

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 presenten carcinoma 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 periodo 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 metastásis 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 metastásis) 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 desarrolla 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/o 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 anti diabéticos 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 computarizada 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 peri 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, fenitoina, 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 de 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, paratiditis, rubeola, polio oral, BCG (vacuna antituberculosa), fiebre amarilla, varicela y antitifoidea Y21a. **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 AUC_{suma} (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 hemáticos 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 anfilílicos.** El temsirolimus se ha asociado a foslfolipidosis 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 foslfolipidosis en los pacientes tratados con temsirolimus, es posible que la administración combinada de temsirolimus con otros agentes anfilílicos, como la amidarona o las estatinas, pueda provocar un mayor riesgo de toxicidad pulmonar anfilílica. **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 . Doscientos 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, hiper glucemia/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 ocurrieren 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. **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: Inhibidores de la proteínasasa. Código ATC: L01XE09. 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 inductores 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 tsemsirrolimus 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 bene-

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 frecuentes	Trombocitopenia	28 (14)	3 (1)
	Muy frecuentes	Anemia	94 (45)	41 (20)
	Frecuentes	Neutropenia	15 (7)	6 (3)
	Frecuentes	Leucopenia	13 (6)	1 (1)
	Frecuentes	Linfopenia	11 (5)	9 (4)
Trastornos del sistema nervioso	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)
	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)
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	Hiper glucemia/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)
	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)
	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.

ficio 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-a 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.

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 tamsirolimus 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 tamsirolimus, 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 tamsirolimus 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 tamsirolimus muestra una disminución poliproporcional 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 tamsirolimus 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 tamsirolimus, 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 detec-

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)	0,1361c	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.

to que el metabolito principal en el ser humano era el sirolimus, un metabolito de potencia igual a la del tamsirolimus. Durante los estudios *in vitro* con tamsirolimus, se hallaron sirolimus, seco-tamsirolimus 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 tamsirolimus, como consecuencia principalmente de la semivida más prolongada del sirolimus. **Eliminación.** Tras una sola dosis intravenosa de 25 mg de tamsirolimus, la media \pm DE del aclaramiento sistémico del tamsirolimus fue de 11,4 \pm 2,4 l/h. Los valores medios de las semividas de tamsirolimus y sirolimus fueron 17,7 h y 73,3 h, respectivamente. Tras la administración de tamsirolimus 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 tamsirolimus 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 tamsirolimus y sirolimus *in vivo*. **Poblaciones especiales.** Insuficiencia hepática. No se ha investigado la farmacocinética de tamsirolimus y de sirolimus en pacientes que presentan insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 4.4). Sexo, peso, raza, edad. La farmacocinética de tamsirolimus 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 tamsirolimus y de sirolimus en pacientes de hasta 79 años de edad. La edad no parece afectar significativamente a la farmacocinética de tamsirolimus o sirolimus. Población pediátrica. No se ha investigado la farmacocinética de tamsirolimus 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 foliculitis 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 tamsirolimus 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 tamsirolimus; no obstante, el sirolimus, que es el principal metabolito del tamsirolimus 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 la observada en los seres humanos tratados con las dosis clínicamente relevantes de tamsirolimus. **6. DATOS FARMACÉUTICOS.**

6.1 Lista de excipientes. Concentrado: Etanol anhidro. **Todo-rac-a-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 período 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 lixivía el DEHP del PVC. **6.3 Período 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, poliolefinas 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 lixivía 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 tamsirolimus. 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 tamsirolimus 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 mezcladado 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 transcurrir las 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, poliolefinas 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 período 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.** EU/1/07/424/001. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Noviembre 2007 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 04/2008. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA): <http://www.emea.europa.eu>. **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DE DISPENSACIÓN.** Con receta médica (uso hospitalario). **12. PRECIO.** PVL: 912,67 € PVP IVA: 995,87 € Wyeth Farma. Ctra. NI- Km 23 - 28700 San Sebastián de los Reyes (Madrid).