fármaco, y no es necesario ajustar la dosis de concentrado de temsirolimus para inyección en pacientes con insuficiencia renal. No se han realizado estudios en pacientes con deterioro variable de la función renal.

El concentrado de temsirolimus para inyección no se ha estudiado en pacientes sometidos a hemodiálisis (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

La seguridad y farmacocinética de temsirolimus se evaluaron en un estudio Fase 1 de escalamiento de dosis en 110 pacientes con cáncer con grados variables de función hepática, normal o con insuficiencia hepática. Los pacientes con bilirrubina basal > 1,5 x LSN experimentaron una toxicidad mayor que los pacientes con bilirrubina basal ≤ 1,5 x LSN durante el tratamiento con temsirolimus. La frecuencia global de eventos adversos Grado ≥ 3 y muertes, incluyendo las muertes por progresión de la enfermedad subyacente, fueron en mayor cantidad en pacientes con bilirrubina basal >1,5 x LSN. El temsirolimus está contraindicado en pacientes con bilirrubina >1,5 x LSN, debido al riesgo aumentado de muerte, incluyendo muertes debido a la progresión del cáncer subyacente (ver sección Contraindicaciones).

Tenga cuidado al tratar a pacientes con insuficiencia hepática leve. Las concentraciones de temsirolimus y su metabolito sirolimus se incrementaron en los pacientes con elevación de los niveles de aspartato-aminotransferasa (AST) o bilirrubina.

Se recomienda la cuantificación de los niveles de AST y bilirrubina antes del inicio de temsirolimus y de forma periódica, de ahí en adelante.

Uso en niños

Los datos sobre el uso de temsirolimus en pacientes pediátricos son limitados. No se ha establecido la eficacia de temsirolimus en pacientes con tumores sólidos avanzados recurrente/refractarios. (Ver sección Uso pediátrico)

Uso en pacientes de edad avanzada

No se recomienda ajustar la dosis para pacientes de edad avanzada (Ver Sección, **Uso Geriátrico**).

Vía de administración

Intravenosa (IV)

Compatibilidades, Incompatibilidades

El concentrado de temsirolimus para inyección no se debe agregar directamente a las soluciones acuosas para infusión. La adición directa de concentrado de temsirolimus para inyección a soluciones acuosas dará como resultado la precipitación del fármaco. Siempre combine el concentrado de temsirolimus para inyección con diluyente para concentrado de temsirolimus para inyección antes de agregar a soluciones para infusión. Se recomienda administrar temsirolimus en solución de cloruro de sodio 0.9% después de combinarlo con diluyente. No se ha evaluado la estabilidad de temsirolimus en otras soluciones para infusión. La adición de otros fármacos o agentes nutritivos a mezclas de temsirolimus en inyección de cloruro de sodio no se ha evaluado y se debe evitar. Temsirolimus se degrada mediante ácidos y bases, y por consiguiente se deben evitar las combinaciones de temsirolimus con agentes capaces de modificar el pH de la solución.

MANIPULACIÓN

Durante el manejo y preparación de mezclas, el concentrado de temsirolimus para inyección debe estar protegido de exceso de luz y luz solar. Después de la reconstitución y antes de la administración, el concentrado de temsirolimus para inyección se debe inspeccionar visualmente para revisar si hay partículas y decoloración. Las bolsas/envases que hacen contacto con el concentrado de temsirolimus para inyección deben ser de vidrio, poliolefina o polietileno.

Una vez que el concentrado está combinado con el diluyente, inyecte la mezcla rápidamente en una solución de cloruro de sodio al 0.9%. La administración de la solución final diluida para infusión se debe completar en seis horas a partir del momento en que el concentrado se diluye por primera vez con el diluyente.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

No hay tratamiento específico para sobredosis de temsirolimus; sin embargo, se ha administrado en forma segura a pacientes con cáncer con dosis intravenosas repetidas de hasta 220 mg/m².

13. PRESENTACIONES:

Caja con frasco ampula con 25 mg y frasco ampula con 2.2 ml de diluyente

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

No se deje al alcance de los niños

Su venta requiere receta médica

No se use en embarazo y lactancia

Este medicamento deberá ser administrado únicamente por médicos especialistas en oncología y con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

Consérvese en refrigeración entre 2°C y 8°C. No se congele.

Protéjase de la luz.

Utilícese exclusivamente materiales de vidrio, poliolefina o polietileno para la administración.

No se debe agregar directamente a soluciones acuosas para infusión.

Antes de administrarse dilúyase en el diluyente y posteriormente en solución de cloruro de sodio al 0.9%, no agite la solución reconstituida; hecha la mezcla el producto se conserva durante seis horas.

NO SE ADMINISTRE SI LA SOLUCIÓN NO ES TRANSPARENTE, SI CONTIENE PARTÍCULAS EN SUSPENSIÓN O SI EL CIERRE HA SIDO VIOLADO.
Literatura exclusiva para médicos.

Notificar las sospechas de reacciones adversas a la dirección de correo electrónico:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:

Pfizer, S. A. de C.V.
Km 63 Carretera México Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140
Toluca, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO:

Registro Numero SSA: 107M2010 SSA IV

Clave de IPP: 163300415D0231
Fecha de aprobación: 22-Nov-2016

® Marca Registrada

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	L. Verónica Hernández Bravo
Fecha de elaboración:	04-Nov-16
Médico que revisó y aprobó:	Héctor Rodríguez
Fecha de Aprobación:	25 Octubre, 2016
Referencia:	
Motivo y descripción del cambio:	