

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

TORISEL 30 mg concentrado e solvente para solução para perfusão.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injectáveis de TORISEL concentrado contém:  
30 mg de temsirolimus.

Após a primeira diluição de TORISEL 30 mg concentrado com 1,8 ml do solvente extraído, a concentração de temsirolimus é de 10 mg/ml (ver secção 4.2).

Excipientes:

1 frasco para injectáveis de TORISEL 30 mg concentrado contém 474 mg de etanol anidro.  
1,8 ml do solvente fornecido contém 358 mg de etanol anidro.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

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

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

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

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Carcinoma das células renais

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

#### Linfoma das células do manto

TORISEL está indicado no tratamento de doentes adultos refractários e/ou com recaída do linfoma das células do manto [LCM], (ver secção 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

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

**O frasco para injectáveis de TORISEL concentrado deve ser diluído primeiro com 1,8 ml do solvente extraído do frasco para injectáveis fornecido para obter uma concentração de temsirolimus de 10 mg/ml. Retire a quantidade requerida da mistura de temsirolimus-solvente (10 mg/ml) e, de seguida, injecte-a rapidamente em solução injectável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).**

## Instruções de preparação e para assegurar a obtenção da dose correcta, ver secção 6.6.

### Posologia

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

O tratamento com TORISEL deve ser mantido enquanto se observar benefício clínico para o doente ou até ocorrer toxicidade inaceitável. Não é necessário um ajuste posológico em nenhuma das populações estudadas (género, doentes idosos).

### Carcinoma das células renais

A dose de temsirolímus recomendada para o carcinoma das células renais avançado, administrada por via intravenosa, é de 25 mg em perfusão durante 30 a 60 minutos, uma vez por semana (ver secção 6.6 para instruções de diluição, administração e eliminação).

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

### Linfoma das células do manto

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

A resolução de reacções adversas suspeitas pode requerer interrupção temporária da terapêutica com temsirolímus e/ou redução da dose de acordo com as directrizes apresentadas nas tabelas seguintes. Se uma reacção suspeita não for resolvida com atrasos na administração da dose e/ou optimização da terapêutica médica, então a dose de temsirolímus deve ser reduzida de acordo com a tabela seguinte sobre os níveis de redução das doses.

#### **Níveis de Redução das Doses**

<b>Nível de Redução da Dose</b>	<b>Dose Inicial 175 mg</b>	<b>Dose de Manutenção<sup>a</sup> 75 mg</b>
-1	75 mg	50 mg
-2	50 mg	25 mg

<sup>a</sup> Nos ensaios clínicos no LCM, permitiram-se até dois níveis de redução da dose por doente.

#### **Modificações da Dose de Temsirolímus com Base na CAN e Contagem de Plaquetas, Semanal**

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

---

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

Abreviatura: CAN = contagem absoluta de neutrófilos.

### População pediátrica

Não existe utilização relevante de temsirolimus na população pediátrica no tratamento do carcinoma das células renais e linfoma das células do manto.

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

### População idosa

Não é necessário um ajuste posológico específico.

### Compromisso renal

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

### Compromisso hepático

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

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

### Modo de administração

O TORISEL deve ser administrado por perfusão intravenosa (IV). Para instruções acerca da diluição e preparação do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

## **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade ao temsirolimus, aos seus metabolitos (incluindo sirolimus), ao polissorbato 80, ou a qualquer um dos excipientes de TORISEL.

Não se recomenda a utilização de temsirolimus em doentes com linfoma das células do manto com compromisso hepático moderado ou grave (ver secção 4.4).

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

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

### População Pediátrica

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

### População Idosa

Com base nos resultados de um estudo clínico de fase 3 no carcinoma das células renais, os doentes idosos ( $\geq 65$  anos de idade) têm maior probabilidade de sofrer certas reacções adversas, incluindo edema, diarreia e pneumonia. Com base nos resultados de um estudo clínico de fase 3 no linfoma das células do manto, os doentes idosos ( $\geq 65$  anos de idade) têm maior probabilidade de sofrer certas reacções adversas, incluindo derrame pleural, ansiedade, depressão, insónia, dispneia, leucopenia, linfopenia, mialgia, artralgia, perda do paladar, tonturas, infecção respiratória superior, mucosite e rinite.

### Compromisso renal

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

### Insuficiência renal

Foi observada insuficiência renal (incluindo resultados fatais) em doentes em tratamento com TORISEL no cancro das células renais avançado e/ou com insuficiência renal pré-existente (ver secção 4.8).

### Compromisso hepático

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

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

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

### Hemorragia intracerebral

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

### Trombocitopenia e neutropenia

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

### Infecções

Os doentes podem estar imunossuprimidos e devem ser cuidadosamente observados para a ocorrência de infecções, incluindo infecções oportunistas. Nos doentes a receber 175 mg/semana para tratamento de LCM observaram-se aumentos substanciais das infecções (incluindo infecções dos graus 3 e 4) comparativamente com os doentes que receberam doses mais baixas e comparativamente com a quimioterapia convencional.

### Cataratas

Foram observadas cataratas em alguns doentes tratados com a associação de temsirolímus e interferão- $\alpha$ .

### Hipersensibilidade/Reacções à perfusão

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

Se um doente desenvolver uma reacção de hipersensibilidade durante a perfusão com TORISEL, apesar da pré-medicação, a perfusão deverá ser interrompida e o doente observado durante pelo menos 30 a 60 minutos (dependendo da gravidade da reacção). Fica ao critério do médico retomar o tratamento após a administração de um antagonista do receptor H<sub>1</sub> (difenidramina ou um anti-histamínico similar) e de um antagonista do receptor H<sub>2</sub> (20 mg de famotidina intravenosa ou 50 mg de ranitidina intravenosa) aproximadamente 30 minutos antes de re-iniciar a perfusão com TORISEL. Deverá considerar-se a administração de corticosteróides; contudo, não foi estabelecida a eficácia do tratamento com corticosteróides nesta situação. A perfusão pode então ser retomada a uma velocidade mais lenta (até 60 minutos) e deve completar-se no período de seis horas a partir do momento em que TORISEL é inicialmente adicionado à solução injectável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Uma vez que se recomenda a administração de um anti-histamínico H<sub>1</sub> aos doentes antes de iniciar a perfusão intravenosa com temsirolímus, o temsirolímus deve ser usado com precaução em doentes com hipersensibilidade conhecida a anti-histamínicos ou em doentes que não podem ser medicados com anti-histamínicos por outras razões médicas.

Reacções de hipersensibilidade, incluindo reacções anafiláticas/anafilactóides, angioedema, dermatite exfoliativa e vasculite alérgica foram associadas à administração oral de sirolímus.

### Hiperglicemia/intolerância à glucose/diabetes mellitus

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

### Doença pulmonar intersticial

Registaram-se casos de pneumonite intersticial não-específica, incluindo notificações de casos fatais, que ocorreram em doentes em tratamento semanal com TORISEL intravenoso. Alguns doentes eram assintomáticos ou apresentavam sintomas mínimos, tendo a pneumonite sido detectada por exame de tomografia computadorizada ou radiografia ao tórax. Outros apresentaram sintomas como dispneia, tosse e febre. Em alguns doentes foi necessário interromper o TORISEL ou iniciar tratamento com corticosteróides e/ou antibióticos, enquanto outros doentes continuaram o tratamento sem intervenção adicional. Recomenda-se que os doentes sejam submetidos a uma avaliação radiográfica inicial por tomografia computadorizada pulmonar ou radiografia ao tórax antes do início da terapêutica com TORISEL. Podem ser consideradas avaliações periódicas de seguimento. Recomenda-se que os doentes sejam monitorizados atentamente quanto à ocorrência de sintomas clínicos respiratórios e os doentes devem ser alertados para comunicar de imediato qualquer novo sintoma respiratório ou o seu agravamento. Se se desenvolverem sintomas respiratórios clinicamente significativos deve considerar-se a suspensão da administração de TORISEL até à recuperação dos sintomas e melhoria dos resultados radiográficos relacionados com pneumonite. Pode ser considerado tratamento empírico com corticosteróides e/ou antibióticos.

### Hiperlipidemia

A utilização de TORISEL foi associada a um aumento de triglicéridos e colesterol séricos. No Ensaio Clínico 1 no CCR, a hiperlipidemia foi notificada como acontecimento adverso em 27% dos doentes. No Ensaio Clínico no LCM, a hiperlipidemia foi notificada como acontecimento adverso em 9,3% dos doentes. Pode ser necessário iniciar ou aumentar a dose de medicamentos antilipídémicos. Antes e durante o tratamento com TORISEL devem ser determinados os níveis séricos de colesterol e triglicéridos.

### Complicações na cicatrização de feridas

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

### Utilização concomitante de temsirolimus com sunitinib

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

### Utilização concomitante de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA)

Em alguns doentes que receberam concomitantemente temsirolimus e inibidores da ECA observaram-se reacções tipo edema angioneurótico (incluindo reacções tardias ocorrendo no período de dois meses após o início da terapêutica) (ver secção 4.5).

### Agentes indutores do metabolismo CYP3A

Agentes tais como a carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina e Hiperião (Erva de S. João) são fortes indutores do CYP3A4/5, o que pode diminuir a exposição às partes activas, temsirolimus e seu metabolito, sirolimus. Assim, em doentes com carcinoma das células renais, deve evitar-se a administração contínua para além de 5-7 dias de agentes com o potencial de indução do CYP3A4/5. Em doentes com linfoma das células do manto, recomenda-se evitar a co-administração de indutores do CYP3A4/5 dada a administração de uma dose mais elevada de temsirolimus (ver secção 4.5).

### Agentes inibidores do metabolismo CYP3A

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

### Vacinação

Os imunossuppressores podem afectar a resposta à vacinação. Durante o tratamento com TORISEL, a vacinação pode ser menos efectiva. A utilização de vacinas vivas deve ser evitada durante o tratamento com TORISEL. Exemplos de vacinas vivas são: sarampo, parotidite, rubéola, poliomielite oral, BCG, febre amarela, varicela e vacinas tifoídes TY21a.

### Excipientes

Após a primeira diluição de TORISEL 30 mg concentrado com 1,8 ml do solvente retirado, a mistura concentrado-solvente contém 35% de volume de etanol (álcool); i.e., até 0,693 g por dose de 25 mg de TORISEL, equivalente a 17,6 ml de cerveja ou a 7,3 ml de vinho por dose. Os doentes a quem se administra a dose mais alta de 175 mg de TORISEL para o tratamento inicial do LCM podem receber até 4,85 g de etanol (equivalente a 123 ml de cerveja, 51 ml de vinho por dose).

Prejudicial para doentes que sofram de alcoolismo.

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

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

Os estudos de interacção só foram realizados em adultos.

### Utilização concomitante de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA)

Em alguns doentes que receberam concomitantemente temsirolimus e inibidores da ECA observaram-se reacções tipo edema angioneurótico (incluindo reacções tardias ocorrendo no período de dois meses após o início da terapêutica) (ver secção 4.4).

### Agentes indutores do metabolismo CYP3A

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

### Agentes inibidores do metabolismo CYP3A

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

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

### Interacção com medicamentos metabolizados pelo CYP2D6 ou CYP3A4

Em 23 indivíduos saudáveis, a concentração de desipramina, um substrato do CYP2D6, não foi afectada com a co-administração de 25 mg de temsirolimus. Não são esperados efeitos clinicamente relevantes quando TORISEL é administrado concomitantemente com agentes metabolizados pelo CYP2D6 em doentes com carcinoma das células renais. Nos doentes com linfoma das células do manto, o efeito de doses de 175 ou 75 mg de temsirolimus sobre os substratos do CYP2D6 ou 3A4 não foi estudado. No entanto, com base em estudos *in vitro* em microsomas de fígado humano, as concentrações plasmáticas alcançadas após uma dose de 175 mg de temsirolimus podem possivelmente conduzir à inibição do CYP3A4/5 e CYP2D6 (ver secção 5.2). Desta forma, recomenda-se precaução durante a administração concomitante de temsirolimus numa dose de 175 mg com fármacos que sejam metabolizados via CYP3A4/5 ou CYP2D6 e que apresentem uma janela terapêutica estreita.

### Interacções com fármacos que são substratos da glicoproteína-P

Num estudo *in vitro*, o temsirolimus inibiu o transporte dos substratos da glicoproteína-P (gp-P) com um valor de  $IC_{50}$  de 2  $\mu\text{M}$ . O efeito da inibição da gp-P não foi investigada *in vivo*, no entanto, as concentrações  $C_{\text{máx}}$  médias do temsirolimus são de 2,6  $\mu\text{M}$  em doentes LCM que recebam uma dose IV de 175 mg de temsirolimus. Desta forma, quando o temsirolimus é co-administrado com fármacos que sejam substratos da gp-P (ex.: digoxina, vincristina, colchicina e paclitaxel) deve ser efectuada uma monitorização rigorosa dos acontecimentos adversos relacionados com a co-administração destes fármacos.

### Agentes anfílicos

O temsirolimus tem sido associado a fosfolipidose nos ratos. A fosfolipidose não tem sido observada nos ratinhos e macacos tratados com temsirolimus, nem foi documentada nos doentes tratados com esta substância. Embora a fosfolipidose não se tenha revelado um risco para os doentes tratados com

temsirólímus, é possível que a administração concomitante do temsirólímus com outros agentes anfílicos, como a amiodarona ou estatinas, possa resultar num aumento do risco de toxicidade pulmonar anfílica.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Mulheres com potencial para engravidar/ Contraceção masculina e feminina

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

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

##### Gravidez

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

Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. O TORISEL não pode ser utilizado durante a gravidez, a não ser que o risco para o embrião seja justificado pelo benefício esperado para a mãe.

##### Amamentação

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

##### Fertilidade

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

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

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

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Uma vez que estão aprovadas diferentes posologias para tratamento do CCR e LCM e existe uma dependência da dose na frequência e gravidade dos efeitos indesejáveis, as reacções adversas medicamentosas são enumeradas separadamente.

## Carcinoma das células renais

Um total de 626 doentes foram distribuídos aleatoriamente num ensaio aberto, aleatorizado, de fase 3, de três braços, Interferão- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) agente único, TORISEL agente único e com TORISEL e IFN- $\alpha$ . Receberam tratamento um total de 616 doentes: 200 doentes foram tratados semanalmente com IFN- $\alpha$ ; 208 foram tratados semanalmente com TORISEL 25 mg; e 208 doentes foram tratados semanalmente com a associação IFN- $\alpha$  e TORISEL. Baseado nos resultados do ensaio de fase 3, os doentes idosos podem ser mais susceptíveis a determinadas reacções adversas incluindo edema da face e pneumonia.

As reacções mais graves observadas com TORISEL são reacções de hipersensibilidade/reacções à perfusão (incluindo algumas com risco de vida e reacções fatais raras), hiperglicemia/intolerância à glucose, infecções, doença pulmonar intersticial (pneumonite), hiperlipidemia, hemorragia intracerebral, insuficiência renal, perfuração intestinal e complicações da cicatrização de feridas.

As reacções adversas (todos os graus) mais frequentes ( $\geq 30\%$ ) observadas com TORISEL incluem anemia, náuseas, erupção cutânea (incluindo erupção cutânea, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea pustular) anorexia, edema (incluindo edema facial e edema periférico) e astenia.

Foram observadas cataratas em alguns doentes tratados com a associação de temsirolímus e interferão- $\alpha$ .

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

A tabela seguinte contém as reacções adversas observadas durante o Ensaio Clínico 1 no CCR. Foram apenas enumerados os acontecimentos para os quais há uma suspeição razoável de uma relação causal com o tratamento intravenoso com TORISEL.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

As reacções adversas são enumeradas de acordo com as seguintes categorias:

Muito frequentes:  $\geq 1/10$

Frequentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

Pouco frequentes:  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$

<b>Reacções adversas no Ensaio Clínico 1 na RCC</b>				
<b>Classes de Sistemas de Órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reacções Adversas</b>	<b>Todos os Graus n (%)</b>	<b>Grau 3 &amp; 4 n (%)</b>
<b>Infecções e infestações</b>	Muito frequentes	Infecções bacterianas e virais (incluindo infecção, celulite, herpes zoster, herpes simplex, bronquite, sinusite, abscesso)*	42 (20)	6 (3)
	Muito frequentes	Infecção do tracto urinário (incluindo disúria, hematuria, cistite, alteração da frequência urinária, infecção do tracto urinário)*	31 (15)	4 (2)
	Muito frequentes	Faringite	25 (12)	0 (0)
	Muito frequentes	Rinite	20 (10)	0 (0)
	Frequentes	Pneumonia	17 (8)	5 (2)
	Frequentes	Infecção do tracto respiratório superior	14 (7)	0 (0)
	Frequentes	Foliculite	4 (2)	0 (0)
<b>Doenças do sangue e sistema linfático</b>	Muito frequentes	Trombocitopenia	28 (14)	3 (1)
	Muito frequentes	Anemia	94 (45)	41 (20)
	Frequentes	Neutropenia	15 (7)	6 (3)
	Frequentes	Leucopenia	13 (6)	1 (1)
	Frequentes	Linfopenia	11 (5)	9 (4)
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	Frequentes	Reacções alérgicas/hipersensibilidade	18 (9)	0 (0)
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	Muito frequentes	Hipocaliemia	20 (10)	7 (3)
	Muito frequentes	Anorexia	66 (32)	6 (3)
	Muito frequentes	Hiperglicemia/diabetes mellitus**	53 (26)	22 (11)
	Muito frequentes	Hipercolesterolemia	51 (24)	1 (1)
	Muito frequentes	Hiperlipidemia	57 (27)	8 (4)
	Frequentes	Hipofosfatemia	17 (8)	11 (5)
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	Muito frequentes	Insónia	24 (12)	1 (1)
	Frequentes	Ansiedade	16 (8)	0 (0)
	Frequentes	Depressão	9 (4)	0 (0)
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Muito frequentes	Disgeusia	31 (15)	0 (0)
	Frequentes	Sonolência	14 (7)	3 (1)
	Frequentes	Parestesias	13 (6)	1 (1)
	Frequentes	Tonturas	19 (9)	1 (1)
	Frequentes	Ageusia	11 (5)	0 (0)
	Pouco frequentes	Hemorragia intracerebral	1 (0,5)	1 (0,5)
<b>Afecções Oculares</b>	Frequentes	Conjuntivite (incluindo conjuntivite, alterações lacrimais)*	15 (7)	1 (1)

<b>Reações adversas no Ensaio Clínico 1 na RCC</b>				
<b>Classes de Sistemas de Órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações Adversas</b>	<b>Todos os Graus n (%)</b>	<b>Grau 3 &amp; 4 n (%)</b>
<b>Cardiopatias</b>	Pouco frequentes	Derrame pericárdico (incluindo derrames pericárdicos hemodinamicamente significativos requerendo intervenção)	2 (1)	1 (1)
<b>Vasculopatias</b>	Frequentes	Tromboembolismo venoso (incluindo trombose venosa profunda, embolia pulmonar [incluindo resultados fatais], trombose)*	6 (3)	3 (1)
	Frequentes	Hipertensão	14 (7)	3 (1)
	Frequentes	Tromboflebite	2 (1)	0 (0)
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	Muito frequentes	Dispneia	58 (28)	18 (9)
	Muito frequentes	Epistaxis	25 (12)	0 (0)
	Muito frequentes	Tosse	54 (26)	2 (1)
	Frequentes	Pneumonite [incluindo pneumonite fatal] (ver secção 4.4)	4 (2)	1 (1)
	Frequentes	Derrame pleural	8 (4)	5 (2)
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Muito frequentes	Dor abdominal	44 (21)	9 (4)
	Muito frequentes	Vómitos	40 (19)	4 (2)
	Muito frequentes	Estomatite*	42 (20)	3 (1)
	Muito frequentes	Diarreia	57 (27)	3 (1)
	Muito frequentes	Náuseas	77 (37)	5 (2)
	Frequentes	Distensão abdominal	9 (4)	1 (1)
	Frequentes	Dor oral	5 (2)	0 (0)
	Frequentes	Gengivite	5 (2)	0 (0)
	Frequentes	Estomatite aftosa	8 (4)	1 (0)
	Pouco frequentes	Perfuração intestinal	1 (0,5)	1 (0,5)
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Muito frequentes	Erupção cutânea (incluindo erupção cutânea, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea pustular)*	88 (42)	10 (5)
	Muito frequentes	Prurido	40 (19)	1 (1)
	Muito frequentes	Acne	21 (10)	0 (0)
	Muito frequentes	Alterações das unhas	28 (14)	0 (0)
	Muito frequentes	Pele seca	22 (11)	1 (1)
	Frequentes	Dermatite exfoliativa	16 (8)	0 (0)

<b>Reacções adversas no Ensaio Clínico 1 na RCC</b>				
<b>Classes de Sistemas de Órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reacções Adversas</b>	<b>Todos os Graus n (%)</b>	<b>Grau 3 &amp; 4 n (%)</b>
<b>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	Muito frequentes	Dor nas costas	41 (20)	6 (3)
	Muito frequentes	Artralgias	37 (18)	2 (1)
	Frequentes	Mialgia (incluindo mialgia, câibras nos membros inferiores)*	17 (8)	1 (1)
<b>Doenças renais e urinárias</b>	Frequentes	Insuficiência renal [incluindo resultados fatais] (ver secção 4.4)	4 (2)	2 (1)
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Muito frequentes	Edema (incluindo edema, edema facial, edema periférico)*	72 (35)	7 (3)
	Muito frequentes	Asténia	106 (51)	23 (11)
	Muito frequentes	Dor	59 (28)	11 (5)
	Muito frequentes	Pirexia	51 (24)	1 (1)
	Muito frequentes	Mucosite	39 (19)	2 (1)
	Muito frequentes	Dor no peito	34 (16)	2 (1)
	Frequentes	Arrepios	17 (8)	1 (1)
	Frequentes	Cicatrização de feridas diminuída	3 (1)	0 (0)
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	Muito frequentes	Aumento da creatinina no sangue	30 (14)	6 (3)
	Frequentes	Aspartato aminotransferase aumentada	17 (8)	3 (1)
	Frequentes	Alanina aminotransferase aumentada	12 (6)	1 (1)

\* Os totais das classes de sistemas de órgãos não são necessariamente a soma do número de acontecimentos adversos individuais, uma vez que cada indivíduo poderá notificar dois ou mais acontecimentos adversos diferentes no mesmo sistema de órgãos.

\*\* Os doentes devem ser avisados de que o tratamento com TORISEL pode estar associado com o aumento dos níveis de glicose sanguínea em doentes diabéticos e não diabéticos.

### Linfoma das células do manto

Um total de 54 doentes foram tratados com 175/75 mg de TORISEL num ensaio aberto de TORISEL, de fase 3, de três braços, aleatorizado que comparou 2 regimes posológicos diferentes de temsirolimus com uma escolha terapêutica do investigador em doentes refractários e/ou com recaída do linfoma das células do manto. Com base nos resultados do ensaio de fase 3, os doentes idosos ( $\geq 65$  anos) podem ser mais susceptíveis a determinadas reacções adversas incluindo derrame pleural, ansiedade, depressão, insónia, dispnéia, leucopenia, linfopenia, mialgia, artralgia, perda do paladar, tonturas, infecção respiratória superior, mucosite e rinite.

As reacções adversas mais graves observadas com TORISEL são trombocitopenia, neutropenia, infecções, doença pulmonar intersticial (pneumonite), perfuração do intestino, reacções de hipersensibilidade e hiperglicemia/intolerância à glucose.

As reacções adversas (todos os graus) mais frequentes ( $\geq 30\%$ ) observadas com TORISEL incluem trombocitopenia, asténia, anemia, diarreia, infecções bacterianas e virais\*, erupção cutânea\*, pirexia, anorexia, epistaxe, mucosite, edema\*, e estomatite\*.

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

\* Ver tabela abaixo relativamente aos termos adicionais incluídos com estas reacções adversas.

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

A tabela seguinte contém as reacções adversas observadas durante o ensaio clínico no LCM. Foram apenas enumerados os acontecimentos para os quais há uma suspeição razoável de uma relação causal com o tratamento intravenoso com TORISEL.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

As reacções adversas são enumeradas de acordo com as seguintes categorias:

Muito frequentes:  $\geq 1/10$

Frequentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

<b>Reacções Adversas no Ensaio Clínico no LCM</b>				
<b>Classes de Sistemas de Órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reacções Adversas</b>	<b>Todos os Graus n (%)</b>	<b>Grau 3 &amp; 4 n (%)</b>
<b>Infecções e infestações</b>	Muito frequentes	Infecções bacterianas e virais (incluindo infecção, celulite, bronquite, sinusite, herpes zoster, herpes simplex)*	23 (43)	8 (15)
	Muito frequentes	Pneumonia (incluindo pneumonia intersticial)**	8 (15)	6 (11)
	Muito frequentes	Infecção do tracto urinário (incluindo disúria, alteração da frequência urinária, infecção do tracto urinário, urgência urinária)*	8 (15)	0 (0)
	Muito frequentes	Faringite	4 (7)	0 (0)
	Muito frequentes	Infecção do tracto respiratório superior	8 (15)	0 (0)
	Frequentes	Sepsis (incluindo sepsis, choque séptico)*	3 (6)	3 (6)
	Frequentes	Rinite	5 (9)	0 (0)
	Frequentes	Foliculite	1 (2)	0 (0)
<b>Doenças do sangue e sistema linfático</b>	Muito frequentes	Trombocitopenia**	39 (72)	32 (59)
	Muito frequentes	Anemia	28 (52)	11 (20)
	Muito frequentes	Neutropenia**	13 (24)	8 (15)
	Muito frequentes	Leucopenia	8 (15)	4 (7)
	Muito frequentes	Linfopenia	6 (11)	4 (7)
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	Frequentes	Reacções alérgicas/hipersensibilidade	1 (2)	0 (0)

<b>Reacções Adversas no Ensaio Clínico no LCM</b>				
<b>Classes de Sistemas de Órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reacções Adversas</b>	<b>Todos os Graus n (%)</b>	<b>Grau 3 &amp; 4 n (%)</b>
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	Muito frequentes	Hipocaliemia	10 (19)	4 (7)
	Muito frequentes	Anorexia	20 (37)	1 (2)
	Muito frequentes	Hiperglicemia***	6 (11)	6 (11)
	Muito frequentes	Hipercolesterolemia	7 (13)	0 (0)
	Frequentes	Desidratação	3 (6)	2 (4)
	Frequentes	Hipofosfatemia	3 (6)	0 (0)
	Frequentes	Hiperlipidemia	5 (9)	1 (2)
	Frequentes	Hipocalcemia	5 (9)	1 (2)
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	Muito frequentes	Insónia	11 (20)	0 (0)
	Muito frequentes	Ansiedade	8 (15)	0 (0)
	Frequentes	Depressão	5 (9)	0 (0)
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Muito frequentes	Disgeusia	8 (15)	0 (0)
	Frequentes	Parestesias	4 (7)	0 (0)
	Frequentes	Tonturas	3 (6)	0 (0)
	Frequentes	Ageusia	5 (9)	0 (0)
<b>Afecções Oculares</b>	Frequentes	Conjuntivite	4 (7)	0 (0)
	Frequentes	Hemorragia ocular	2 (4)	0 (0)
<b>Vasculopatias</b>	Frequentes	Trombose (incluindo trombose venosa profunda, trombose)*	3 (6)	1 (2)
	Frequentes	Hipertensão	2 (4)	0 (0)
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	Muito frequentes	Dispneia	10 (19)	4 (7)
	Muito frequentes	Epistaxis	19 (35)	0 (0)
	Muito frequentes	Tosse	14 (26)	0 (0)
	Frequentes	Pneumonite****	2 (4)	0 (0)
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Muito frequentes	Dor abdominal	11 (20)	1 (2)
	Muito frequentes	Vómitos	9 (17)	0 (0)
	Muito frequentes	Estomatite (incluindo estomatite aftosa, úlcera da boca, estomatite, glossite, dor oral)*	16 (30)	1 (2)
	Muito frequentes	Diarreia	24 (44)	4 (7)
	Muito frequentes	Náuseas	14 (26)	0 (0)
	Frequentes	Perfuração intestinal	1 (2)	1 (2)
	Frequentes	Hemorragia gastrointestinal (incluindo hemorragia gastrointestinal, hemorragia rectal)*	6 (11)	2 (4)
	Frequentes	Gengivite	2 (4)	0 (0)
	Frequentes	Gastrite	3 (6)	1 (2)
	Frequentes	Disfagia	4 (7)	0 (0)

<b>Reacções Adversas no Ensaio Clínico no LCM</b>				
<b>Classes de Sistemas de Órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reacções Adversas</b>	<b>Todos os Graus n (%)</b>	<b>Grau 3 &amp; 4 n (%)</b>
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Muito frequentes	Erupção cutânea (incluindo erupção cutânea, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea pustular, eczema)*	22 (41)	4 (7)
	Muito frequentes	Prurido	14 (26)	2 (4)
	Muito frequentes	Alterações das unhas	8 (15)	0 (0)
	Muito frequentes	Pele Seca	7 (13)	0 (0)
	Frequentes	Acne	4 (7)	0 (0)
	Frequentes	Monilíase (incluindo monilíase, monilíase oral)*	2 (4)	0 (0)
	Frequentes	Dermatite fúngica	1 (2)	0 (0)
<b>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	Muito frequentes	Dor nas costas	7 (13)	0 (0)
	Muito frequentes	Artralgia	11 (20)	1 (2)
	Muito frequentes	Mialgia (incluindo câibras musculares, câibras nos membros inferiores, mialgia)*	9 (17)	0 (0)
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Muito frequentes	Edema (incluindo edema, edema facial, edema periférico, edema do escroto, edema genital, edema generalizado)*	19 (35)	1 (2)
	Muito frequentes	Astenia	34 (63)	7 (13)
	Muito frequentes	Dor	15 (28)	1 (2)
	Muito frequentes	Pirexia	21 (39)	3 (6)
	Muito frequentes	Mucosite	19 (35)	3 (6)
	Muito frequentes	Arrepios	14 (26)	1 (2)
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	Frequentes	Dor no peito	4 (7)	0 (0)
	Frequentes	Creatinemia aumentada	4 (7)	0 (0)
	Frequentes	Aspartato aminotransferase aumentada	2 (4)	1 (2)
	Frequentes	Alanina aminotransferase aumentada	1 (2)	1 (2)

\* Os totais das classes de sistemas de órgãos não são necessariamente a soma do número de acontecimentos adversos individuais, uma vez que cada indivíduo poderá notificar dois ou mais acontecimentos adversos diferentes no mesmo sistema de órgãos.

\*\* Os graus 3 e 4 (trombocitopenia) são definidos, respectivamente, como 50000-25000 plaquetas/mm<sup>3</sup> e < 25000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. Os graus 3 e 4 (neutropenia) são definidos, respectivamente, como 1000-500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> e < 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup>.

\*\*\* Os doentes devem ser avisados de que o tratamento com TORISEL pode estar associado com o aumento dos níveis de glicose sanguínea em doentes diabéticos e não diabéticos.

\*\*\*\* Foi notificado um caso de pneumonite fatal num doente com linfoma das células do manto a receber 175/25 mg/semana, o qual não foi incluído na tabela.

As reacções adversas graves observadas nos ensaios clínicos com temsirolimus no carcinoma das células renais, mas não nos ensaios clínicos com temsirolimus no linfoma das células do manto incluem: anafilaxia, cicatrização das feridas diminuída, insuficiência renal com resultado fatal e embolia pulmonar.

## Reacções adversas com frequência desconhecida

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

## Experiência Pós-Comercialização

Foram notificados casos de síndrome de Stevens-Johnson em doentes que receberam TORISEL.

Foram notificados casos de rabdomiólise em doentes que receberam TORISEL.

## População pediátrica

Num estudo de fase 1/2, adminstrou-se temsirolimus a 71 doentes (59 doentes com idades entre 1 e 17 anos, e 12 doentes com idades entre 18 e 21 anos), em doses de 10 mg/m<sup>2</sup> a 150 mg/m<sup>2</sup> (ver secção 5.1).

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

## **4.9 Sobredosagem**

Não existe tratamento específico para sobredosagem com TORISEL intravenoso. Enquanto que TORISEL tem sido administrado de modo seguro a doentes com cancro renal, em doses intravenosas repetidas de temsirolimus até 220 mg/m<sup>2</sup>, no LCM, um doente que recebeu duas administrações de 330 mg de TORISEL/semana teve hemorragia rectal de grau 3 e diarreia de grau 2.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Inibidores da Proteína Quinase, código ATC: L01X E09

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

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

## Eficácia clínica

### Carcinoma das células renais

A segurança e a eficácia do TORISEL no tratamento do carcinoma das células renais avançado (CCR) foram avaliadas nos 2 estudos clínicos, aleatorizados, seguintes:

#### CCR Ensaio Clínico 1

O Ensaio Clínico 1 no CCR foi um estudo aberto de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, com 3 braços, em doentes com carcinoma de células renais avançado não tratados previamente e com 3 ou mais de 6 factores de prognóstico de risco pré-seleccionados (menos de um ano entre a data inicial de diagnóstico de carcinoma das células renais e a aleatorização, grau de actividade de Karnofsky de 60 ou 70, hemoglobina menor que o limite inferior normal, cálcio corrigido superior a 10 mg/dl, lactato desidrogenase 1,5 vezes acima do limite superior normal, mais de um órgão metastizado). O estudo teve como objectivo primário a sobrevida global (OS). Os objectivos secundários incluíram a sobrevida livre de progressão (PFS), a taxa de resposta objectiva (ORR), taxa de benefício clínico, o tempo até falência do tratamento (TTF), e parâmetros da sobrevida ajustada pela qualidade. Os doentes foram estratificados de acordo com o seu estado prévio à nefrectomia dentro de três regiões geográficas e distribuídos aleatoriamente (1:1:1) para serem tratados com IFN- $\alpha$  em monoterapia (n = 207), ou com TORISEL em monoterapia (25 mg, semanalmente; n = 209), ou com a associação de IFN- $\alpha$  e TORISEL (n = 210).

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

A associação de 15 mg de TORISEL e IFN- $\alpha$  não resultou num aumento significativo da sobrevida global quando comparada com o IFN- $\alpha$  em monoterapia quer na análise intermédia (mediana 8,4 vs. 7,3 meses, taxa de risco = 0,96, p = 0,6965), quer na análise final (mediana 8,4 vs. 7,3 meses, taxa de risco = 0,93, p = 0,4902). O tratamento com a associação TORISEL e IFN- $\alpha$  resultou num aumento estatisticamente significativo da incidência de determinados acontecimentos adversos de grau 3-4 (perda de peso, anemia, neutropenia, trombocitopenia e inflamação das mucosas) quando comparado com os acontecimentos adversos observados nos braços do estudo relativos a IFN- $\alpha$  ou TORISEL em monoterapia.

### Resumo dos resultados de eficácia de TORISEL no Ensaio Clínico 1 no CCR

Parâmetro	TORISEL n = 209	IFN- $\alpha$ n = 207	Valor de P <sup>a</sup>	Taxa de Risco (IC 95%) <sup>b</sup>
<b>Análise intermédia pré-especificada</b>				
<b>Mediana da Sobrevida Global</b> Meses (IC 95%)	10,9 (8,6 - 12,7)	7,3 (6,1 - 8,8)	0,0078	0,73 (0,58 - 0,92)
<b>Análise final</b>				
<b>Mediana da sobrevida global</b> Meses (IC 95%)	10,9 (8,6 - 12,7)	7,3 (6,1 - 8,8)	0,0252	0,78 (0,63 - 0,97)
<b>Mediana da Avaliação Independente da Sobrevida Livre de Progressão</b> Meses (IC 95%)	5,6 (3,9 - 7,2)	3,2 (2,2 - 4,0)	0,0042	0,74 (0,60 - 0,91)
<b>Mediana da Avaliação pelo Investigador da Sobrevida Livre de Progressão</b> Meses (IC 95%)	3,8 (3,6 - 5,2)	1,9 (1,9 - 2,2)	0,0028	0,74 (0,60 - 0,90)
<b>Avaliação independente da taxa de Resposta Global</b> % (IC 95%)	9,1 (5,2 - 13,0)	5,3 (2,3 - 8,4)	0,1361 <sup>c</sup>	NA

IC = intervalo confiança; NA = não aplicável.

a. Baseado no teste log-rank estratificado por nefrectomia prévia e região

b. Baseado no Modelo de Risco Proporcional de Cox estratificado por nefrectomia prévia e região.

c. Baseado no Teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por nefrectomia prévia e região.

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

#### CCR Ensaio Clínico 2

O Ensaio Clínico 2 no CCR foi um estudo multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, em doentes em ambulatório para avaliar a eficácia, segurança e farmacocinética de três níveis de dose de TORISEL, quando administradas a doentes com carcinoma das células renais avançado, previamente tratados. O objectivo de eficácia primário foi a ORR, e a OS também foi avaliada. Cento e onze doentes (111) foram distribuídos aleatoriamente numa proporção de 1:1:1 para serem tratados com 25 mg, 75 mg, ou 250 mg de temsirolimus intravenoso semanalmente. No braço dos 25 mg (n = 36), todos os doentes tinham doença metastática; 4 (11%) não tinham sido sujeitos previamente a quimio- ou imunoterapia; 17 (47%) tinham um tratamento anterior e 15 (42%) tinham 2 ou mais tratamentos anteriores para carcinoma das células renais. Vinte e sete (27, 75%) tinham sido submetidos a uma nefrectomia. Vinte e quatro (24, 67%) tinham um grau de actividade (PS) do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) = 1 e 12 (33%) um PS ECOG = 0.

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

### Linfoma das células do manto

A segurança e a eficácia de temsirolimus intravenoso (IV) no tratamento de doentes refractários e/ou com recaída do linfoma das células do manto foram estudadas nos estudos clínicos de fase 3 seguintes:

#### Ensaio Clínico no LCM

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

Os resultados do ensaio clínico no LCM estão resumidos na tabela seguinte. O temsirolimus 175/75 (temsirolimus, 175 mg por semana, durante 3 semanas seguido por 75 mg semanalmente) teve como resultado uma melhoria na PFS, comparativamente com a terapêutica escolhida pelo investigador, em doentes refractários e/ou com recaída do linfoma das células do manto, que foi estatisticamente significativa (taxa de risco = 0,44; valor P = 0,0009). A mediana da PFS do grupo tratado com temsirolimus 175/75 (4,8 meses) teve um prolongamento de 2,9 meses comparativamente com o grupo tratado com a terapêutica escolhida pelo investigador (1,9 meses). A sobrevida global foi semelhante.

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

## Resumo dos resultados de eficácia de TORISEL no Ensaio Clínico no LCM

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

<sup>a</sup> Comparativamente com a ESCOLHA do INV. com base no modelo do risco proporcional de Cox.

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

<sup>c</sup> Comparativamente com a ESCOLHA do INV com base no teste de log-rank.

<sup>d</sup> Comparativamente apenas com a ESCOLHA do INV com base no teste exacto de Fisher.

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

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

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

### População pediátrica

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

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

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

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

### Distribuição

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

### Metabolismo

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

### Eliminação

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

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

O temsirolimus e sirolimus demonstraram ser substratos da glicoproteína-P (gp-P) *in vitro*. Não foram investigados os possíveis efeitos da inibição da gp-P na depuração do temsirolimus e sirolimus *in vivo*.

### *Inibição das isoformas CYP*

Nos estudos *in vitro* em microsomas de fígado humano, o temsirolimus inibiu a actividade catalítica dos CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C9 e CYP2C8 com valores  $K_i$  de 3,1, 1,5, 14 e 27  $\mu$ M, respectivamente. Os valores  $IC_{50}$  para a inibição do CYP2B6 e CYP2E1 pelo temsirolimus foram de 48 e 100  $\mu$ M, respectivamente. Com base numa concentração  $C_{max}$  média de 2,6  $\mu$ M de temsirolimus no sangue total de doentes LCM a receberem a dose de 175 mg verifica-se um potencial para interacções com fármacos administrados concomitantemente que sejam substratos do CYP3A4/5 e CYP2D6 em doentes tratados com a dose de 175 mg de temsirolimus (ver secção 4.5). No entanto, é pouco provável que as concentrações de temsirolimus no sangue total após administração IV de

temsirolimus inibam a depuração metabólica dos fármacos concomitantes que sejam substratos do CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 e CYP2E1.

### Populações Especiais

#### Compromisso hepático

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

O temsirolimus é depurado predominantemente pelo fígado.

A farmacocinética do temsirolimus e sirolimus foi investigada num estudo aberto, de escalada de dose, em 110 participantes com malignidades avançadas e função hepática normal ou comprometida. Em 7 doentes com compromisso hepático grave (ODWG, grupo D) e que receberam uma dose de 10 mg de temsirolimus, a AUC média do temsirolimus foi de ~1,7 vezes superior comparativamente a 7 doentes com compromisso hepático ligeiro (ODWG, grupo B). Em doentes com compromisso hepático grave, recomenda-se uma redução da dose de temsirolimus para 10 mg de modo a obterem-se níveis de temsirolimus em adição a sirolimus no sangue ( $AUC_{total}$  média de aproximadamente 6510 ng•h/ml, n=7) que se aproximem aos obtidos após uma dose de 25 mg ( $AUC_{total}$  média de aproximadamente 6580 ng•h/ml; n=6) em doentes com função renal normal (ver secções 4.2 e 4.4). A  $AUC_{total}$  de temsirolimus e sirolimus no dia 8, em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, a receber 25 mg de temsirolimus, foi semelhante à observada em doentes sem compromisso hepático a receber 75 mg ( $AUC_{total}$  média ligeira: aproximadamente 9770 ng•h/ml, n=13; moderada: aproximadamente 12380 ng•h/ml, n=6; normal: aproximadamente 10580 ng•h/ml, n=4).

#### Género, peso, raça, idade

A farmacocinética do temsirolimus e sirolimus não é afectada de modo significativo pelo género ou peso corporal. Não se verificou nenhuma diferença relevante na exposição quando se compararam os dados da população caucasiana com os da população asiática ou negra.

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

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

#### População pediátrica

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

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

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

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

Respostas inflamatórias gerais, indicadas pelo aumento de fibrinogénio e neutrófilos, e/ou alterações das proteínas plasmáticas, foram observadas em ratinhos, ratos e macacos, embora nalguns casos,

estas alterações clínicas da patologia sejam atribuídas à inflamação intestinal ou da pele, tal como referido acima. Para alguns animais, não houve observações clínicas específicas ou alterações histológicas que sugiram inflamação.

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

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

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

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

#### Concentrado:

Etanol anidro  
DL-Alfa-Tocoferol (E 307)  
Propilenoglicol  
Ácido cítrico anidro (E 330)

#### Solvente:

Polissorbato 80 (E-433)  
Macrogol 400  
Etanol anidro

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, excepto os mencionados no secção 6.6.

TORISEL 30 mg concentrado não pode ser adicionado directamente a soluções aquosas para perfusão. A adição directa de TORISEL 30 mg concentrado a soluções aquosas resultará na precipitação do medicamento.

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

TORISEL, quando diluído, contém polissorbato 80, o qual aumenta a taxa de extracção do di-(2-etilhexil)ftalato (DEHP) do cloreto de polivinilo (PVC). Esta incompatibilidade tem de ser tida

em consideração durante a preparação e administração de TORISEL. É importante seguir cuidadosamente as recomendações das secções 4.2 e 6.6.

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

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

Após a primeira diluição de TORISEL 30 mg concentrado com 1,8 ml do solvente extraído: 24 horas quando conservado a temperatura inferior a 25°C e protegido da luz.

Após diluição posterior da mistura concentrado-solvente com solução para injectáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%): 6 horas quando conservado a temperatura inferior a 25°C e protegido da luz.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C-8°C).

Não congelar.

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

Condições de conservação do medicamento diluído, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

#### TORISEL 30 mg concentrado:

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

#### Solvente:

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

Apresentação: 1 frasco para injectáveis de 1,2 ml de concentrado e 1 frasco para injectáveis de 2,2 ml de solvente.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

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

TORISEL, quando diluído, contém polissorbato 80, o qual aumenta a taxa de extracção do di-(2-etilhexil)ftalato (DEHP) do cloreto de polivinilo (PVC).

Assim, os sacos e os dispositivos médicos com PVC não podem ser utilizados para a preparação, armazenamento e administração de TORISEL soluções para perfusão.

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

## Diluição

### **TORISEL 30 mg concentrado tem de ser diluído com o solvente fornecido antes da administração na solução de cloreto de sódio para perfusão.**

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

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

#### PASSO 1: DILUIÇÃO DE TORISEL 30 mg CONCENTRADO COM O SOLVENTE FORNECIDO

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

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

#### PASSO 2: ADMINISTRAÇÃO DA MISTURA CONCENTRADO-SOLVENTE NA SOLUÇÃO DE CLORETO DE SÓDIO PARA PERFUSÃO

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

Misturar por inversão do saco ou frasco, evitando agitar excessivamente para não causar espuma. A solução resultante deve ser inspeccionada visualmente para detectar eventuais partículas ou descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente o permitam. A mistura de TORISEL em solução para injectáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) deve ser protegida da luz interior excessiva e da luz solar.

## Administração

- A administração da solução final diluída deve ser completada nas 6 horas a partir do momento em que o TORISEL foi primeiramente adicionado à solução para injectáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).
- TORISEL é administrado por perfusão durante um período de 30 a 60 minutos, uma vez por semana. A utilização de uma bomba de perfusão é o método de perfusão preferencial, para garantir a administração correcta do medicamento.
- O material de administração apropriado tem de ser composto de vidro, poliolefina ou polietileno, para evitar a perda excessiva de medicamento e diminuir a taxa de extracção do DEHP. O material de administração tem de ser composto de tubos sem DEHP e sem PVC e com filtro apropriado. É

recomendado, na administração, um filtro em linha de polietersulfona com poro de tamanho não superior a 5 micra para evitar a possibilidade de injectar partículas maiores do que 5 micra. Se o dispositivo de administração disponível não possuir um filtro em linha incorporado, deverá adicionar-se um filtro no final do dispositivo (i.e. um filtro final) antes da mistura chegar à veia do doente. Podem usar-se diferentes tipos de filtro final variando os tamanhos de poro de 0,2 micra até 5 micra. Não se recomenda a utilização simultânea de filtro final e de filtro em linha.

- TORISEL, quando diluído, contém polissorbato 80, o qual aumenta a taxa de extracção do DEHP do PVC. Tal deve ser considerado durante a preparação e administração de TORISEL após a preparação. É importante que as recomendações na secção 4.2 sejam seguidas cuidadosamente.

#### Eliminação

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Reino Unido

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

EU/1/07/424/001

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

Data da primeira autorização: 19 de Novembro de 2007

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

09/2011

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>