

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TORISEL 25 mg/ml, concentrado y disolvente para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 30 mg de temsirolimus.

1 ml de concentrado contiene 25 mg de temsirolimus.

Tras su dilución, la solución contiene 10 mg/ml de temsirolimus (ver sección 6.6).

Excipientes:

Cada vial de concentrado contiene 474 mg de etanol anhidro y cada vial de disolvente contiene 358 mg de etanol anhidro.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado y disolvente para solución para perfusión.

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

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

TORISEL está indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes que presentancarcinoma de células renales avanzado que presenten como mínimo tres de seis factores de riesgo pronósticos (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

TORISEL deberá administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos.

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

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

Deberá continuarse el tratamiento con TORISEL hasta que el paciente deje de mostrar beneficio clínico o hasta que presente una toxicidad inaceptable. No se precisan modificaciones especiales de la dosis en ninguna de las poblaciones estudiadas (esto es, diferentes sexos, edad avanzada).

El tratamiento de las sospechas de reacciones adversas podría precisar la interrupción temporal y/o la reducción de la dosis de temsirolimus. Si la reacción sospechosa no se controlara con el retraso de la dosis, podrá reducirse el temsirolimus en disminuciones de 5 mg/semana.

Pacientes pediátricos

La experiencia en niños es limitada. No se han establecido su seguridad y eficacia en pacientes pediátricos. Por tanto, no se recomienda el uso de TORISEL en la población pediátrica hasta que se disponga de más información sobre su eficacia y seguridad.

Pacientes de edad avanzada

No se precisa un ajuste específico de la dosis.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

El temsirolimus deberá utilizarse con precaución en pacientes que presentan insuficiencia hepática. No se recomienda el uso de temsirolimus en pacientes que presentan insuficiencia hepática severa (ver sección 4.4).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al temsirolimus, sus metabolitos (incluido el sirolimus), polisorbato 80 o alguno de los excipientes de TORISEL.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pediatría

No se recomienda el uso del temsirolimus en pacientes pediátricos porque los datos disponibles sobre su seguridad son insuficientes.

Edad avanzada

A la vista de los resultados de un ensayo de fase 3, los pacientes de edad avanzada podrían tener más probabilidades de presentar ciertas reacciones adversas, tales como edema y neumonía.

Insuficiencia renal

Dado que el temsirolimus no se elimina por vía renal, no se han practicado estudios en pacientes que presentan distintos grados de insuficiencia renal (ver la sección 4.2). TORISEL no se ha estudiado en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

El temsirolimus se elimina fundamentalmente por el hígado. Por el momento, no se dispone de datos acerca de la influencia de la disfunción hepática y/o de las metástasis hepáticas sobre el comportamiento farmacocinético del temsirolimus (ver sección 4.2).

Hemorragia intracerebral

Los pacientes que presentan tumores en el sistema nervioso central (SNC) (tumores primarios de SNC o metástasis) y/o reciben tratamiento anticoagulante podrían presentar un aumento en el riesgo de desarrollar una hemorragia intracerebral (incluidos casos de desenlace fatal) durante el tratamiento con temsirolimus.

Fallo renal

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

Cataratas

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

Hipersensibilidad

Se han asociado reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas, a la administración de TORISEL (ver sección 4.8). Si un paciente desarrollara una reacción de hipersensibilidad durante la perfusión de TORISEL a pesar de la premedicación, deberá suspenderse la perfusión y el paciente deberá observarse durante como mínimo de 30 a 60 minutos (dependiendo de la intensidad de la reacción). A criterio del médico, podrá reanudarse el tratamiento con la administración de un antagonista de los receptores H₁ (como difenhidramina), si no se hubiera administrado previamente, y/o un antagonista de los receptores H₂ (famotidina 20 mg intravenosa o ranitidina 50 mg intravenosa) aproximadamente 30 minutos antes de la reanudación de la perfusión de TORISEL. Posteriormente, podrá reanudarse la perfusión a un ritmo más lento (a lo largo de 60 minutos).

Dada la recomendación de la administración de un antihistamínico H₁ a los pacientes antes del comienzo de la perfusión intravenosa de temsirolimus, este deberá utilizarse con precaución en los pacientes con hipersensibilidad conocida al antihistamínico o en aquellos que no puedan recibir el antihistamínico por otras razones médicas.

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

Hiper glucemia/intolerancia a la glucosa/diabetes mellitus

Deberá hacerse saber a los pacientes que el tratamiento con TORISEL puede cursar con un aumento de los niveles de glucemia en los pacientes diabéticos y no diabéticos. En los ensayos clínicos, el 26% de los pacientes notificó hiper glucemia como acontecimiento adverso. La hiper glucemia puede precisar el aumento de la dosis, o el inicio con insulina y/o tratamiento con antidiabéticos orales. Se hará saber a los pacientes que deben contactar con su médico si presentan mucha sed o aumento del volumen o la frecuencia de la micción.

Infecciones

Los pacientes podrían estar inmunosuprimidos, por lo que deberán ser observados cuidadosamente en cuanto a la presentación de infecciones, incluidas infecciones oportunistas.

Enfermedad pulmonar intersticial

Ha habido algunos casos de neumonitis intersticial inespecífica, incluidas raras notificaciones de desenlace fatal, en pacientes tratados con TORISEL intravenoso semanal. Algunos de estos pacientes eran asintomáticos, detectándose la neumonitis en la tomografía computerizada o en la radiografía de tórax, mientras que otros presentaban síntomas, como disnea, tos y fiebre. Algunos pacientes precisaron la suspensión de TORISEL o el tratamiento con corticosteroides y/o antibióticos, mientras que algunos otros prosiguieron con el producto sin intervención terapéutica adicional. Deberán observarse los pacientes en cuanto a la presentación de síntomas clínicos respiratorios.

Hiperlipidemia

El uso de TORISEL en pacientes que presentan carcinoma de células renales se ha asociado a elevaciones de triglicéridos y colesterol séricos. En los ensayos clínicos, se notificó hiperlipidemia como acontecimiento adverso en el 27% de los pacientes. La hiperlipidemia podría precisar el inicio o el aumento de la dosis de los agentes hipolipemiantes. Antes de y durante el tratamiento con TORISEL deberán determinarse los niveles séricos de colesterol y triglicéridos.

Complicaciones en la curación de las heridas

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

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

Se han observado reacciones del tipo de edema angioneurótico en algunos pacientes tratados concomitantemente con temsirolimus e inhibidores de la ECA.

Agentes que inducen el metabolismo de CYP3A

Agentes como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina, rifapentina e hipérico (*Hypericum perforatum*) son unos potentes inductores de CYP3A4/5, por lo que podrían disminuir la exposición combinada a las moléculas activas, temsirolimus y su metabolito sirolimus. Por tanto, deberá evitarse la administración continua durante más de 5-7 días de agentes con potencial de inducción de CYP3A4/5.

Agentes que inhiben el metabolismo de CYP3A

Agentes como inhibidores de la proteasa (indinavir, nelfinavir, ritonavir), antifúngicos (p. ej., itraconazol, ketoconazol, voriconazol), bloqueantes de los canales del calcio (p. ej., diltiazem, verapamilo), antibióticos macrólidos (p. ej., claritromicina, eritromicina), cimetidina, zumo de pomelo, aprepitant, fluvoxamina y nefazodona son potentes inhibidores de CYP3A4, por lo que pueden aumentar las concentraciones hemáticas de las moléculas activas, temsirolimus y su metabolito sirolimus. Por tanto, deberá evitarse el tratamiento concomitante con agentes con potencial de inhibición potente de CYP3A4. Deberá efectuarse con precaución el tratamiento concomitante con agentes con potencial de inhibición moderada de CYP3A4 (ver sección 4.5). Deberán considerarse tratamientos alternativos con agentes sin potencial de inhibición de CYP3A4.

Vacunas

Los inmunosupresores pueden afectar la respuesta a las vacunas. Durante el tratamiento con TORISEL, las vacunas pueden ser menos eficaces. Durante el tratamiento con TORISEL deberá

evitarse el uso de vacunas vivas, tales como: sarampión, parotiditis, rubeola, polio oral, BCG (vacuna antituberculosa), fiebre amarilla, varicela y antitifoidea TY21a.

Excipientes

Este medicamento (mezcla de concentrado-disolvente) contiene un 35% de volumen de etanol (alcohol), es decir, hasta 693,5 mg por dosis, equivalentes a 17,6 ml de cerveza o 7,3 ml de vino por dosis.

Nocivo para las personas que padezcan alcoholismo.

A tener en cuenta en las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, los niños y los grupos de alto riesgo, como los pacientes con hepatopatía o epilepsia.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Agentes inductores del metabolismo de CYP3A

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

Agentes inhibidores del metabolismo de CYP3A

La coadministración de TORISEL 5 mg con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, no ejerció efectos significativos sobre la C_{max} o el AUC del temsirolimus; sin embargo, el AUC del sirolimus aumentó 3,1 veces, y el AUCsuma (temsirolimus + sirolimus) aumentó 2,3 veces en comparación con TORISEL solo. Aunque no se ha determinado el efecto sobre las concentraciones no ligadas de sirolimus, es de esperar que sea mayor que el efecto sobre las concentraciones en sangre completa, como consecuencia de que la unión a los hematíes es saturable. El efecto podría ser también más pronunciado con una dosis de 25 mg.

Las sustancias que son potentes inhibidores de la actividad de CYP3A4 (por ejemplo, inhibidores de la proteasa, antifúngicos, antibióticos macrólidos, nefazodona, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) aumentan las concentraciones hemáticas de sirolimus. Deberá evitarse el tratamiento concomitante de TORISEL con agentes con un potente potencial de inhibición de CYP3A4 (ver sección 4.4). Solamente podrá efectuarse, con precaución, el tratamiento concomitante con inhibidores moderados de CYP3A4 (ver sección 4.5).

Interacción con medicamentos metabolizados por CYP2D6

En 23 sujetos sanos, la concentración de desipramina, un sustrato de CYP2D6, no se modificó en su coadministración con 25 mg de temsirolimus. No se esperan efectos clínicamente importantes en la coadministración de TORISEL con agentes metabolizados por CYP2D6.

Glucoproteína P

El temsirolimus es un inhibidor de la glucoproteína P *in vitro*. No se ha investigado el efecto de la inhibición *in vivo*.

Agentes anfílicos

El temsirolimus se ha asociado a fosfolipidosis en la rata. No se ha observado fosfolipidosis en el ratón ni en el mono tratados con temsirolimus, ni tampoco se ha notificado en pacientes tratados con temsirolimus. Aunque no se ha observado riesgo de fosfolipidosis en los pacientes tratados con temsirolimus, es posible que la administración combinada de temsirolimus con otros agentes anfílicos, como la amiodarona o las estatinas, pueda provocar un mayor riesgo de toxicidad pulmonar anfílica.

4.6 Embarazo y lactancia

No se poseen datos adecuados sobre el uso de temsirolimus en la mujer embarazada. Los estudios en el animal han evidenciado toxicidad sobre la reproducción. En los estudios de reproducción en el animal, el temsirolimus causó toxicidad embriofetal que se manifestó por mortalidad y disminución del peso fetal (acompañadas de retrasos de la osificación del esqueleto) en la rata y el conejo. Se observaron efectos teratogénicos (onfalocelo) en el conejo. En las ratas macho, se observó disminución de la fertilidad y reducciones parcialmente reversibles del número de espermatozoides (ver sección 5.3).

Se desconoce el riesgo potencial en el ser humano. TORISEL no deberá utilizarse durante el embarazo.

Al desconocerse el riesgo derivado de la posibilidad de exposición durante las primeras fases del embarazo, deberá hacerse saber a las mujeres potencialmente fértiles que deberán evitar el embarazo durante el tratamiento con TORISEL.

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

Se desconoce si el temsirolimus se elimina en la leche humana. No se ha estudiado la eliminación del temsirolimus por la leche en animales. No obstante, el sirolimus, que es el principal metabolito del temsirolimus, se elimina por la leche de la rata en lactancia. Dada la posibilidad de reacciones adversas en los niños amamantados por mujeres tratadas con temsirolimus, durante el tratamiento con este producto deberá suspenderse la lactancia materna.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Un total de 616 pacientes recibió tratamiento con TORISEL en un ensayo de fase 3, tres brazos, aleatorizado y abierto, de interferón alfa (IFN- α) solo, TORISEL solo y TORISEL e IFN- α . Dosecientos pacientes recibieron IFN- α semanal; 208 recibieron TORISEL 25 mg semanal; y 208 recibieron una combinación de IFN- α y TORISEL semanal. De acuerdo a los resultados de este ensayo de fase 3, los pacientes de edad avanzada podrían tener una mayor probabilidad de presentar ciertas reacciones adversas, como edema facial y neumonía.

Las reacciones más graves observadas con TORISEL son: reacciones de hipersensibilidad, hiperglucemia/intolerancia a la glucosa, infecciones, neumopatía intersticial, hiperlipemia, hemorragia intracerebral, insuficiencia renal, perforación intestinal y complicación de la curación de heridas.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 30\%$) (todos los grados) observadas con TORISEL son: anemia, náuseas, exantema (incluidos exantema, exantema pruriginoso, exantema maculopapular, exantema pustular), anorexia, edema (incluidos edema, edema facial, edema periférico) y astenia.

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

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

En la siguiente lista se muestran las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (estudio 1). Solamente se señalan aquellos donde exista sospecha de relación causal con el tratamiento intravenoso con TORISEL considerada como mínimo razonable.

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

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$

Reacciones adversas en el ensayo 1				
Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los grados n (%)	Grados 3 y 4 n (%)
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Elevación de creatinina sérica	30 (14)	6 (3)
	Frecuentes	Elevación de aspartato-aminotransferasa	17 (8)	3 (1)
	Frecuentes	Elevación de alanina-aminotransferasa	12 (6)	1 (1)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Trombocitopenia	28 (14)	3 (1)
	Muy frecuentes	Anemia	94 (45)	41 (20)
	Frecuentes	Neutropenia	15 (7)	6 (3)
	Frecuentes	Leucopenia	13 (6)	1 (1)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Linfopenia	11 (5)	9 (4)
	Muy frecuentes	Disgeusia	31 (15)	0 (0)
	Frecuentes	Ageusia	11 (5)	0 (0)
	Poco frecuentes	Hemorragia cerebral		
Trastornos oculares	Frecuentes	Conjuntivitis (incluidos problemas de lagrimeo)	15 (7)	1 (1)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disnea	58 (28)	18 (9)
	Muy frecuentes	Epistaxis	25 (12)	0 (0)
	Muy frecuentes	Tos	54 (26)	2 (1)
	Frecuentes	Neumonitis (incluida neumonitis fatal) (ver la sección 4.4)	4 (2)	1 (1)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal	44 (21)	9 (4)

Reacciones adversas en el ensayo 1				
Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los grados n (%)	Grados 3 y 4 n (%)
	Muy frecuentes	Vómitos	40 (19)	4 (2)
	Muy frecuentes	Estomatitis	42 (20)	3 (1)
	Muy frecuentes	Diarrea	57 (27)	3 (1)
	Muy frecuentes	Náuseas	77 (37)	5 (2)
	Frecuentes	Distensión abdominal	9 (4)	1 (1)
	Frecuentes	Dolor oral	5 (2)	0 (0)
	Frecuentes	Gingivitis	5 (2)	0 (0)
	Frecuentes	Estomatitis aftosa	8 (4)	1 (0)
	Poco frecuentes	Perforación intestinal	1(0.5)	1(0.5)
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Fallo renal (incluidos casos de desenlace fatal) (ver la sección 4.4)	4 (2)	2 (1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema (incluidos exantema, exantema pruriginoso, exantema maculopapular, exantema pustular)	88 (42)	10 (5)
	Muy frecuentes	Prurito	40 (19)	1 (1)
	Muy frecuentes	Acné	21 (10)	0 (0)
	Muy frecuentes	Trastorno ungueal	28 (14)	0 (0)
	Muy frecuentes	Sequedad cutánea	22 (11)	1 (1)
	Frecuentes	Dermatitis exfoliativa	16 (8)	0 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor lumbar	41 (20)	6 (3)
	Muy frecuentes	Artralgias	37 (18)	2 (1)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipopotasemia	20 (10)	7 (3)
	Muy frecuentes	Hiperglucemia/diabetes mellitus*	53 (26)	22 (11)
	Muy frecuentes	Hipercolesterolemia	51 (24)	1 (1)
	Muy frecuentes	Hiperlipidemia	57 (27)	8 (4)
	Muy frecuentes	Anorexia	66 (32)	6 (3)
	Frecuentes	Hipofosfatemia	17 (8)	11 (5)
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones bacterianas y víricas (incluidos infección, celulitis, herpes zoster, herpes simplex, bronquitis, absceso)	42 (20)	6 (3)
	Muy frecuentes	Infección del tracto urinario (incluidos disuria, hematuria, cistitis, polaquiuria, infección del tracto urinario)	31 (15)	4 (2)
	Muy frecuentes	Faringitis	25 (12)	0 (0)
	Muy frecuentes	Rinitis	20 (10)	0 (0)
	Frecuentes	Neumonía	17 (8)	5 (2)
	Frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior	14 (7)	0 (0)
	Frecuentes	Foliculitis	4 (2)	0 (0)
Trastornos vasculares	Frecuentes	Tromboembolismo venoso (incluidos trombosis venosa profunda/embolismo pulmonar)	5 (2)	3 (1)
	Frecuentes	Hipertensión	14 (7)	3 (1)
	Frecuentes	Tromboflebitis	2 (1)	0 (0)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Mucositis	39 (19)	2 (1)
	Muy frecuentes	Dolor	59 (28)	11 (5)
	Muy frecuentes	Dolor torácico	34 (16)	2 (1)
	Muy frecuentes	Edema (incluidos edema, edema facial, edema periférico)	72 (35)	7 (3)
	Muy frecuentes	Fiebre	51 (24)	1 (1)
	Muy frecuentes	Astenia	106 (51)	23 (11)

Reacciones adversas en el ensayo1				
Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los grados n (%)	Grados 3 y 4 n (%)
	Frecuentes	Trastorno de la cicatrización de las heridas	3 (1)	0 (0)
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones alérgicas/ de hipersensibilidad	18 (9)	0 (0)

* Deberá hacerse saber a los pacientes que el tratamiento con TORISEL puede cursar con un aumento de los niveles de glucemia en los pacientes diabéticos y no diabéticos.

4.9 Sobredosis

No existe un tratamiento específico para los casos de sobredosis de TORISEL intravenoso. TORISEL se ha administrado de forma segura en pacientes que presentan cáncer renal con dosis intravenosas repetidas de temsirolimus de hasta 220 mg/m².

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: {grupo} código ATC: {código} [se han propuesto: en trámite de solicitud]

El temsirolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de la rapamicina en las células de mamífero). El temsirolimus se une a una proteína intracelular (FKBP-12), y el complejo proteína-temsirolimus se une e inhibe la actividad de mTOR, que controla la división celular. La inhibición de la actividad de mTOR da lugar a la detención del ciclo celular de las células tumorales tratadas en G1 como consecuencia de la interrupción selectiva de la traducción de ciertas proteínas reguladoras del ciclo celular, como las ciclinas de tipo D, c-myc y ornitina descarboxilasa. El temsirolimus ejerce su efecto mediante su unión a un complejo con FKBP-12 y mTOR. Cuando mTOR se une en este complejo, se bloquea su capacidad de fosforilar y, en consecuencia, de controlar la actividad de los factores implicados en la traducción proteica (4E-BP1 y S6K, ambos en situación posterior a mTOR en la vía de la cinasa P13/AKT) que controlan la división celular.

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

Eficacia clínica

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

Ensayo1

El Ensayo1 fue un estudio de fase 3, multicéntrico, de tres brazos, aleatorizado y abierto, en pacientes que presentan carcinoma de células renales avanzado no tratados previamente y con 3 o más de 6 factores de riesgo pronósticos preseleccionados (menos de un año entre el momento

del diagnóstico inicial de CCR y la aleatorización, estado funcional de Karnofsky de 60 ó 70, nivel de hemoglobina por debajo del límite inferior de la normalidad, calcio corregido por encima de 10 mg/dl, deshidrogenasa láctica > 1,5 veces el límite superior de la normalidad, y más de un área orgánica con metástasis). La variable principal del estudio era la supervivencia global (SG), mientras que las variables secundarias eran la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta objetiva (TRO), la tasa de beneficio clínico, el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TFT) y la supervivencia ajustada por calidad de vida. Los pacientes se estratificaron en función de su estado de nefrectomía previa dentro de tres regiones geográficas y se asignaron al azar (1:1.1) a recibir IFN- α solo (n=207), TORISEL solo (25 mg a la semana; n=209) o la combinación de IFN- α y TORISEL (n=210).

En el Ensayo1, TORISEL 25 mg se asoció a una ventaja estadísticamente significativa frente al IFN- α en la variable principal de la SG en el análisis intermedio pre-especificado (n = 446 eventos, p = 0,0078). Así, el brazo de TORISEL mostró un aumento del 49% en la mediana de SG en comparación con el brazo de IFN- α . TORISEL también se asoció a ventajas estadísticamente significativas frente al IFN- α en las variables secundarias de SLP, TFT y tasa de beneficio clínico.

La combinación de TORISEL 15 mg e IFN- α no conllevó un aumento significativo de la supervivencia global en comparación con IFN- α solo en cualquiera de los análisis intermedios (mediana 8,4 frente a 7,3 meses, *hazard ratio*=0,93, p=0,4902).

El tratamiento con la combinación de TORISEL e IFN- α resultó en un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de ciertos acontecimientos adversos de grado 3-4 (pérdida de peso, anemia, neutropenia, trombocitopenia e inflamación de mucosas) en comparación con los brazos de IFN- α o TORISEL solos.

Resumen de los resultados de eficacia en el Ensayo 1 de TORISEL

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

IC = Intervalo de confianza; NA = no procede.

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

b. Basado en un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado según nefrectomía previa y región.

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

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

Ensayo 2

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración de una sola dosis intravenosa de 25 mg de temsirolimus en pacientes que presentan cáncer, la media de la C_{max} en sangre completa fue de 585 ng/ml (coeficiente de variación, CV=14%) y la media del AUC en sangre fue de 1.627 ng·h/ml (CV=26%).

Distribución

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

Metabolismo

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

Eliminación

Tras una sola dosis intravenosa de 25 mg de temsirolimus, la media \pm DE del aclaramiento sistémico del temsirolimus fue de $11,4 \pm 2,4$ l/h. Los valores medios de las semividas de temsirolimus y sirolimus fueron 17,7 h y 73,3 h, respectivamente. Tras la administración de temsirolimus marcado con C^{14} , su eliminación tuvo lugar fundamentalmente por heces (78%), mientras que la eliminación renal del principio activo y de sus metabolitos supuso el 4,6% de la dosis administrada.

El temsirolimus y el sirolimus demostraron ser sustratos de la glucoproteína P *in vitro*. No se han investigado los posibles efectos de la inhibición de la glucoproteína P sobre la eliminación de temsirolimus y sirolimus *in vivo*.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se ha investigado la farmacocinética de temsirolimus y de sirolimus en pacientes que presentan insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 4.4).

Sexo, peso, raza, edad

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

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

Población pediátrica

No se ha investigado la farmacocinéticas de temsirolimus y sirolimus en la población pediátrica.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico, fueron las siguientes: vacuolación de las células de los islotes pancreáticos (rata), degeneración tubular testicular (ratón, rata y mono), atrofia linfoide (ratón, rata y mono), inflamación con celularidad mixta de colon/ciego (mono) y fosfolipidosis pulmonar (rata).

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

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

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

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

En los estudios de toxicidad sobre la reproducción en el animal, se observaron disminución de la fertilidad y reducciones parcialmente reversibles de las cifras de espermatozoides en la rata macho. La exposición en los animales fue inferior a las observadas en los seres humanos tratados con las dosis clínicamente relevantes de temsirolimus.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Concentrado:

Etanol anhidro

Todo-*rac*- α -tocoferol (E 307)

Propilenglicol

Ácido cítrico anhidro (E 330)

Disolvente:

Polisorbato 80 (E-433)

Macrogol 400

Etanol anhidro

6.2 Incompatibilidades

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

TORISEL solución para perfusión no deberá añadirse directamente a soluciones para perfusión acuosas, ya que ello resultaría en la precipitación del medicamento.

Diluir siempre TORISEL concentrado para solución para perfusión con el disolvente facilitado antes de su adición a las soluciones para perfusión. TORISEL solamente podrá administrarse en solución inyectable de cloruro sódico con 9 mg/ml (0,9%) tras su combinación con su disolvente.

TORISEL, tras su dilución, contiene polisorbato 80, que se sabe que aumenta la tasa de extracción del di-(2-etilhexil)ftalato (DEHP) a partir del cloruro de polivinilo (PVC), lo que deberá considerarse durante la preparación y administración de TORISEL, incluido el periodo durante el cual el producto se conserve en un envase de PVC tras su reconstitución. Es importante seguir estrechamente las recomendaciones de la sección 4.2.

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

6.3 Periodo de validez

2 años.

Tras dilución del concentrado con el disolvente: 24 horas conservado por debajo de 25°C y protegido de la luz.

Tras la dilución ulterior de la mezcla de concentrado disolvente con solución inyectable de cloruro sódico con 9 mg/ml (0,9%): 6 horas conservado por debajo de 25°C y protegido de la luz.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

No congelar.

Conservar los viales en su caja para protegerlos de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Concentrado:

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

Disolvente:

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

Presentación: 1 vial de 1,2 ml de concentrado y 1 vial de 1,8 ml de disolvente.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Durante la manipulación y preparación de las mezclas, TORISEL deberá protegerse de la luz ambiente excesiva y la luz solar.

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

Para la administración de preparados que contengan polisorbato 80 no deberán utilizarse bolsas y dispositivos médicos de PVC, ya que el polisorbato 80 lixivia el DEHP del PVC.

Dilución

En la preparación de la solución, deberá llevarse a cabo de forma aséptica el siguiente proceso de dos pasos:

Paso 1:

Deben inyectarse los 1,8 ml del disolvente facilitado en el vial de concentrado y mezclarse bien mediante la inversión del vial. Deberá dejarse el tiempo suficiente para que desaparezcan las burbujas de aire. La solución deberá ser límpida o ligeramente turbida, incolora o amarilla pálida o amarilla, prácticamente libre de partículas visuales.

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

Paso 2:

Se extrae del vial la cantidad requerida de mezcla de concentrado-disolvente del Paso 1 y se inyecta rápidamente en 250 ml de solución inyectable de cloruro sódico con 9 mg/ml (0,9%) para asegurar su mezclado adecuado.

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

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

Administración

- La administración de la solución diluida final deberá completarse antes de transcurridas 6 horas desde el momento de la primera adición de TORISEL a la solución inyectable de cloruro sódico con 9 mg/ml (0,9%).
- TORISEL se perfunde a lo largo de un período de 30-60 minutos una vez a la semana. El método preferido de administración es el uso de una bomba de perfusión , a fin de asegurar la administración con precisión del producto.
- Los materiales de administración adecuados deberán ser de vidrio, poliolefina o polietileno, a fin de evitar una pérdida excesiva del principio activo y disminuir la tasa de extracción del DEHP. Los materiales de administración deberán consistir en tubuladura sin DEHP ni PVC, con un filtro adecuado. Para la administración se recomienda un filtro en línea con un tamaño de poro no mayor de 5 micras.
- TORISEL, tras su dilución, contiene polisorbato 80, que se sabe que aumenta la tasa de extracción del DEHP a partir del PVC, lo que deberá considerarse durante la preparación y administración de TORISEL, incluido el periodo durante el cual el producto se conserve en un envase de cloruro de polivinilo tras su reconstitución. Es importante seguir estrechamente las recomendaciones de la sección 4.2.

Eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Wyeth Europa Ltd
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire SL6 0PH
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

ANEXO II

- A. TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Wyeth Lederle S.p.A.
Via Franco Gorgone
Zona Industriale
IT-95030 Catania
Italia

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

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

No procede.

• **OTRAS CONDICIONES**

El Titular de la Autorización de Comercialización debe asegurar que el sistema de Farmacovigilancia, descrito en la versión 1.0 en el Módulo 1.8.1 de la Autorización de Comercialización, está en vigor y funcionando antes y mientras el producto esté en el mercado.

El Titular de la Autorización de Comercialización se compromete a realizar los estudios y actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, como se acordó en la versión 1.7 del Plan de Gestión de Riesgos (RMP) presentado en el módulo 1.8.2 de la Solicitud de Autorización de Comercialización y cualquier actualización subsecuente del RMP acordado por el CHMP.

De acuerdo con la Circular del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgo para medicamentos de uso humano, el RMP actualizado debe presentarse a la vez que el Informe Periódico de Seguridad (PSUR).

Además, se debe presentar un PSUR actualizado:

- Cuando se reciba información nueva que pueda tener impacto sobre la Especificación de Seguridad actual, el Plan de Farmacovigilancia actual o actividades de minimización de riesgos.
- Dentro de los 60 días de que se alcance un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- Bajo petición de la EMEA

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TORISEL 25 mg/ml concentrado y disolvente para solución para perfusión.
Temsirolimus

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 30 mg de temsirolimus.
1 ml de concentrado contiene 25 mg de temsirolimus.
Tras su dilución con el disolvente, la solución contiene 10 mg/ml de temsirolimus.

Comentario de Wyeth: Modificación efectuada a fines de concordancia con el RCP.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Los otros ingredientes del concentrado son: **Etanol anhidro, todo-*rac*- α -tocoferol (E 307), propilenglicol y ácido cítrico anhidro (E 330)**

**El disolvente contiene: polisorbato 80 (E 433), macrogol 400 y etanol anhidro.
Para mayor información consultar el prospecto.**

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado y disolvente para solución para perfusión:

Contenido:

Un vial de 1,2 ml de TORISEL concentrado para solución para perfusión.

Un vial de 1,8 ml de disolvente para TORISEL concentrado para solución para perfusión.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para uso intravenoso tras su dilución.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

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

Contiene etanol..

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

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

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar los viales en su caja de cartón para protegerlos de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Wyeth Europa Ltd
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire SL6 0PH
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/0/00/000/000

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

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

VIAL DE CONCENTRADO

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

TORISEL 25 mg/ml de concentrado.

Temsirolimus.

i.v.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Diluir antes de usar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1,2 ml

6. OTROS

Conservar en nevera.

No congelar.

Mantener el vial en su envase de cartón.

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

VIAL DE DISOLVENTE

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

Disolvente para TORISEL.
i.v.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote.

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1,8 ml.

6. OTROS

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

TORISEL 25 mg/ml concentrado y disolvente para solución para perfusión temsirolimus

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es TORISEL y para qué se utiliza
2. Antes de usar TORISEL
3. Cómo usar TORISEL
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de TORISEL
6. Información adicional

1. QUÉ ES TORISEL Y PARA QUÉ SE UTILIZA

TORISEL se utiliza como tratamiento inicial del cáncer avanzado de riñón.

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

2. ANTES DE USAR TORISEL

No use TORISEL:

- Si es alérgico (hipersensible) a temsirolimus, al polisorbato 80 o a cualquiera de los demás componentes de TORISEL.
- Si es alérgico (hipersensible) a sirolimus (un medicamento que se utiliza para prevenir que el organismo rechace un trasplante de riñón), ya que el temsirolimus libera sirolimus en el organismo.

Tenga especial cuidado con TORISEL:

- si es alérgico (hipersensible) a los antihistamínicos o no puede tomar antihistamínicos por otras razones médicas.
- si tiene el colesterol alto, TORISEL puede elevarle los triglicéridos y/o el colesterol, lo que puede precisar tratamiento con agentes hipolipemiantes (medicamentos que se utilizan para reducir el colesterol en sangre).
- si va a ser sometido a una operación, si ha sido sometido recientemente a una cirugía mayor o presentara todavía una herida que no ha cicatrizado después de la cirugía, deberá decírselo a su médico antes de recibir este medicamento, ya que TORISEL puede aumentar el riesgo de problemas en la cicatrización de las heridas.
- si tiene previsto vacunarse durante el tratamiento con TORISEL, dicha vacuna puede ser menos eficaz. Durante el tratamiento con TORISEL deberá evitarse el uso de ciertas vacunas.
- si tiene antecedentes de insuficiencia renal o problemas renales.

- si tiene antecedentes de problemas hepáticos.
- si eres menor de 18 años,, el médico considerará el posible beneficio frente a los eventuales riesgos.
- si tiene más de 65 años, puede tener más probabilidades de padecer ciertos efectos secundarios, tales como hinchazón de cara y neumonía.
- si presenta tumores en el cerebro o en la médula espinal, o si está tomando medicamentos para reducir o impedir la coagulación de la sangre (como la warfarina), puede tener más probabilidades de sufrir una hemorragia cerebral.

TORISEL puede también:

- aumentar los niveles de glucosa en sangre y agravar la diabetes mellitus, lo que puederesultar en la necesidad de un tratamiento con insulina y/o antidiabéticos orales. Consulte con su médico si tiene mucha sed o un aumento en la frecuencia de orinar.
- debilitar su sistema inmunitario, por lo que puede presentar riesgo de desarrollar una infección durante el tratamiento con TORISEL.
- provocar dificultad para respirar, tos y fiebre. Hable con su médico si presenta estos síntomas.
- aumentar el riesgo de hemorragia cerebral (sangrado en el cerebro).
- producir cataratas si se administra con interferón- α (un medicamento utilizado en el tratamiento de la hepatitis y el cáncer).
- causar reacciones alérgicas graves. Contacte con su médico si presenta dificultad para respirar o hinchazón de la cara.

Uso de TORISEL con otros medicamentos

Algunos medicamentos pueden interferir con la descomposición o el metabolismo de TORISEL. En particular, deberá informar a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes:

- inhibidores de la proteasa, que se utilizan en el tratamiento del VIH
- antibióticos (como la rifampicina) o antifúngicos (como el ketoconazol) para el tratamiento de infecciones
- nefazodona o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, que se utilizan para el tratamiento de la depresión
- medicamentos antiepilépticos, como carbamazepina, fenitoína y fenobarbital
- rifabutina, que se utiliza para el tratamiento de infecciones en personas con VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana)
- plantas medicinales o remedios naturales que contengan hierba de San Juan, Hypericum Perforatum (hipérico), usados para el tratamiento de la depresión leve
- inhibidores de la ECA(enzima convertidora de la angiotensina), utilizados para el tratamiento de la hipertensión arterial, tales como enalapril, ramipril, lisinopril
- medicamentos anfílicos, utilizados en el tratamiento de arritmias cardiacas.

Uso de TORISEL con los alimentos y bebidas

- el zumo de pomelo puede aumentar la concentración de TORISEL en sangre y se debe evitar.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo y lactancia

TORISEL no se ha estudiado en la mujer embarazada y no debe utilizarse durante el embarazo. Antes de recibir tratamiento con TORISEL, es importante que informe a su médico si está embarazada o planea quedarse embarazada.

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

Las mujeres no deben dar el pecho durante el tratamiento con TORISEL, ya que este medicamento puede interferir en el crecimiento y desarrollo del bebé. Pida asesoramiento a su médico antes de dar el pecho a su hijo, ya que se desconoce si TORISEL pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. No obstante, entre los efectos secundarios muy frecuentes se encuentran náuseas y vómitos, por lo que se recomienda que no conduzca inmediatamente después del tratamiento.

Información importante sobre algunos componentes de TORISEL

Este medicamento contiene etanol (alcohol), en cantidad equivalente a 17,6 ml de cerveza o 7,3 ml de vino por dosis. Nocivo para las personas que padezcan alcoholismo. A tener en cuenta en las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, los niños y los grupos de alto riesgo, como los pacientes que presentan enfermedad hepática o epilepsia.

3. CÓMO USAR TORISEL

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

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

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

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

Si usa más TORISEL del que debiera o si olvidó una dosis

Dado que este medicamento es preparado y administrado por un profesional sanitario, no es probable que reciba una dosis demasiado grande. No obstante, si tuviera cualquier duda al respecto o pensara que ha olvidado una dosis, consulte inmediatamente con su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Los efectos adversos graves muy frecuentes, observados en al menos 1 de cada 10 pacientes tratados con TORISEL, son:

- Reducción del número de glóbulos blancos de la sangre, lo que puede aumentar el riesgo de infección.

Los efectos adversos graves frecuentes, observados en al menos 1 de cada 100 pacientes tratados con TORISEL, son:

- Coágulos de sangre en vena.
- Reacciones alérgicas (de hipersensibilidad). Debe contactar inmediatamente con su médico si presenta síntomas de angioedema, como hinchazón de la cara, la lengua o la faringe, y dificultad para respirar.
- Disminución del número de células de la sangre que ayudan a la formación del coágulo.

En los pacientes tratados con TORISEL se han observado los siguientes efectos adversos, con las frecuencias que se señalan:

Los efectos adversos muy frecuentes, producidos en al menos 1 de cada 10 pacientes, son:

Sensación general de debilidad, hinchazón por retención de líquidos, dolor (tal como dolor abdominal, lumbar, de pecho y articulaciones), náuseas y vómitos, diarrea, fiebre, dolor de garganta, llagas e inflamación en boca y/o tracto digestivo, tos, hemorragia nasal, secreción nasal, erupción cutánea, picor, problemas en las uñas, acné, sequedad de piel, falta de apetito, dificultad para respirar, disminución de los niveles de potasio en sangre (lo que puede provocar debilidad muscular), disminución de la cifra de glóbulos rojos, elevación del azúcar en sangre, elevación del colesterol y otras grasas de la sangre, absceso, infecciones, infecciones del tracto urinario, función anormal del riñón (incluido fallo renal) y trastorno del gusto.

Los efectos adversos frecuentes, producidos en al menos 1 de cada 100 pacientes, son:

Enrojecimiento e hinchazón de encías, dolor de boca (incluidas llagas en el interior de la boca), distensión abdominal, elevación de la tensión arterial, enrojecimiento e hinchazón de los tejidos que rodean el ojo, incluido un trastorno de lagrimeo, pérdida del gusto, enrojecimiento e inflamación de los folículos de la piel, reacciones alérgicas (de hipersensibilidad), descamación intensa de la piel y problemas con la cicatrización de la herida después de la cirugía.

Resultados de los análisis de sangre que muestran una alteración en el funcionamiento del hígado, disminución de los niveles de fósforo en sangre, aumento de la coagulación de la sangre (produciendo trastornos como trombosis o embolia pulmonar), infecciones respiratorias superiores, neumonía, enfermedad pulmonar intersticial, disminución del número de glóbulos blancos y disminución del número de linfocitos.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE TORISEL

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

No utilice TORISEL después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en la caja. Los dos primeros números indican el mes, mientras que los cuatro números siguientes indican el año.

Conservar en nevera (2°C-8°C).

No congelar.

Conservar los viales en su caja de cartón para protegerlos de la luz.

Tras la dilución del concentrado con el disolvente, la mezcla puede conservarse durante un máximo de 24 horas por debajo de 25°C y protegida de la luz.

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

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de TORISEL

El principio activo es temsirolimus.

Cada vial contiene 30 mg de temsirolimus.

1 ml de concentrado contiene 25 mg de temsirolimus.

Tras su dilución con el disolvente, la solución contiene 10 mg/ml de temsirolimus.

Los demás componentes de TORISEL son: etanol anhidro, todo-*rac*- α -tocoferol (E 307), propilenglicol y ácido cítrico anhidro (E 330). El disolvente contiene polisorbato 80 (E 433), macrogol 400 y etanol anhidro.

Aspecto del producto y contenido del envase

TORISEL es un concentrado y disolvente para solución para perfusión.

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

Cada envase de TORISEL contiene un vial de 1,2 ml de concentrado y un vial de 1,8 ml de disolvente.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación:

Titular de la autorización de comercialización

Wyeth Europa LTD
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire SL6 0PH
Reino Unido

Responsable de la fabricación

Wyeth Lederle S.p.A.
Via Franco Gorgone
Zona Industriale
95030 Catania, Italia

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

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg
Wyeth Pharmaceuticals
S.A./N.V.
Tél/Tel:+32 10 49 47 11
Fax:+32 10 49 48 70

Magyarország

Wyeth Kft
Tel:+36 1 453 33 30
Fax:+36 1 240 4632

Česká republika

Wyeth Whitehall Czech s.r.o.
Tel:+420 2 67 294 111
Fax:+420 2 67 294 199

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel:+35621 344610
Fax:+35621 341087

Danmark

Wyeth Danmark
Tlf:+45 44 88 88 05
Fax:+45 44 88 88 06

Nederland

Wyeth Pharmaceuticals B.V.
Tel:+31 23 567 2567
Fax:+31 23 567 2599

Deutschland

Wyeth Pharma GmbH
Tel:+49 1802-29 93 84
Fax:+49 251 204 1128

Polska

Wyeth Sp. z o.o.
Tel:+48 22 457 1000
Fax:+48 22 457 1001

España

Wyeth Farma S.A.
Tel:+34 91 334 65 65
Fax:+34 91 663 65 53

Portugal

Wyeth Lederle Portugal (Farma) Lda.
Tel:+351 21 412 82 00
Fax:+351 21 412 01 11

France

Wyeth-Pharmaceuticals France
Tél:+33 1 41 02 70 00
Fax:+33 1 41 02 70 10

Slovenská republika

Wyeth Whitehall Export GmbH,
organizačná zložka
Tel:+42 1 2 654 128 16
Fax:+42 1 2 654 128 17

Ireland

Wyeth Pharmaceuticals
Tel:+353 1 449 3500
Fax:+353 1 679 3773

Suomi/Finland

Wyeth
Puh/Tel:+358 20 7474 870
Fax:+358 20 7474 879

Ísland

Icepharma hf.
Tel:+354 540 8000
Fax:+354 540 8001

Sverige

Wyeth AB
Tel:+46 8 470 3200
Fax:+46 8 730 0666

Italia

Wyeth Lederle S.p.A.
Tel:+39 06 927151
Fax:+39 06 23325555

Norge

Wyeth
Tlf:+47 40 00 23 40
Fax:+47 40 00 23 41

Ελλάδα

Wyeth Hellas A.E.B.E.
Τηλ:+30 2 10 99 81 600
Φαξ:+30 2 10 99 21 994

United Kingdom

Wyeth Pharmaceuticals
Tel:+44 1628 415330
Fax:+44 1628 414802

Κύπρος

Wyeth Hellas (Cyprus Branch) AEBE
Τηλ:+357 22 817690
Φαξ:+357 22 751855

**България/Εesti/Latvija/Lietuva/
Österreich / România/ Slovenija**

Wyeth-Lederle Pharma GmbH
Tel/Tälr:+43 1 89 1140
Φακς/Faks/Fakss/Faksas/Fax:+43 1 89 114600

Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu>.

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

Durante la manipulación y la preparación de las mezclas, TORISEL deberá protegerse de la luz ambiente intensa y de la luz solar.

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

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

Dilución

En la preparación de la solución, deberá llevarse a cabo de forma aséptica el siguiente proceso de dos pasos:

Paso 1:

Deben inyectarse los 1,8 ml del disolvente facilitado en el vial de concentrado y mezclarse bien mediante la inversión del vial. Deberá dejarse el tiempo suficiente para que desaparezcan las burbujas de aire. La solución deberá ser límpida o ligeramente turbida, incolora o amarilla pálida o amarilla, prácticamente libre de partículas visuales.

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

Paso 2:

Se extrae del vial la cantidad requerida de mezcla de concentrado-disolvente del Paso 1 y se inyecta rápidamente en 250 ml de solución inyectable de cloruro sódico con 9 mg/ml (0,9%) para asegurar su mezclado adecuado.

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

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

Administración

- La administración de la solución diluida final deberá completarse antes de transcurridas 6 horas desde el momento de la primera adición de TORISEL a la solución inyectable de cloruro sódico con 9 mg/ml (0,9%).
- TORISEL se infunde a lo largo de un período de 30-60 minutos una vez a la semana. El método preferido de administración es el uso de una bomba de infusión, a fin de asegurar la administración con precisión del producto.
- Los materiales de administración adecuados deberán ser de vidrio, poliolefina o polietileno, a fin de evitar una pérdida excesiva del principio activo y disminuir la tasa de extracción del DEHP. Los materiales de administración deberán consistir en tubuladura sin DEHP ni PVC, con un filtro adecuado. Para la administración se recomienda un filtro en línea con un tamaño de poro no mayor de 5 micras.
- TORISEL, tras su dilución, contiene polisorbato 80, que se sabe que aumenta la tasa de extracción del DEHP a partir del PVC, lo que deberá considerarse durante la preparación y administración de TORISEL, incluido el periodo durante el cual el producto se conserve en un envase de cloruro de polivinilo tras su reconstitución. Es importante seguir estrechamente las recomendaciones de la sección 4.2 del Resumen de las Características del Producto.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con las normativas locales.