ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Torisel 30 mg concentrado e solvente para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Excipientes com efeito conhecido:

Etanol

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

Propilenoglicol

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

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

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

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Carcinoma das células renais

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

Linfoma das células do manto

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

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

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

Carcinoma das células renais

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

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

Linfoma das células do manto

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

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

Níveis de redução das doses

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

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

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

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

^a Após a recuperação da CAN $\geq 1,0 \times 10^9/l$ (1000 células/mm³) e plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$ (50000 células/mm³), as doses devem ser modificadas para o próximo nível de dose mais baixa, de acordo com a tabela anterior. Se o doente não mantiver a CAN $> 1,0 \times 10^9/l$ e as plaquetas $> 50 \times 10^9/l$ no novo nível de redução da dose, então deve administrar-se o próximo nível de dose mais baixa logo que as contagens tenham recuperado.

Abreviatura: CAN = contagem absoluta de neutrófilos.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário um ajuste posológico específico nos doentes idosos.

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

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

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

População pediátrica

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

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

Modo de administração

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

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

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

4.3 Contraindicações

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

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

População pediátrica

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

Idosos

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

Compromisso renal/insuficiência renal

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

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

Compromisso hepático

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

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

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

Hemorragia intracerebral

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

Trombocitopenia, neutropenia e anemia

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

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

Infeções

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

Cataratas

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

Hipersensibilidade/reações à perfusão

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

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

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

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

Hiperglicemia/intolerância à glucose/diabetes mellitus

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

Doença pulmonar intersticial

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

Hiperlipidemia

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

Complicações na cicatrização de feridas

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

Malignidades

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

Utilização concomitante de temsirolimus com sunitinib

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

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

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

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

Agentes indutores do metabolismo CYP3A

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

Agentes inibidores do metabolismo CYP3A

Agentes tais como os inibidores da protease (nelfinavir, ritonavir), antifúngicos (p.ex., itraconazol, cetoconazol, voriconazol) e nefazodona são fortes inibidores do CYP3A4 e podem aumentar as concentrações sanguíneas das substâncias ativas, de temsirolimus e do seu metabolito, sirolimus. Assim, deve evitar-se o tratamento concomitante com agentes com elevado potencial de inibição do CYP3A4. O tratamento concomitante com inibidores moderados do CYP3A4 (p.ex., 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).

Agentes que afetam a glicoproteína P

O uso concomitante de inibidores da mTOR com inibidores da glicoproteína P (gp-P) pode aumentar os níveis de inibidores da mTOR no sangue. Recomenda-se precaução em casos de coadministração de temsirolimus com fármacos que inibem a glicoproteína P. O estado clínico do doente deve ser cuidadosamente monitorizado. Podem ser necessários ajustes da dose de temsirolimus (ver secção 4.5).

Vacinação

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

Informação sobre os excipientes

Etanol

Após a primeira diluição do concentrado com 1,8 ml do solvente fornecido, a mistura concentrado-solvente contém 35% de volume de etanol (álcool); i.e., até 0,693 g por dose de 25 mg de temsirolimus, equivalente a 18 ml de cerveja ou a 7 ml de vinho por dose. Os doentes a quem se

administra a dose mais alta de 175 mg de temsirolimus para o tratamento inicial do LCM podem receber até 4,85 g de etanol (equivalente a 122 ml de cerveja ou 49 ml de vinho por dose).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Propilenoglicol

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

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

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

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Utilização concomitante de temsirolimus com sunitinib

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

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

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

Agentes indutores do metabolismo CYP3A

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

Agentes inibidores do metabolismo CYP3A

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

O tratamento concomitante com inibidores moderados do CYP3A4 (p.ex., diltiazem, verapamil, claritromicina, eritromicina, aprepitane, 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.

Canabidiol (inibidor da gp-P)

Foram comunicados aumentos dos níveis de outros inibidores da mTOR no sangue durante o uso concomitante com canabidiol. A coadministração de canabidiol com outro inibidor da mTOR administrado por via oral num estudo com voluntários saudáveis levou a um aumento da exposição ao inibidor da mTOR de aproximadamente 2,5 vezes para a C_{max} e a AUC, devido à inibição do efluxo intestinal da gp-P pelo canabidiol. Demonstrou-se que o temsirolimus é um substrato da gp-P *in vitro*. O canabidiol deve ser coadministrado com temsirolimus com precaução, monitorizando atentamente

os efeitos indesejáveis e ajustando a dose de temsirolimus, conforme necessário (ver secções 4.2 e 4.4).

Interação com medicamentos metabolizados pelo CYP2D6 ou CYP3A4/5

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

O efeito de doses de 175 ou 75 mg de temsirolimus sobre os substratos do CYP3A4/5 não foi estudado. No entanto, estudos *in vitro* em microsomas de fígado humano, seguidos de modelação farmacocinética com base fisiológica, indicaram que a concentração sanguínea atingida após uma dose de 175 mg de temsirolimus provavelmente conduza uma inibição relevante do CYP3A4/5 (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 predominantemente via CYP3A4/5 e que apresentem uma janela terapêutica estreita.

Interações com medicamentos que são substratos da glicoproteína-P

Num estudo *in vitro*, o temsirolimus inibiu o transporte dos substratos da glicoproteína-P (gp-P) com um valor de IC_{50} de 2 μM . O efeito da inibição da gp-P não foi investigada *in vivo* num estudo clínico de interação fármaco-fármaco, no entanto, os dados preliminares recentes de um estudo de Fase 1 sobre a associação lenalidomida (dose de 25 mg) e temsirolimus (dose de 20 mg) parecem suportar as observações *in vitro* e sugerir um maior risco de acontecimentos adversos. Desta forma, quando o temsirolimus é coadministrado com medicamentos que sejam substratos da gp-P (ex.: digoxina, vincristina, colchicina, dabigatran, lenalidomida e paclitaxel) deve ser efetuada uma monitorização rigorosa dos acontecimentos adversos relacionados com a coadministração destes medicamentos.

Agentes anfífilicos

O 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 temsirolimus. Embora a fosfolipidose não se tenha revelado um risco para os doentes tratados com temsirolimus, é possível que a administração concomitante do temsirolimus com outros agentes anfífilicos, como a amiodarona ou estatinas, possa resultar num aumento do risco de toxicidade pulmonar anfífilica.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/ Contraceção masculina e feminina

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

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

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de temsirolimus em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva. Em estudos de reprodução em animais, o temsirolimus 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 teratogênicos (onfalocelo) em coelhos (ver secção 5.3).

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

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

Amamentação

Desconhece-se se o temsirolimus é excretado no leite materno humano. A excreção do temsirolimus no leite não foi estudada em animais. No entanto, o sirolimus, o principal metabolito do temsirolimus, é excretado no leite de ratos a amamentar. Dado o potencial de reações adversas do temsirolimus em lactentes amamentados, durante o tratamento deve suspender-se a amamentação. O teor em etanol deste medicamento deve ser levado em consideração para as mulheres que estão a amamentar (ver secção 4.4).

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações mais graves observadas com temsirolimus em ensaios clínicos são reações de hipersensibilidade/reações à perfusão (incluindo algumas com risco de vida e reações fatais raras), hiperglicemia/intolerância à glucose, infeções, doença pulmonar intersticial (pneumonite),

hiperlipidemia, hemorragia intracraniana, insuficiência renal, perfuração intestinal, complicações da cicatrização de feridas, trombocitopenia, neutropenia (incluindo neutropenia febril), embolismo pulmonar.

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

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

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

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

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

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

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

Lista das reações adversas em formato tabelar

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

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

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas	Todos os graus n (%)	Graus 3 & 4 n (%)
Infeções e infestações	Muito frequentes	Infeções bacterianas e virais (incluindo infecção, infecção viral, celulite, herpes zoster, herpes oral, gripe, herpes simplex, herpes zoster oftálmico, infecção pelo vírus herpes, infecção bacteriana, bronquite*, abscesso, infecção de feridas, infecção de feridas pós-cirurgia)	91 (28,3)	18 (5,6)
		Pneumonia ^a (incluindo pneumonia intersticial)	35 (10,9)	16 (5,0)
	Frequentes	Sépsis* (incluindo choque séptico)	5 (1,6)	5 (1,6)
		Candidíase (incluindo candidíase oral e anal) e infecções fúngicas/infecções fúngicas da pele	16 (5,0)	0 (0,0)
		Infeção do trato urinário (incluindo cistite)	29 (9,0)	6 (1,9)
		Infeção do trato respiratório superior	26 (8,1)	0 (0,0)
		Faringite	6 (1,9)	0 (0,0)
		Sinusite	10 (3,1)	0 (0,0)
		Rinite	7 (2,2)	0 (0,0)
	Pouco frequentes	Foliculite	4 (1,2)	0 (0,0)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Neutropenia	46 (14,3)	30 (9,3)
		Trombocitopenia**	97 (30,2)	56 (17,4)
		Anemia	132 (41,1)	48 (15)
	Frequentes	Leucopenia **	29 (9,0)	10 (3,1)
		Linfopenia	25 (7,8)	16 (5,0)
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Reações de hipersensibilidade/hipersensibilidade ao fármaco	24 (7,5)	1 (0,3)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Hiperglicemia	63 (19,6)	31 (9,7)
		Hipercolesterolemia	60 (18,7)	1 (0,3)
		Hipertrigliceridemia	56 (17,4)	8 (2,5)
		Diminuição do apetite	107 (33,3)	9 (2,8)
		Hipocalemia	44 (13,7)	13 (4,0)
	Frequentes	Diabetes mellitus	10 (3,1)	2 (0,6)
		Desidratação	17 (5,3)	8 (2,5)
		Hipocalcemia	21 (6,5)	5 (1,6)
		Hipofosfatemia	26 (8,1)	14 (4,4)
	Hiperlipidemia	4 (1,2)	0 (0,0)	
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes	Insónia	45 (14,0)	1 (0,3)
	Frequentes	Depressão	16 (5,0)	0 (0,0)
		Ansiedade	28 (8,7)	0 (0,0)

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas	Todos os graus n (%)	Graus 3 & 4 n (%)
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Disgeusia	55 (17,1)	0 (0,0)
		Cefaleia	55 (17,1)	2 (0,6)
	Frequentes	Tonturas	30 (9,3)	1 (0,3)
		Parestesias	21 (6,5)	1 (0,3)
		Sonolência	8 (2,5)	1 (0,3)
		Ageusia	6 (1,9)	0 (0,0)
Pouco frequentes	Hemorragia intracraniana	1 (0,3)	1 (0,3)	
Afeções oculares	Frequentes	Conjuntivite (incluindo conjuntivite, alterações lacrimais)	16 (5,0)	1 (0,3)
	Pouco frequentes	Hemorragia ocular***	3 (0,9)	0 (0,0)
Cardiopatias	Pouco frequentes	Derrame pericárdico	3 (0,9)	1 (0,3)
Vasculopatias	Frequentes	Tromboembolismo venoso (incluindo trombose venosa profunda, trombose venosa)	7 (2,2)	4 (1,2)
		Tromboflebite	4 (1,2)	0 (0,0)
		Hipertensão	20 (6,2)	3 (0,9)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Dispneia ^a	79 (24,6)	27 (8,4)
		Epistaxe **	69 (21,5)	1 (0,3)
		Tosse	93 (29,0)	3 (0,9)
	Frequentes	Doença pulmonar intersticial ^{a,****}	16 (5,0)	6 (1,9)
		Derrame pleural ^{a,b}	19 (5,9)	9 (2,8)
Pouco frequentes	Embolismo pulmonar ^a	2 (0,6)	1 (0,3)	
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas	109 (34,0)	5 (1,6)
		Diarreia	109 (34,0)	16 (5,0)
		Estomatite	67 (20,9)	3 (0,9)
		Vômitos	57 (17,8)	4 (1,2)
		Obstipação	56 (17,4)	0 (0,0)
		Dor abdominal	56 (17,4)	10 (3,1)
	Frequentes	Hemorragia gastrointestinal (incluindo hemorragia anal, retal, hemorroidal, dos lábios e boca, sangramento das gengivas)	16 (5,0)	4 (1,2)
		Gastrite **	7 (2,1)	2 (0,6)
		Disfagia	13 (4,0)	0 (0,0)
		Distensão abdominal	14 (4,4)	1 (0,3)
		Estomatite aftosa	15 (4,7)	1 (0,3)
		Dor oral	9 (2,8)	1 (0,3)
		Gengivite	6 (1,9)	0 (0,0)
		Pouco frequentes	Perfuração intestinal ^a /duodenal	2 (0,6)
	Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea (incluindo erupção cutânea, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção cutânea papular)	138 (43,0)

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas	Todos os graus n (%)	Graus 3 & 4 n (%)
	Frequentes	Prurido (incluindo prurido generalizado)	69 (21,5)	4 (1,2)
		Pele seca	32 (10,0)	1 (0,3)
		Dermatite	6 (1,9)	0 (0,0)
		Erupção cutânea exfoliativa	5 (1,6)	0 (0,0)
		Acne	15 (4,7)	0 (0,0)
		Alterações das unhas	26 (8,1)	0 (0,0)
		Equimose***	5 (1,6)	0 (0,0)
		Petéquias***	4 (1,2)	0 (0,0)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia	50 (15,6)	2 (0,6)
	Frequentes	Dor nas costas	53 (16,5)	8 (2,5)
		Mialgia	19 (5,9)	0 (0,0)
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Insuficiência renal ^a	5 (1,6)	0 (0,0)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga	133 (41,4)	31 (9,7)
		Edema (incluindo edema generalizado, edema facial, edema periférico, edema do escroto, edema genital)	122 (38,0)	11 (3,4)
		Astenia ^a	67 (20,9)	16 (5,0)
		Inflamação das mucosas	66 (20,6)	7 (2,2)
		Pirexia	91 (28,3)	5 (1,6)
		Dor	36 (11,2)	7 (2,2)
		Arrepios	32 (10,0)	1 (0,3)
		Dor no peito	32 (10,0)	1 (0,3)
	Pouco frequentes	Cicatrização de feridas diminuída	2 (0,6)	0 (0,0)
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Aumento da creatinina no sangue	35 (10,9)	4 (1,2)
	Frequentes	Aspartato aminotransferase aumentada	27 (8,4)	5 (1,6)
	Frequentes	Alanina aminotransferase aumentada	17 (5,3)	2 (0,6)

a: Um caso fatal

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

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

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

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

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

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

Tabela 2: Reações adversas notificadas no contexto pós-comercialização

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

Descrição de reações adversas selecionadas

Experiência pós-comercialização

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

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

População pediátrica

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

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

O temsirolimus é um inibidor seletivo 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 atividade 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 a inibição mediada apenas pelo complexo FKBP-12/temsirolimus tem como resultado uma diminuição de, aproximadamente, 50% da proliferação celular. A inibição da atividade do mTOR resulta num atraso do crescimento da fase G1 em concentrações nanomolares e numa suspensão do crescimento em concentrações micromolares das células tumorais tratadas, devido a uma disrupção seletiva da tradução de proteínas reguladoras do ciclo celular, tais como, ciclinas tipo D, c-myc e ornitina descarboxilase. Quando a atividade de mTOR é inibida, a sua capacidade de fosforilar e, por conseguinte, de controlar a atividade dos fatores de tradução das proteínas (4E-BP1 e S6K, ambas a jusante do mTOR na via P13 quinase/AKT) que controlam a divisão celular, é bloqueada.

Além de regular o ciclo celular das proteínas, o mTOR pode regular a tradução dos fatores induzidos pela hipoxia, HIF-1 e HIF-2 alfa. Estes fatores de transcrição regulam a capacidade do tumor se adaptar a microambientes de hipoxia e de produzir o fator de crescimento vascular endotelial angiogénico (VEGF). Assim, o efeito antitumoral do 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 e segurança clínicas

Carcinoma das células renais

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

Ensaio clínico 1 em CCR

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

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

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

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

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

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

IC = intervalo confiança; NA = não aplicável.

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 (o IC 95% é apenas descritivo).

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

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

Ensaio clínico 2 em CCR

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

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

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

Linfoma das células do manto

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

Ensaio clínico em LCM

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

População pediátrica

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

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Biotransformação

O sirolímus, um metabolito do temsirolímus igualmente potente, foi observado como sendo o principal metabolito nos seres humanos, após tratamento intravenoso. Durante os estudos *in vitro* do metabolismo do temsirolímus foram observados, sirolímus, seco-temsirolímus e seco-sirolímus; 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 sirolímus foi 2,7 vezes a AUC do temsirolímus, devido principalmente à mais prolongada semivida do sirolímus.

Eliminação

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

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 temsirolímus e do metabolito sirolímus são de, aproximadamente, 1,2 ng/ml e 10,7 ng/ml, respetivamente.

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

Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

Inibição das isoformas CYP

Nos estudos *in vitro* em microsomas de fígado humano, o temsirolímus inibiu a atividade catalítica

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

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

Populações especiais

Compromisso hepático

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

O temsirolimus é depurado predominantemente pelo fígado.

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

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

Género, peso, raça, idade

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

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

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

População pediátrica

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Concentrado

Etanol anidro

DL-Alfa-Tocoferol (E 307)

Propilenoglicol (E 1520)

Ácido cítrico (E 330)

Solvente

Polissorbato 80 (E-433)

Macrogol 400

Etanol anidro

6.2 Incompatibilidades

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

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

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

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

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

6.3 Prazo de validade

Frasco fechado

4 anos

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

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

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

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

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C)

Não congelar.

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

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Concentrado

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

Solvente

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

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

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

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

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

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

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

Diluição

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

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

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

Não utilizar se forem observadas partículas ou descoloração.

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

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

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

Um frasco para injetáveis de Torisel concentrado contém 30 mg de temsirolímus: quando 1,2 ml de concentrado são adicionados a 1,8 ml de solvente fornecido, obtém-se um volume total de 3,0 ml e a concentração do 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 PARA SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO-SOLVENTE NA SOLUÇÃO INJETÁVEL DE CLORETO DE SÓDIO A 9 MG/ML (0,9%)

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

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

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

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

Administração

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

Eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/07/424/001

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

Data da primeira autorização: 19 de novembro de 2007

Data da última renovação: 13 de julho de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Wyeth Lederle S.r.l.
Via Franco Gorgone
Zona Industriale
95100 Catania
Itália

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2)

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À SEGURANÇA E UTILIZAÇÃO EFICIENTE DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Torisel 30 mg concentrado e solvente para solução para perfusão
temsirolímus

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de 1,2 ml de concentrado para solução para perfusão contém 30 mg de temsirolímus.

Após a primeira diluição do concentrado com 1,8 ml de solvente fornecido, a concentração de temsirolímus é de 10 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

O concentrado também contém: etanol anidro, DL-alfa-tocoferol (E 307), propilenoglicol (E 1520) e ácido cítrico (E 330).

O solvente contém: polissorbato 80 (E 433), macrogol 400 e etanol anidro.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado e solvente para solução para perfusão.

Um frasco para injetáveis de 1,2 ml de concentrado.

Um frasco para injetáveis de 2,2 ml de solvente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Diluir antes de utilizar.
Administração por perfusão.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar e sobre instruções de diluição.
Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico: manusear com cuidado

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Consultar no folheto informativo o prazo de validade do medicamento diluído.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

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

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

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

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/07/424/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS DE CONCENTRADO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Torisel 30 mg concentrado estéril
temsirolímus
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Diluir antes de utilizar

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1,2 ml

6. OUTRAS

Citotóxico

Conservar no frigorífico

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS DE SOLVENTE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para Torisel
Via IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2,2 ml

6. OUTRAS

Contém: polissorbato 80 (E 433), macrogol 400 e etanol anidro.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

Torisel 30 mg concentrado e solvente para solução para perfusão temsirolímus

Leia com atenção todo este folheto antes de utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Torisel e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Torisel
3. Como utilizar Torisel
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Torisel
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Torisel e para que é utilizado

Torisel contém a substância ativa temsirolímus.

Torisel é um inibidor seletivo da enzima mTOR (alvo da rapamicina do mamífero) que bloqueia o crescimento e a divisão das células tumorais.

Torisel é utilizado para tratar os seguintes tipos de cancro no adulto:

- Cancro avançado do rim (cancro renal).
- Linfoma das células do manto já com tratamentos anteriores, um tipo de cancro que afeta os gânglios linfáticos.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Torisel

Não utilize Torisel

- se tem alergia ao temsirolímus, ao polissorbato 80 ou a qualquer outro componente (indicados na secção 6).
- se tem alergia ao sirolímus (usado para prevenir a rejeição do organismo a rins transplantados), uma vez que o sirolímus resulta da libertação do temsirolímus no organismo.
- se tem linfoma das células do manto e problemas de fígado.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Torisel

- **se tem alergia a anti-histamínicos ou não pode utilizar anti-histamínicos** por outras razões médicas. Os anti-histamínicos são dados para ajudar a prevenir uma reação alérgica ao Torisel, incluindo algumas reações alérgicas que podem pôr a vida em risco, e reações alérgicas fatais raras. Fale com o seu médico sobre as alternativas disponíveis.

- **se tem ou teve tumores no cérebro ou na coluna vertebral, problemas de hemorragias ou nódos negros, ou se estiver a tomar medicamentos para evitar a coagulação do sangue (tais como varfarina e acenocumarol).** O Torisel pode aumentar o risco de hemorragia no cérebro. Fale com o seu médico se está a tomar medicamentos que tornam o sangue mais fino, ou se tiver hemorragias ou nódos negros enquanto estiver a tomar Torisel.
- **se tiver falta de ar, tosse e/ou febre.** Torisel pode enfraquecer o seu sistema imunitário. Enquanto estiver a utilizar Torisel pode ter um maior risco de contrair uma infeção do sangue, pele, trato respiratório superior (incluindo pneumonia) e/ou do trato urinário. Fale com o seu médico se tiver novos sintomas ou agravamento de sintomas já existentes, ou se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente medicamentos que enfraqueçam o seu sistema imunitário.
- **se tem ou teve inflamação dos pulmões.** Torisel pode causar pneumonite intersticial não-específica. Alguns doentes não tiveram sintomas, ou tiveram sintomas muito ligeiros. Por este motivo, o seu médico pode recomendar uma avaliação dos pulmões por tomografia computadorizada ou radiografia ao tórax, antes e durante o seu tratamento com Torisel. Informe o seu médico de imediato sobre qualquer novo sintoma respiratório ou agravamento de sintomas já existentes, tais como falta de ar ou dificuldade em respirar.
- **se ingerir bebidas alcoólicas ou for alcoólico.** Torisel contém álcool e pode ser prejudicial a quem ingira bebidas alcoólicas ou seja alcoólico. Fale com o seu médico se tiver problemas de alcoolismo ou ingerir bebidas alcoólicas (ver secção “Torisel contém álcool”).
- **se tem ou teve problemas de rins.** O seu médico irá monitorizar a função dos seus rins.
- **se tem ou teve problemas no fígado.** Informe o seu médico se sentir algum dos seguintes sinais e sintomas de problemas no fígado durante o tratamento com Torisel: comichão, olhos ou pele amarelados, urina escura e dor ou desconforto na zona superior direita do estômago. O seu médico deverá fazer análises ao sangue para verificar a função do seu fígado, e poderá, então, decidir diminuir a dose de Torisel.
- **se tem ou teve níveis de colesterol alto.** Torisel pode aumentar os níveis de triglicéridos e/ou do colesterol e este aumento pode necessitar de tratamento com agentes que diminuam os lípidos (medicamentos utilizados na redução do colesterol no sangue).
- **se vai ser submetido a uma intervenção cirúrgica ou se tiver sido operado recentemente.** Torisel pode aumentar o risco de problemas de cicatrização. Normalmente, o seu tratamento com Torisel será interrompido, se vai ser submetido a uma operação. O seu médico irá decidir quando deve iniciar Torisel novamente.
- **se necessitar de ser vacinado durante o tratamento com Torisel.** A vacinação pode ser menos eficaz ou o uso de determinadas vacinas deve ser evitado durante o tratamento com Torisel.
- **se tem idade superior a 65 anos.** Pode estar mais sujeito a determinados efeitos indesejáveis como inchaço da face, diarreia, pneumonia, ansiedade, depressão, dificuldade em respirar, diminuição do número de glóbulos brancos no sangue, dores musculares, alteração do paladar, infeção das vias respiratórias superiores, líquido à volta dos pulmões, feridas e inflamação na boca e/ou no aparelho digestivo, corrimento nasal, tonturas e infeções.
- **Torisel pode aumentar os níveis de glucose no sangue e agravar a diabetes *mellitus*.** Tal pode resultar na necessidade de insulina e/ou terapêutica com antidiabético oral. Informe o seu médico se sentir sede excessiva ou aumento na frequência e quantidade de micção.

- **Torisel pode diminuir o número de células do sangue que ajudam o sangue a coagular e a resistir às infeções.** Isto pode aumentar o risco de hemorragias/nódoas negras e infeção (ver secção “Efeitos indesejáveis possíveis”).
- **se tem ou teve problemas nos olhos tais como cataratas.** O seu médico pode pedir um exame visual antes ou durante o tratamento com Torisel.
- **se está a receber Torisel,** pode ter um risco aumentado de desenvolver cancro, tais como cancro da pele e cancro dos gânglios linfáticos (linfoma).
- **se está a receber Torisel,** pode ter um risco aumentado de ataque cardíaco. Informe o seu médico caso tenha sintomas tais como dor ou sensação de pressão no peito, nos braços, ombros ou maxilar, falta de ar, enjoos (náuseas), ansiedade, suores ou tonturas.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro caso tenha alguma preocupação.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não se destina a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos uma vez que o cancro avançado do rim e o linfoma das células do manto não são relevantes nestes doentes, e não teve efeito noutros cancros.

Outros medicamentos e Torisel

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos.

Alguns medicamentos podem interferir com a decomposição ou metabolização de Torisel, podendo ser necessário um ajuste da dose de Torisel. Em particular, deve informar o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- inibidores da protease utilizados no tratamento do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)
- antibióticos (incluindo a rifampicina) ou medicamentos antifúngicos (incluindo itraconazol, cetoconazol e voriconazol) utilizados no tratamento de infeções
- nefazodona ou inibidores seletivos da recaptção da serotonina utilizados no tratamento da depressão
- medicamentos antiepiléticos, incluindo a carbamazepina, fenitoína e fenobarbital
- rifabutina utilizada no tratamento de infeções em indivíduos com VIH e outras doenças
- medicamentos à base de plantas e produtos naturais contendo erva de S. João ou hipericão (*Hypericum perforatum*) utilizados no tratamento da depressão ligeira
- inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) (tais como enalapril, ramipril, lisinopril) ou um bloqueador dos canais de cálcio (tal como a amlodipina) utilizados no tratamento da pressão arterial elevada ou outros problemas cardiovasculares
- medicamentos anfilílicos utilizados no tratamento de arritmias cardíacas (tais como a amiodarona), ou estatinas utilizadas para tratar o colesterol elevado
- sunitinib usado para tratar o cancro do rim
- medicamentos que são substratos da gp-P (tais como digoxina, vincristina, colchicina, dabigatran, lenalidomida, paclitaxel)
- Canabidiol (utilizado, por exemplo, no tratamento de convulsões)

Torisel com alimentos e bebidas

A toranja e o sumo de toranja podem aumentar as concentrações sanguíneas de Torisel e devem ser evitados.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de receber este medicamento.

Torisel não foi estudado em mulheres grávidas e não pode ser utilizado durante a gravidez, a menos que seja claramente necessário.

Mulheres em risco de engravidar devem evitar uma gravidez utilizando um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com Torisel. Homens com companheiras em risco de engravidar devem utilizar métodos contraceptivos medicamente aceitáveis enquanto estiverem a receber Torisel.

As mulheres não devem amamentar durante o tratamento com Torisel, uma vez que este pode interferir com o crescimento e desenvolvimento do bebé.

Torisel contém álcool (etanol). Se estiver grávida ou a amamentar, deve falar com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Torisel contém propilenoglicol. Se está grávida, não tome este medicamento a menos que seja recomendado pelo seu médico (ver secção “Torisel contém propilenoglicol”). O propilenoglicol pode passar para o leite materno, se está a amamentar, não tome este medicamento a menos que recomendado pelo seu médico (ver secção “Torisel contém propilenoglicol”).

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que Torisel influencie a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, sentir-se ou estar indisposto (náuseas e vómitos) e dificuldade em adormecer ou permanecer a dormir são efeitos indesejáveis muito frequentes. Se se sentir indisposto (náuseas e vómitos), ou se tiver dificuldade em adormecer ou permanecer a dormir tenha precauções especiais quando conduzir ou utilizar máquinas.

A quantidade de álcool neste medicamento pode afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção abaixo “Torisel contém etanol [álcool]”), nos doentes que recebem a dose mais alta de Torisel para o tratamento do linfoma das células do manto.

Torisel contém etanol (álcool)

Este medicamento contém etanol (álcool), equivalente a 18 ml de cerveja ou a 7 ml de vinho por dose de 25 mg. Os doentes que recebem a dose mais alta de 175 mg de Torisel para o tratamento inicial do linfoma das células do manto podem receber uma dose de etanol equivalente até 122 ml de cerveja ou 49 ml de vinho por dose. É prejudicial se sofrer de alcoolismo e isto deve ser tido em consideração em mulheres grávidas ou a amamentar, crianças e grupos de alto risco, tais como doentes hepáticos ou com epilepsia.

É pouco provável que a quantidade de álcool neste medicamento tenha efeitos em adultos e adolescentes, e é pouco provável que os seus efeitos em crianças sejam perceptíveis. Pode ter alguns efeitos em bebés e crianças mais pequenas, como por exemplo sonolência. Se é dependente de álcool, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

A quantidade de álcool presente neste medicamento pode alterar os efeitos de outros medicamentos. Fale com o seu médico ou farmacêutico se está a tomar outros medicamentos.

A quantidade de álcool neste medicamento pode afetar a sua capacidade para conduzir ou alterar os efeitos de outros medicamentos (ver secções “Advertências e precauções” e “Condução de veículos e utilização de máquinas”).

Torisel contém propilenoglicol

Torisel contém 503,3 mg de propilenoglicol em cada dose de 25 mg que é equivalente a 201,33 mg/ml de produto diluído. Se o seu filho tem menos de 5 anos de idade, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de administrar este medicamento, especialmente se estiverem a receber outros medicamentos que contenham propilenoglicol ou álcool. Se está grávida ou a amamentar, ou se sofre de uma doença de fígado ou rins, não tome este medicamento a menos que recomendado pelo seu médico. O seu médico poderá realizar exames adicionais enquanto estiver a tomar este medicamento.

3. Como utilizar Torisel

Torisel será sempre preparado e administrado por perfusão intravenosa (numa veia), por um médico ou outro profissional de saúde.

Deverá ser-lhe administrada uma injeção de um anti-histamínico (de modo a ajudar a prevenir uma reação alérgica ao Torisel), diretamente numa veia, aproximadamente 30 minutos antes da administração de Torisel.

O concentrado de Torisel tem de ser diluído primeiro com 1,8 ml do solvente fornecido para se obter uma concentração de 10 mg/ml antes da administração em solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) (ver instruções de diluição no final do folheto informativo).

Para o cancro renal, a dose recomendada é de 25 mg por perfusão (gota-a-gota) durante um período de 30 a 60 minutos, uma vez por semana.

Para o linfoma das células do manto, a dose recomendada é de 175 mg por perfusão (gota-a-gota) durante um período de 30 a 60 minutos, uma vez por semana, durante 3 semanas, seguida de doses únicas semanais de 75 mg por perfusão (gota-a-gota) durante um período de 30 a 60 minutos.

O tratamento com Torisel deve ser continuado enquanto se mantiver o benefício da terapêutica ou até que surjam efeitos indesejáveis inaceitáveis.

Tratando-se de um medicamento preparado e administrado por um profissional de saúde, é pouco provável que lhe seja administrado em excesso ou que seja omitida uma dose.

Caso esteja preocupado sobre esta questão, contacte imediatamente o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis poderão ser mais pronunciados com a dose mais elevada de 175 mg por semana durante o tratamento inicial do linfoma das células do manto.

Os efeitos indesejáveis mais relevantes que podem ocorrer durante o tratamento com Torisel encontram-se listados abaixo. Se tiver algum destes efeitos, procure ajuda médica imediatamente.

Reações alérgicas

Deve falar imediatamente com o seu médico ou enfermeiro se tiver sintomas de angioedema, tais como, inchaço da face, língua ou faringe, e dificuldade em respirar.

Se tiver algum destes sintomas durante a administração de Torisel, o médico ou enfermeiro irão interromper a perfusão.

Hemorragia no cérebro

Deve procurar ajuda médica imediatamente se se sentir confuso, com cansaço pouco habitual, tiver dificuldade em falar ou em engolir, e as suas pupilas tiverem tamanhos diferentes. Estes sintomas podem ser causados por uma hemorragia no cérebro.

Perfuração, laceração ou orifícios nos intestinos

Deve procurar ajuda médica imediatamente se tiver dor abdominal aguda, febre alta, náuseas e vômitos ou sangue nas fezes. Estes sintomas podem ser causados por uma perfuração nos intestinos.

Insuficiência renal

Deve procurar ajuda médica imediatamente se tiver inchaço generalizado, falta de ar, cansaço. Estes sintomas podem ser causados por uma diminuição súbita da função dos rins.

Embolismo nos pulmões

Deve procurar ajuda médica imediatamente se tiver falta de ar, dor no peito, tossir sangue, batimento cardíaco acelerado, náuseas, desmaios, suores, respiração ruidosa, pele húmida ou azulada. Estes sintomas podem ser causados por um coágulo de sangue nos seus pulmões.

Deve também falar com o seu médico imediatamente:

- se tiver tosse, dor no peito, dificuldades em respirar. O seu médico pode pedir uma radiografia ao tórax.
- se o número de células brancas no seu sangue tiver diminuído. Isto pode aumentar o risco de ter febre e infeções.
- se o número de plaquetas (um tipo de células do sangue que ajuda o sangue a coagular) tiver diminuído. Isto pode aumentar o risco de hemorragias no seu corpo.
- se os níveis de colesterol e triglicéridos no sangue tiverem aumentado.
- se sentir sede excessiva ou aumento na frequência e quantidade de micção. O seu médico pode prescrever-lhe insulina e/ou tratamento com antidiabéticos orais.
- se tiver sido operado recentemente. O seu médico pode adiar a administração de Torisel até que a cicatriz esteja totalmente recuperada uma vez que este medicamento pode interferir com o processo de cicatrização de feridas preexistentes.

Outros efeitos indesejáveis com Torisel podem incluir:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 utilizadores):

Sensação generalizada de fraqueza, arrepios, inchaço devido a retenção de fluidos, dor (incluindo dor abdominal, dor de costas, dor no peito e dor nas articulações), sentir-se indisposto do estômago (náuseas e vômitos), diarreia, obstipação, dor de cabeça, febre, dor e inflamação na boca e/ou no trato digestivo, tosse, pneumonia, hemorragia nasal, erupção cutânea, comichão, pele seca, diminuição do apetite, falta de ar, diminuição dos níveis de potássio no sangue (o que pode causar fraqueza muscular), baixa contagem de glóbulos vermelhos, número diminuído de um tipo de glóbulos brancos

que está associado a um aumento do risco de infecções, níveis elevados de açúcar no sangue, níveis elevados de colesterol, níveis elevados de triglicéridos, abscesso, infecções (incluindo infecções dos olhos, gripe, infecções virais, bronquite), alteração da função renal (incluindo insuficiência renal), testes sanguíneos que demonstram alterações do funcionamento dos rins, alteração do paladar, dificuldade em adormecer, número diminuído de plaquetas o que pode causar hemorragia e nódos negros.

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 utilizadores):

Corrimento nasal, vermelhidão e inchaço das gengivas, dor na boca (incluindo úlceras na boca), inchaço no estômago, dor de garganta, pressão arterial elevada, olhos vermelhos incluindo olhos lacrimejantes, perda de paladar, vermelhidão e inchaço dos folículos da pele, reações alérgicas, descamação grave da pele, coagulação do sangue aumentada (incluindo trombose das veias), níveis diminuídos de cálcio no sangue, níveis diminuídos de fosfatos no sangue, infecções respiratórias superiores, inflamação dos pulmões, fluido na cavidade torácica, infecção do sangue, desidratação, agitação, depressão, entorpecimento e formigamento na pele, tonturas, sonolência, hemorragia (dos lábios, boca, estômago ou intestino), inflamação do revestimento do estômago, dificuldade em engolir, hemorragia cutânea (nódos negros), hemorragia que aparece como pequenos pontos vermelhos, alterações nas unhas, acne, infecção por leveduras, infecção fúngica, infecções do trato urinário, cistite, testes sanguíneos que demonstram alterações do funcionamento do fígado, níveis aumentados de outras gorduras do sangue para além dos triglicéridos, diabetes, dores musculares.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 utilizadores):

Derrame pericárdico (fluido em volta do coração que pode requerer drenagem e pode afetar o bombeamento do sangue).

Hemorragia no cérebro de doentes com tumores cerebrais ou a ser tratados com anticoagulantes, hemorragia nos olhos.

Embolismo dos pulmões, perfuração dos intestinos, problemas de cicatrização após cirurgia, inflamação e inchaço do aparelho vocal.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 utilizadores):

Infeção pulmonar provocada por pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*.

Efeitos indesejáveis cuja frequência não se conhece (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):

Inchaço da face, lábios, língua e garganta, possivelmente causando dificuldade em respirar.

Reações graves da pele e/ou membranas mucosas que podem incluir bolhas dolorosas e febre (*síndrome de Stevens-Johnson*).

Dor, sensibilidade ou fraqueza musculares, sem causa aparente, que podem indicar lesão muscular (*rabdomiólise*).

Notificação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá notificar os efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao notificar os efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Torisel

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilizar este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

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

Após a primeira diluição do concentrado com 1,8 ml do solvente fornecido, a mistura pode ser conservada durante 24 horas a temperatura inferior a 25°C e protegida da luz, antes de ser novamente diluída.

Após diluição posterior da mistura concentrado-solvente com solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), a solução pode ser conservada durante 6 horas a temperatura inferior a 25°C e protegida da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Torisel

- A substância ativa é o temsirolímus.

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

Após a primeira diluição do concentrado com 1,8 ml do solvente fornecido, a concentração de temsirolímus é de 10 mg/ml.

- Os outros componentes do concentrado são etanol anidro, DL-alfa-tocoferol (E 307), propilenoglicol (E 1520) e ácido cítrico (E 330). O solvente contém polissorbato 80 (E 433), macrogol 400 e etanol anidro (ver secção 2 “Torisel contém etanol [álcool]” e “Torisel contém propilenoglicol”).

Qual o aspeto de Torisel e conteúdo da embalagem

Torisel é um concentrado e um solvente para solução para perfusão.

O concentrado é uma solução límpida, incolor a amarelo-claro. O solvente é uma solução límpida ou ligeiramente turva, cor amarelo-claro a amarelo. As soluções são essencialmente livres de partículas visíveis.

Cada embalagem de Torisel contém um frasco para injetáveis de vidro de 1,2 ml de concentrado e um frasco para injetáveis de vidro de 2,2 ml de solvente.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Wyeth Lederle S.r.l.
Via Franco Gorgone
Zona Industriale
95100 Catania
Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel:+32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel:+32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel:+420 283 004 111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel:+36 1 488 3700

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.:+45 44 201 100

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel:+35621 344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel:+49 (0)30 550055-51000

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS
Tlf:+47 67 52 61 00

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ:+30 210 67 85 800

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel:+43 (0)1 521 15-0

España

Pfizer, S.L.
Tel:+34 91 490 99 00

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel: +48 22 335 61 00

France

Pfizer
Tél:+33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel:+351 21 423 55 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel:+40 (0) 21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími:+354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ:+357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel:+421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel:+358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel:+46 (0)8 550 520 00

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

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

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

Os sacos e dispositivos médicos de cloreto de polivinilo (PVC) não podem ser utilizados na administração de preparações contendo polissorbato 80, uma vez que o polissorbato 80 remove o di-(2-etilhexil)ftalato (DEHP) do PVC.

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

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

Diluição

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

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

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

Não utilizar se forem observadas partículas ou descoloração.

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

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

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

Um frasco para injetáveis de Torisel concentrado contém 30 mg de temsirolímus: quando 1,2 ml de concentrado são adicionados a 1,8 ml do solvente fornecido, 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 PARA SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO-SOLVENTE NA SOLUÇÃO PARA INJETÁVEIS DE CLORETO DE SÓDIO 9 MG/ML (0,9%)

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

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

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

Para o linfoma das células do manto são necessários vários frascos para injetáveis para cada dose superior a 25 mg.

Administração

- A administração da solução final diluída deve ser completada nas 6 horas a partir do momento em que o Torisel foi primeiramente adicionado à solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).
- Torisel é administrado por perfusão durante um período de 30 a 60 minutos, uma vez por semana. A utilização de uma bomba de perfusão é o método de perfusão preferencial, para garantir a administração correta do medicamento.
- Têm de ser utilizados materiais de administração apropriados para evitar a perda excessiva de medicamento e diminuir a taxa de extração do DEHP. O material de administração tem de ser composto de tubos sem DEHP e sem PVC e com filtro apropriado. É recomendado, na administração, um filtro em linha de polietersulfona com poro de tamanho não superior a 5 micra para evitar a possibilidade de injetar partículas maiores do que 5 micra. Se o dispositivo de administração disponível não possuir um filtro em linha incorporado, deverá adicionar-se um filtro no final do dispositivo (i.e. um filtro final) antes da mistura chegar à veia do doente. Podem usar-se diferentes tipos de filtro final variando os tamanhos de poro de 0,2 micra até 5 micra. Não se recomenda a utilização simultânea de filtro final e de filtro em linha.
- Torisel, quando diluído, contém polissorbato 80 e, por conseguinte, têm de ser utilizados materiais de administração apropriados. É importante que as recomendações das secções 4.2 e 6.6 do RCM sejam seguidas cuidadosamente.

Eliminação

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