

Torisel® (tensirolimo)

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Solução injetável

25 mg/mL



TORISEL®
tensirolimo

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Torisel®

Nome genérico: tensirolimo

APRESENTAÇÕES

Cartucho contendo 1 frasco-ampola com solução injetável de 25mg/mL e 1 frasco-ampola com diluente.
A solução é concentrada e deve ser diluída.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: SOMENTE PARA USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de **Torisel®** solução injetável contém 25 mg de tensirolimo.

Excipientes: álcool etílico, racealfatocoferol, propilenoglicol, ácido cítrico. *Diluente:* polissorbato 80, macrogol, álcool etílico.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Torisel® (tensirolimo) é indicado para o tratamento de carcinoma de células renais avançado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e a eficácia do tensirolimo no tratamento de carcinoma de células renais avançado (CCR) foram estudadas em dois estudos clínicos randomizados, mencionados a seguir.

O Estudo pivotal Fase III, multicêntrico, aberto e randomizado em 3 grupos avaliou pacientes previamente não-tratados com carcinoma de células renais avançado e com 3 ou mais dos 6 fatores de risco prognóstico pré-selecionados (menos de um ano do tempo do diagnóstico inicial de carcinoma de células renais até a randomização, Índice de Performance Karnofsky de 60 ou 70, hemoglobina abaixo do limite inferior da normalidade, cálcio corrigido de mais de 10 mg/dL, desidrogenase lática 1,5 vez acima do limite superior da normalidade, mais de 1 sítio metastático em órgão). O objetivo primário do estudo foi sobrevida global (OS). Os objetivos secundários incluíram sobrevida livre de progressão (PFS), taxa de resposta objetiva (ORR), taxa de benefício clínico, tempo para falha do tratamento (TTF) e medida da sobrevida ajustada pela qualidade. Os pacientes foram estratificados por status de nefrectomia anterior e foram randomizados (1:1:1) para receber alfainterferona (IFN- α) isoladamente (n=207), tensirolimo isoladamente (25 mg semanalmente; n=209) ou a associação de IFN- α e tensirolimo (n=210).

O grupo tratado com a associação não teve uma relação risco/benefício clínico positiva em comparação ao IFN- α . O tratamento com a associação de tensirolimo 15 mg e IFN- α resultou em aumento estatisticamente significativo da incidência de alguns eventos adversos de Grau 3-4 (perda de peso, anemia, neutropenia, trombocitopenia e inflamação da mucosa) em comparação aos eventos adversos observados nos grupos IFN- α ou tensirolimo 25 mg isoladamente. A associação de tensirolimo 15 mg e IFN- α não resultou em aumento significativo da sobrevida global em comparação ao IFN- α isoladamente (mediana de 8,4 versus 7,3 meses, razão de risco = 0,96, p = 0,6965).

As informações sobre os grupos tratados com tensirolimo 25 mg isoladamente e IFN- α isoladamente estão descritas neste item. Os dados demográficos e as características da doença da população em estudo são apresentados na Tabela 1. Os dados demográficos e as características da doença na Fase Basal foram bem-equilibrados entre os grupos de tratamento.

Tabela 1: Dados Demográficos e Outras Características da Fase Basal em Pacientes do Estudo Pivotal

Característica	Torisel® 25 mg n (%)	IFN- α n (%)
Total de pacientes no grupo de tratamento	209	207
Idade		
< 65 anos	145 (69,4)	142 (68,6)
≥ 65 anos	64 (30,6)	65 (31,4)
Sexo		
Feminino	70 (33,5)	59 (28,5)
Masculino	139 (66,5)	148 (71,5)
Raça		
Branca	186 (89,0)	191 (92,3)
Asiática	6 (2,9)	4 (1,9)
Negra	9 (4,3)	8 (3,9)
Outra	8 (3,8)	4 (1,9)
Nefrectomia anterior		
Não	70 (33,5)	68 (32,9)
Sim	139 (66,5)	139 (67,1)

Estágio da doença na Fase Basal		
Estágio IV	200 (95,7)	201 (97,1)
Estágio II Recidivante	1 (0,5)	1 (0,5)
Estágio III Recidivante	8 (3,8)	5 (2,4)
Tipo de células primárias		
Células claras	169 (82,0)	170 (82,5)
Indeterminado	24 (11,7)	23 (11,2)
Células não-claras	13 (6,3)	13 (6,3)
Desconhecido	3	1

No Estudo pivotal, tensirolimo 25 mg foi associado a uma vantagem estatisticamente significativa em relação ao IFN- α no parâmetro final primário de OS (tempo da randomização até o óbito). O grupo tratado com tensirolimo demonstrou aumento de 49% da OS mediana em comparação ao grupo que recebeu IFN- α .

A Figura 1 é um gráfico de Kaplan-Meier da OS no Estudo pivotal. O tensirolimo também foi associado a vantagens estatisticamente significativas em relação ao IFN- α nos parâmetros finais secundários de PFS (tempo da randomização até a progressão da doença ou o óbito, mensurado na data da última avaliação tumoral), TTF (tempo da randomização até progressão da doença, óbito, descontinuação do tratamento devido a um evento adverso, descontinuação do consentimento voluntário ou perda do acompanhamento) e taxa de benefício clínico (resposta completa, resposta parcial ou doença estável por ≥ 24 semanas). As avaliações de PFS, ORR e taxa de benefício clínico basearam-se na avaliação radiológica independente em regime cego da resposta tumoral utilizando critérios baseados no RECIST (do inglês *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* ou Critérios de Avaliação de Resposta dos Tumores Sólidos). O TTF utilizou a avaliação de progressão feita pelo investigador. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 2.

Figura 1. Curvas de Kaplan–Meier para Sobrevida Global – Estudo pivotal

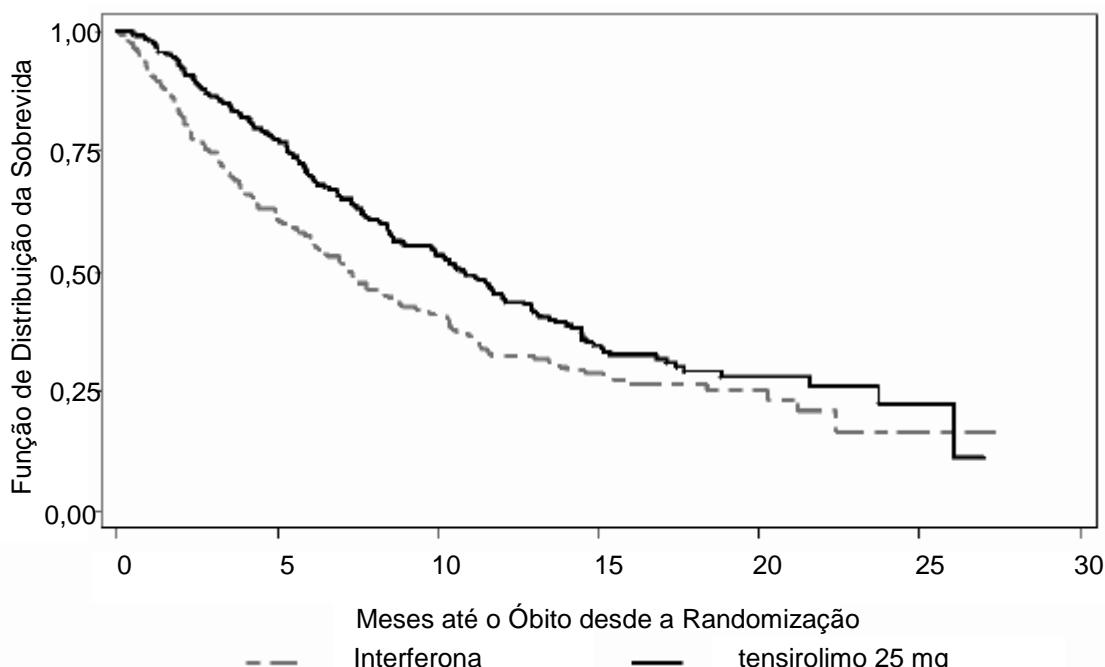


Tabela 2: Resumo dos Resultados de Eficácia do **Torisel®** Estudo Pivotal

Parâmetro	Torisel® n = 209	IFN- α n = 207	Valor de P ^a	Razão de Risco (IC de 95%) ^b
Mediana da Sobrevida Global Meses (IC de 95%)	10,9 (8,6, 12,7)	7,3 (6,1, 8,8)	0,0078*	0,73 (0,58, 0,92)

Mediana da Sobrevida Livre de Progressão Meses (IC de 95%)	5,5 (3,9, 7,0)	3,1 (2,2, 3,8)	0,0001	0,66 (0,53, 0,81)
Taxa de Resposta Global % (IC de 95%)	8,6 (4,8, 12,4)	4,8 (1,9, 7,8)	0,1232 ^c	NA
Tempo Mediano para Falha de Tratamento Meses (IC de 95%)	3,8 (3,5, 3,9)	1,9 (1,7, 1,9)	<0,0001	0,61 (0,50, 0,74)
Taxa de Benefício Clínico % (IC de 95%)	32,1 (25,7, 38,4)	15,5 (10,5, 20,4)	<0,0001 ^c	NA

IC = intervalo de confiança; NA = não se aplica.

* Uma comparação é considerada estatisticamente significativa se o valor de p for < 0,0159 (Limite de O'Brien-Fleming em 446 óbitos).

a. Com base no teste de log-rank estratificado por nefrectomia anterior e região.

b. Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado por nefrectomia anterior e região.

c. Com base no teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por nefrectomia anterior e região.

No Estudo pivotal, 31% dos pacientes tratados com tensirolimo tinham 65 anos ou mais. Em pacientes com menos de 65 anos, a mediana da sobrevida global foi de 12 meses (IC de 95% de 9,9-14,5) com taxa de risco de 0,62 (IC de 95% de 0,47- 0,82) em comparação àqueles tratados com o IFN- α . Em pacientes com 65 anos ou mais, a sobrevida global mediana foi de 8,6 meses (IC de 95% de 6,4-11,5) com razão de risco de 1,08 (IC de 95% de 0,71-1,63) em comparação àqueles tratados com IFN- α .

Sobrevida Ajustada pela Qualidade

A sobrevida ajustada pela qualidade foi comparada entre os grupos de tratamento utilizando a abordagem Q-TWiST (do inglês *quality-adjusted time without symptoms and toxicities* ou qualidade de vida ajustada pelo tempo sem sintomas ou toxicidade). A sobrevida foi ponderada pelos pacientes por valor, com base na presença ou ausência de toxicidade ou progressão, ao preencher a escala EuroQoL 5D (EQ-5D) na Fase Basal, Semanas 12 e 32, quando uma toxicidade de Grau 3 ou 4 foi relatada com recidiva ou progressão, ou retirada do estudo. O tensirolimo 25 mg está associado a aumento estatisticamente significativo da sobrevida ajustada pela qualidade de uma estimativa de 1,3 meses (7,0 vs. 5,7 meses, 23%) em comparação ao IFN- α .

Outro Estudo, duplo-cego, multicêntrico, randomizado e ambulatorial, para avaliar a eficácia, a segurança e a farmacocinética de três níveis de dose do tensirolimo quando administrados a pacientes com carcinoma de células renais avançado tratados previamente. O parâmetro final primário de eficácia foi a taxa de resposta objetiva (ORR). A taxa de benefício clínico, a PFS e a OS também foram avaliadas. A PFS foi definida como o tempo desde a primeira dose do tensirolimo até progressão da doença ou óbito. Cento e onze (111) pacientes foram randomizados na proporção de 1:1:1 para receber 25 mg, 75 mg ou 250 mg de tensirolimo intravenoso semanalmente. No grupo 25 mg, todos os pacientes apresentavam doença metastática; 4 (11%) não haviam sido submetidos a quimioterapia ou imunoterapia prévia; 17 (47%) haviam sido submetidos a um tratamento prévio e 15 (42%) haviam sido submetidos a 2 ou mais tratamentos prévios para carcinoma de células renais. Vinte e sete (27,75%) haviam sido submetidos a uma nefrectomia. Vinte e quatro (24, 67%) apresentavam Índice de Performance de acordo com o *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) = 1 e 12 (33%) = 0.

Para os pacientes tratados semanalmente com 25 mg de tensirolimo intravenoso, a mediana de sobrevida global (OS) foi de 13,8 meses (IC de 95%: 9,0 - 18,7 meses); a mediana de sobrevida livre de progressão (PFS) foi de 6,3 meses (IC de 95%: 3,6 - 7,8 meses); a taxa de resposta objetiva (ORR) foi de 5,6% (IC de 95%: 0,7 - 18,7%) e a taxa de benefício clínico foi de 52,8% (IC de 95%: 35,5 - 69,6%).

- COLE B. F. et al. A multi-state Markov chain model for longitudinal, categorical quality of life data subject to non-ignorable missingness. *Stat Med.*, v. 24, n. 15, p. 2317-2334, 2005.
- GELBER, R. D.; GOLDHIRSH, A. A new endpoint for the assessment of adjuvant therapy on postmenopausal women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.*, v. 4, p. 1772-1779, 1986.
- HUDES, G. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.*, v. 356, n. 22, p. 2271-2281, 2007.

4. ATKINS, M. B. et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.*, v. 22, n. 5, p.909-918, 2004.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

O tensirolimo é um inibidor seletivo do mTOR (alvo da rapamicina em mamíferos). O tensirolimo liga-se a uma proteína intracelular (FKBP-12) e o complexo proteína-medicamento liga-se ao mTOR inibindo a atividade de controle da divisão celular. *In vitro*, em altas concentrações (10 - 20 μ M) o tensirolimo pode se ligar e inibir o mTOR na ausência da FKBP-12. Observou-se uma resposta de dose bifásica de inibição de crescimento celular. Altas concentrações levaram à inibição total do crescimento celular *in vitro*, enquanto que a inibição mediada pelo complexo FKBP-12/tensirolimo sozinho resultou numa diminuição de, aproximadamente, 50% na proliferação celular.

A inibição da atividade do mTOR resulta na interrupção do crescimento na Fase G1 das células tumorais tratadas que leva ao bloqueio seletivo da tradução das proteínas reguladoras do ciclo celular, como as ciclinas do tipo D, c-myc, e a ornitina descarboxilase. Quando a atividade do mTOR é inibida sua capacidade de fosforilar e, com isso, controlar a atividade dos fatores de tradução proteica (4E-BP1 e S6K, ambos após o mTOR na via da PI 3 quinase/AKT) que controla a divisão celular, é bloqueada.

Além de regular as proteínas do ciclo celular, o mTOR regula a tradução dos fatores induzidos por hipóxia, HIF-1 e HIF-2 alfa. Esses fatores de transcrição regulam a capacidade dos tumores de se adaptar a microambientes hipóxicos e produzir um fator angiogênico, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). O efeito antitumoral do tensirolimo, portanto, também pode resultar, em parte, de sua capacidade de reduzir os níveis de HIF e VEGF no tumor ou microambiente tumoral, comprometendo com isso o desenvolvimento dos vasos.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: Após a administração de uma dose intravenosa única de 25 mg de tensirolimo em pacientes com câncer, a $C_{\text{máx}}$ média no sangue total foi de 585 ng/mL (coeficiente de variação, CV=14%) e a AUC média no sangue foi de 1.627 ng•h/mL (CV=26%). Para os pacientes que receberam 175 mg semanalmente por 3 semanas seguido por 75 mg semanalmente, a $C_{\text{máx}}$ estimada no sangue total ao final da infusão foi de 2.457 ng/mL durante a Semana 1, e 2.574 ng/mL durante a Semana 3.

Distribuição: O tensirolimo apresenta uma queda poliexponencial da distribuição e das concentrações no sangue total, que é atribuída à ligação preferencial a FKBP-12 nas células sanguíneas. A constante de dissociação (K_d) média (desvio-padrão, DP) da ligação foi de 5,1 (3,0) ng/mL, que mostra a concentração em que 50% dos sítios de ligação nas células sanguíneas estavam ocupados. A distribuição do tensirolimo é dose-dependente com ligação específica máxima média (10º, 90º percentis) nas células sanguíneas de 1,4 mg (0,47 a 2,5 mg). Após uma dose intravenosa única de 25 mg, o volume de distribuição médio no estado de equilíbrio no sangue total dos pacientes com câncer foi de 172 litros.

Metabolismo: O citocromo P450 3A4 (CYP 3A4) é o principal citocromo isoforme predominantemente envolvido no metabolismo do tensirolimo no fígado humano, transformando-o em cinco metabólitos.

Observou-se que o sirolimo, um metabólito ativo do tensirolimo que apresenta a mesma potência, era o principal metabólito em humanos após o tratamento intravenoso. Nos estudos *in vitro* de metabolismo do tensirolimo, foram detectados sirolimo, seco-tensirolimo e seco-sirolimo; as outras vias metabólicas foram hidroxilação, redução e desmetilação. Após uma dose intravenosa única de 25 mg em pacientes com câncer, a AUC do sirolimo foi 2,7 vezes a do tensirolimo, devido principalmente à meia-vida mais prolongada do sirolimo.

Eliminação: Após uma dose intravenosa única de 25 mg de tensirolimo em pacientes com câncer, a depuração sistêmica (CV) média do sangue total do tensirolimo foi de 16,2 (22%) L/h. As meias-vidas médias do tensirolimo e do sirolimo foram de 17,3 horas e 54,6 horas, respectivamente. Após a administração do tensirolimo marcado com [^{14}C], a excreção foi predominantemente pelas fezes (78%), sendo que a eliminação renal do medicamento e dos metabólitos representava 4,6% da dose administrada.

Farmacocinética Populacional

Idosos: Nas análises dos dados baseados na farmacocinética populacional, a idade não teve efeito significativo sobre a disposição do tensirolimo ou do metabólito sirolimo (ver item 5. Advertências e Precauções).

População pediátrica: Em pacientes pediátricos com tumores sólidos reincidentes/persistentes, o *clearance* do tensirolimo foi menor, e a exposição (AUC) foi maior do que nos adultos. Em contrapartida, a exposição ao sirolimo foi proporcionalmente reduzida em pacientes pediátricos, de forma que a exposição total mensurada pela soma das AUCs (AUC_{sum}) de tensirolimo e sirolimo foi comparável a dos adultos (ver item 5. Advertências e Precauções).

Sexo: Nas análises dos dados baseados na farmacocinética populacional, o sexo não teve efeito significativo sobre a disposição do tensirolimo ou do metabólito sirolimo.

Peso Corpóreo: Nas análises dos dados baseados na farmacocinética populacional, alterações na concentração de corte do principal metabólito do tensirolimo, o sirolimo, em pacientes com aumento do peso corpóreo (peso corpóreo entre 38,6 e 158,9 kg) foram limitadas ao dobro daquela no sangue total (de 8,28 a 16,7 ng/mL).

Uso em Pacientes com insuficiência renal

A eliminação do tensirolimo pelos rins é baixa. Como as diferenças de depuração da creatinina não afetam a disposição do tensirolimo, não é necessário alterar o tratamento com tensirolimo intravenoso nos pacientes com comprometimento renal (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

Uso em pacientes com insuficiência hepática ou comprometimento hepático

Usar com cuidado no tratamento de pacientes com insuficiência hepática leve. A quantidade de tensirolimo aumentou em pacientes com aumento do nível de enzimas hepáticas (AST) e bilirrubina. É preciso avaliar os níveis de bilirrubina e AST antes do início de tensirolimo e no acompanhamento do tratamento.

O tensirolimo é contraindicado em pacientes com bilirrubina >1,5 x ULN, devido ao aumento de risco de morte, incluindo mortes causadas pela progressão do câncer existente (ver item 4. Contraindicações).

Efeitos dos Alimentos

O efeito dos alimentos sobre a exposição após uma dose intravenosa do tensirolimo ainda não foi avaliado.

Propriedades Farmacodinâmicas

Relação Efeito-Concentração: O efeito do tratamento com tensirolimo intravenoso sobre a inibição da fosforilação da proteína ribossômica S6 nos linfócitos circulantes foi avaliado em 30 indivíduos saudáveis. Os dados indicam que a inibição da fosforilação proteica foi rápida e dependente da dose. Após uma dose única de 25 mg de tensirolimo, foram observados 20% e 50% da inibição da proteína ribossômica S6 por no mínimo 8 dias e 3 dias, respectivamente.

Efeitos na Repolarização Cardíaca (Estudos QT/QTc): Em um estudo randomizado, controlado por placebo e moxifloxacino em dois períodos, cruzado, seguido de um terceiro período, 58 voluntários sadios receberam uma dose única de 25 mg IV de tensirolimo. Nenhum efeito no intervalo QT/QTc relacionado com a concentração foi observado.

4. CONTRAINDIÇÕES

Torisel® é contraindicado em pessoas com hipersensibilidade conhecida ao tensirolimo ou a qualquer componente de sua formulação.

O tensirolimo é contraindicado em pacientes com bilirrubina > 1,5 x ULN (ver item 5. Advertências e Precauções).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações de Hipersensibilidade/Infusão

Reações de hipersensibilidade/infusão (incluindo algumas reações com risco de vida e reações raras fatais) incluindo, mas não limitado a, rubor, dor torácica, dispneia, hipotensão, apneia, perda de consciência, hipersensibilidade e anafilaxia, foram associadas com a administração de **Torisel®**. Essas reações podem ocorrer muito no início da primeira infusão, mas podem ocorrer nas infusões subsequentes. Os pacientes devem ser monitorados desde o início da infusão e suporte para os cuidados deve estar apropriadamente disponível. A infusão de **Torisel®** deve ser interrompida em todos os pacientes que apresentarem reação de infusão severa, devendo-se administrar terapia médica adequada. Uma avaliação do risco-benefício deve ser realizada antes da continuação da terapia com o **Torisel®** em pacientes com reações severas ou de ameaça à vida.

O sirolimo é o principal metabólito do tensirolimo; portanto, **Torisel®** deve ser administrado com cautela em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao sirolimo.

Como se recomenda a administração de um anti-histamínico H₁ aos pacientes antes do início da infusão intravenosa de tensirolimo, **Torisel®** deve ser usado com cautela em pacientes com hipersensibilidade conhecida a um anti-histamínico ou nos que não podem receber um anti-histamínico por outras razões médicas.

Se um paciente desenvolver uma reação de hipersensibilidade durante a infusão de **Torisel®** apesar da pré-medicação, a infusão deve ser interrompida e o paciente deve ser observado por, no mínimo, 30 a 60 minutos (dependendo da gravidade da reação). A critério do médico, o tratamento pode ser reinstituído com a administração de um antagonista de receptor H₁ (como a difenidramina), se não tiver sido administrado previamente, e/ou um antagonista de receptor H₂ (como 20 mg de famotidina intravenosa ou 50 mg de ranitidina intravenosa) aproximadamente 30 minutos antes do reinício da infusão do tensirolimo. A infusão pode então ser reinstituída em uma velocidade mais lenta (até 60 minutos).

Insuficiência Hepática

O tensirolimo foi avaliado em um estudo de Fase I com escalonamento de dose em 110 pacientes com níveis normais ou variáveis de insuficiência hepática como definido pela AST e níveis de bilirrubina e pacientes com transplante de fígado (Tabela 3). Pacientes com insuficiência hepática moderada e severa tiveram taxas aumentadas de eventos adversos e mortes, incluindo mortes causadas pela progressão do câncer subjacente durante o estudo (Tabela 3).

Tabela 3: Eventos Adversos em Pacientes com malignidades avançadas e insuficiência hepática ou função hepática normal

Função Hepática*	Intervalo de dose de tensirolimo (mg)	Eventos Adversos > Grau 3**	Mortes Totais*** n (%)
Normal (n = 25)	25 – 175	20 (80,0)	2 (8,0)
Leve (n = 39)	10 – 25	32 (82,1)	5 (12,8)
Moderada (n = 20)	10 – 25	19 (95,0)	8 (40,0)
Severa (n = 24)	7,5 – 1,5	23 (95,8)	13 (54,2)
Transplante de fígado (n = 2)	10	1 (50,0)	0 (0)

* Grupo de Função Hepática: normal = bilirrubina e AST ≤ ULN; leve = bilirrubina >1 – 1,5 x ULN ou AST > ULN; moderada = bilirrubina >1,5 – 3 x ULN; severa = bilirrubina >3 x ULN; transplante de fígado = qualquer bilirrubina e AST.

** Critério de Terminologia Comum para Eventos Adversos, versão 3.0, incluindo todas as causalidades.

*** Inclui mortes causadas pela progressão do câncer subjacente e reações adversas.

A segurança e farmacocinética do tensirolimo foram avaliadas em um estudo de Fase I com escalonamento de dose em 110 pacientes com câncer com insuficiência hepática de níveis normais ou variáveis. Pacientes com base de bilirrubina >1,5 x ULN apresentaram maior toxicidade do que os pacientes com base de bilirrubina ≤1,5 x ULN quando tratados com tensirolimo. A frequência global de reações adversas e mortes ≥ Grau 3, incluindo mortes devido a progressão da doença, foram maiores em pacientes com base de bilirrubina >1,5 x ULN. O tensirolimo é contraindicado em pacientes com bilirrubina >1,5 x ULN, devido ao aumento de risco de morte, incluindo mortes causadas pela progressão do câncer subjacente (ver item 4. Contraindicações).

Usar com cautela no tratamento de pacientes com insuficiência hepática leve. As concentrações de tensirolimo e seu metabólito sirolimo aumentaram em pacientes com elevados níveis de AST e bilirrubina. A avaliação dos níveis de bilirrubina e AST é recomendada antes do início do tratamento com tensirolimo e com subsequente periodicidade.

Hiperglicemia/Intolerância à glicose

O uso de **Torisel®** em pacientes com carcinoma de células renais foi associado a aumentos da glicose sérica. No Estudo pivotal, Fase III, para carcinoma de células renais (Estudo 3066K1-304), 26% dos pacientes apresentaram hiperglicemia como evento adverso. Isso pode resultar na necessidade de aumentar a dose ou iniciar a administração de insulina e/ou terapia com agente hipoglicemiante oral. Os pacientes devem ser orientados a relatar sede excessiva ou qualquer aumento de volume ou frequência da micção.

Infecções

Os pacientes podem estar imunossuprimidos e devem ser atentamente observados para a ocorrência de infecções, incluindo as oportunistas. Casos de pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (PJP), alguns fatais, foram relatados em pacientes que receberam tensirolimo, muitos dos quais também receberam corticosteroides ou outros agentes imunossupressores. Para pacientes que necessitam do uso simultâneo de corticosteroides ou outros agentes imunossupressores, deve ser considerada a profilaxia para PJP.

Doença Pulmonar Intersticial

Houve casos de pneumonite intersticial não-específica, incluindo relatos fatais, ocorridos em pacientes que receberam semanalmente o tensirolimo intravenoso. Alguns pacientes apresentavam-se assintomáticos ou tiveram sintomas mínimos com pneumonite detectada pela tomografia computadorizada ou pela radiografia torácica. Outros se apresentaram com sintomas como dispneia, tosse e febre. Alguns necessitaram da descontinuação do tensirolimo ou do tratamento com corticosteroides e/ou antibióticos, enquanto outros continuaram o tratamento sem nenhuma intervenção adicional.

É recomendável que os pacientes sejam submetidos a uma avaliação radiográfica inicial por tomografia computadorizada do pulmão ou radiografia de tórax antes do início da terapia com tensirolimo. Mantenha tais avaliações periodicamente, mesmo na ausência clínica de sintomas respiratórios.

É recomendado que os pacientes sejam monitorados de perto para a ocorrência de sintomas clínicos respiratórios.

Caso sintomas clínicos respiratórios significativos apareçam, considerar a suspensão da administração de tensirolimo até a recuperação e melhora dos achados radiográficos relacionados à pneumonite. Infecções oportunistas tais como pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (PJP) devem ser consideradas no diagnóstico diferencial. Tratamento empírico com corticosteroides e/ou antibióticos pode ser considerado. Para pacientes que necessitam do uso de corticosteroides, deve ser considerada a profilaxia para PJP.

Hiperlipidemia

O uso de tensirolimo foi associado a aumentos de colesterol e triglicérides séricos. No Estudo pivotal, hiperlipidemia foi relatada como evento adverso em 27% dos pacientes. Isso pode requerer início ou aumento na dose de agentes hipolipemiantes. O colesterol e os triglicérides séricos devem ser avaliados antes e durante o tratamento com tensirolimo.

Perfuração Intestinal

Casos de perfuração intestinal (incluindo resultados fatais) ocorreram em pacientes que receberam tensirolimo (ver item 9. Reações Adversas).

Complicações na Cicatrização de Feridas

O uso do tensirolimo vem sendo associado a anormalidades na cicatrização de feridas. Portanto, deve-se ter cautela ao usar **Torisel®** no período peri-operatório.

Sangramento Intracerebral

Pacientes com tumores no Sistema Nervoso Central (tumores primários no Sistema Nervoso Central ou metástases) e/ou recebendo terapia anticoagulante podem estar sob risco aumentado de desenvolvimento de sangramento intracerebral (incluindo resultados fatais) durante a terapia com tensirolimo.

Insuficiência renal

Insuficiência renal (incluindo resultados fatais) foi observada em pacientes recebendo tensirolimo para câncer de célula renal avançado e/ou com insuficiência renal preexistente (ver item 9. Reações Adversas).

Uso Concomitante de tensirolimo com sunitinibe

A combinação de tensirolimo e sunitinibe resultou em toxicidade dose-limitante. Toxicidades dose-limitantes (erupções cutâneas maculopapilares eritematosas Grau 3, gota/celulite que requerem hospitalização) foram observadas em 2 de cada 3 pacientes tratados na primeira coorte do estudo Fase I com doses intravenosas de 15 mg de tensirolimo por semana e doses orais de 25 mg de sunitinibe por dia (Dias 1-28 seguidos por pausa de 2 semanas).

Não foram realizados estudos dos efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

O tensirolimo não apresenta potencial de abuso. Não há evidências de dependência com o tensirolimo.

Uso Concomitante com Inibidores de Enzima Conversora de Angiotensina (ECA)

Reações do tipo edema angioneurótico (incluindo reações tardias que ocorreram dois meses após o início da terapia) foram observadas em alguns pacientes que receberam tensirolimo e inibidores da ECA concomitantemente.

Idosos

Baseado nos resultados do estudo de Fase III de carcinoma de células renais, pacientes idosos podem ter maior probabilidade de apresentarem algumas reações adversas, incluindo edema, diarreia e pneumonia.

Uso Pediátrico

O uso de **Torisel®** não é recomendado em pacientes pediátricos devido a dados insuficientes de eficácia.

Catarata

Catarata foi observada em alguns pacientes que receberam a combinação de tensirolimo e INF- α .

Agentes Indutores do Metabolismo do CYP3A

Agentes como carbamazepina, fenitoína, barbitúricos (fenobarbital), dexametasona, rifabutina, rifampicina e Erva de São João são indutores potentes do CYP3A4/5 e podem reduzir as exposições das moléculas ativas, o tensirolimo e seu metabólito sirolimo. Portanto, em pacientes com carcinoma de células renais, o tratamento concomitante com agentes com potencial de indução do CYP3A4/5 deve ser evitado. Se um tratamento alternativo não puder ser administrado, uma dose intravenosa semanal de até 50 mg deve ser considerada (ver item 6. Interações Medicamentosas).

Agentes Inibidores do Metabolismo do CYP3A

Agentes como inibidores da protease, antifúngicos, antibióticos macrolídeos e nefazodona são inibidores potentes do CYP3A4 e podem aumentar as concentrações sanguíneas das moléculas ativas, o tensirolimo e seu metabólito sirolimo. Portanto, o tratamento concomitante com agentes com potencial de inibição do CYP3A4 deve ser evitado. O suco e a fruta de toranja ou pomelo (grapefruit) também devem ser evitados pois aumentam a concentração plasmática do sirolimo (importante metabólito do tensirolimo). O tratamento concomitante com

inibidores moderados do CYP3A4 só deve ser administrado com cautela em pacientes recebendo 25 mg e deve ser evitado em pacientes recebendo doses maiores que 25 mg de tensirolimo.

Tratamentos alternativos com agentes sem potencial de inibição do CYP3A4 devem ser considerados (ver item 6. Interações Medicamentosas).

Níveis de AST/ALT e creatinina

Podem ser encontradas alterações bioquímicas dos níveis de AST/ALT e creatinina em pacientes em uso de **Torisel®**.

Vacinações

O uso de vacinas e o contato próximo com pessoas que receberam vacinas de microrganismos vivos devem ser evitados durante o tratamento com tensirolimo. São exemplos de vacinas de microrganismos vivos: sarampo, caxumba, rubéola, pólio oral, Bacillus Calmette-Guérin (BCG), febre amarela, varicela e febre tifoide TY21a.

Carcinogênese, Mutagênese e danos à Fertilidade

- **Carcinogênese** - Estudos de carcinogênese não foram conduzidos com tensirolimo. No entanto, sirolimo, o principal metabólito em seres humanos, foi carcinogênico em camundongos e ratos. Os seguintes efeitos foram reportados em camundongos/ratos nos estudos conduzidos com sirolimo: linfoma, adenoma e carcinoma hepatocelular e adenoma testicular.
- **Genotoxicidade** - tensirolimo não foi genotóxico em exames *in vitro* e *in vivo*. O tensirolimo não foi genotóxico em uma bateria de testes *in vitro* (mutação reversa bacteriana em *Salmonella typhimurium* e *Escherichia coli*, mutação em células de linfoma do rato e aberrações cromossômicas em células de ovário de hamster chinês) e em estudos *in vivo* (rato de micronúcleos).
- **Fertilidade** - Em ratos machos a fertilidade foi diminuída com dose > 0,5 mg/kg/dia (1,2 vezes a dose recomendada para humanos em mg/kg/dia e 0,19 vezes a dose recomendada em mg/m²). Ocorreu infertilidade a 5 mg / kg / dia (11,9 vezes a dose recomendada para humanos em mg/kg/dia e 1,9 vezes a dose humana recomendada em mg/m²). Além disso, houve degeneração dos túbulos testiculares, diminuição da concentração e da motilidade do esperma e diminuição no peso dos órgãos reprodutivos com doses > 0,5 mg/kg/dia. Estes efeitos foram observados em doses orais ≥ 3 mg/m²/dia (aproximadamente 0,2 vezes a dose intravenosa recomendada para humanos). A infertilidade ocorria a 30 mg/m²/dia. Em fêmeas, ocorreu incidência aumentada de perdas pré e pós implantação, resultando em um número reduzido de fetos vivos com doses orais ≥ 4,2 mg/m²/dia (aproximadamente 0,3 vezes a dose intravenosa recomendada para humanos) e doses ≥ 0,7 mg/kg/dia (1,7 vezes a dose recomendada em seres humanos em mg/kg/dia e 0,27 vezes a dose recomendada em mg/m²). O peso dos fetos forem menores com doses ≥ 1 mg/kg/dia (2,4 vezes a dose recomendada para humanos em mg / kg / dia e 0,39 vezes a dose recomendada em mg/m²).

Gravidez

Estudos de toxicidade em ratos mostraram maior mortalidade embrião/fetal e crescimento fetal menor com doses ≥ 0,45 mg/kg/dia (1,1 vezes a dose recomendada para humanos em mg/kg/dia e 0,18 vezes a dose recomendada em mg/m²). Estudos de toxicidade em coelhos tiveram os mesmos achados com doses > 0,6 mg/kg/dia (1,4 vezes a dose recomendada para humanos em mg/kg/dia e 0,47 vezes a dose recomendada em mg/m²). Em coelhos, houve maior incidência de protusão intestinal através do abdômen com dose de 0,9 mg/kg/dia (2,1 vezes a dose recomendada para humanos em mg/kg/dia e 0,7 vezes a dose recomendada em mg/m²).

Não existem estudos adequados e bem-controlados em mulheres grávidas com o uso do tensirolimo. Nos estudos de toxicidade animal em ratos e coelhos, houve aumento da mortalidade embriofetal e redução do crescimento fetal.

Não há informações disponíveis para trabalho de parto e parto.

Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. O risco potencial para humanos é desconhecido.

As mulheres com potencial para engravidar devem usar contracepção clinicamente aceitável durante o tratamento (e até 3 meses depois).

O tensirolimo intravenoso só deve ser usado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial ao embrião/feto.

Se uma paciente engravidar durante o tratamento com o tensirolimo, ela e seu médico devem discutir detalhadamente o diagnóstico, as opções alternativas e os riscos potenciais do tensirolimo para o feto em desenvolvimento.

Além disso, os homens devem ser adequadamente orientados antes do início do tratamento com o tensirolimo e necessitam entender o possível perigo de tomar um medicamento cujos efeitos sobre o feto ou o esperma são desconhecidos. Os homens com parceiras com potencial para engravidar devem usar contracepção clinicamente aceitável durante todo o tratamento e são recomendados a continuar esse uso por 12 semanas após a última dose do tensirolimo.

Torisel® é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação

Ainda não foram conduzidos estudos de lactação com o tensirolimo intravenoso.

Não se sabe se o tensirolimo é excretado no leite materno. Como muitos medicamentos são excretados no leite materno e como os efeitos da excreção do tensirolimo no leite materno ainda não foram estudados, as mulheres devem ser orientadas a evitar a amamentação enquanto estiverem tomando o tensirolimo.

Uso Geriátrico

Não foram observadas diferenças globais específicas na segurança entre os pacientes com menos de 65 ou os com mais de 65.

A sobrevida global (OS) em um subgrupo de pacientes com 65 anos ou mais (n =64) tratados com tensirolimo no Estudo pivotal foi menor que a observada naqueles com menos de 65 anos (ver item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacodinâmicas e item 2. Resultados de Eficácia). A importância clínica dessa análise de subgrupo não está clara.

Não se recomenda nenhum ajuste de dose específico para pacientes idosos.

Uso pediátrico

Existem poucos dados disponíveis sobre o uso do tensirolimo em pacientes pediátricos. A eficácia do tensirolimo em pacientes pediátricos com tumores sólidos recidivantes/refratários avançados ainda não foi estabelecida.

Torisel® foi estudado em um total de 71 pacientes (com idades entre 1 a 21 anos) com tumores sólidos reincidentes/persistentes em Fases de segurança I/II e estudo farmacodinâmico exploratório:

Na 1ª Parte, 19 pacientes com tumores sólidos recorrentes/persistentes avançados, receberam **Torisel®** nas doses de 10mg/m² a 150mg/m² como infusão intravenosa de 60 minutos, uma vez por semana, em ciclos de três semanas. A dose selecionada para a 2ª Parte foi de 75mg/m².

Na 2ª Parte, 52 pacientes com neuroblastoma, rabdomiossarcoma ou glioma de alto grau recorrentes/reincidentes, receberam **Torisel®** na dose semanal de 75mg/m². A taxa de resposta geral foi de 1,9%. Determinou-se que **Torisel®** administrado semanalmente na dose de 75mg/m² apresenta eficácia insuficiente em pacientes pediátricos com neuroblastoma, rabdomiossarcoma ou glioma de alto grau recorrentes/reincidentes.

Em geral, as reações adversas associadas ao uso de **Torisel®** em pacientes pediátricos foram similares a aquelas observadas em adultos. As reações adversas relatadas pela porcentagem mais alta dos pacientes foram hematológicas (anemia, leucopenia, neutropenia e trombocitopenia), metabólicas (hipercolesterolemia,

hiperlipidemia, hiperglicemias, aumento do nível plasmático de aspartato aminotransferase sérica [AST] e alanina aminotransferase [ALT]) e digestivas (mucosite, estomatite, náusea e vômito).

Farmacocinética

Em pacientes pediátricos com tumores sólidos reincidentes/persistentes, o *clearance* do tensirolimo foi menor e a exposição (AUC) foi maior do que nos adultos. Em contrapartida, a exposição ao sirolimo foi proporcionalmente reduzida em pacientes pediátricos, de forma que a exposição total mensurada pela soma das AUCs (AUC_{sum}) de tensirolimo e sirolimo foi comparável a dos adultos.

Possíveis alterações no resultado de exames laboratoriais

Podem ser encontradas alterações bioquímicas dos níveis de AST/ALT e creatinina em pacientes em uso de **Torisel®**.

Monitoramento Clínico do Paciente

Monitorar o paciente clínica e radiologicamente para observar evidências de regressão tumoral.

Monitoramento Laboratorial do Paciente

Em estudo Fase III randomizado, hemograma completo foi realizado semanalmente e o perfil bioquímico foi checado a cada duas semanas. O monitoramento laboratorial para pacientes recebendo **Torisel®** deve ser realizado de forma mais ou menos frequente de acordo com decisão médica. Colesterol sérico, glicemia e triglicerídeos devem ser avaliados antes e durante o tratamento.

Extravasamento

Não há evidências quanto a **Torisel®** ser irritante ou vesicante. Nenhum caso de dor ou necrose devido a extravasamento foi observado em estudo clínico pivotal.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uso Concomitante com Inibidores de Enzima Conversora de Angiotensina (ECA)

Reações do tipo edema angioneurótico (incluindo reações tardias que ocorreram dois meses após o início da terapia) foram observadas em alguns pacientes que receberam tensirolimo e inibidores da ECA concomitantemente.

Agentes Indutores do Metabolismo do CYP3A

A administração concomitante de **Torisel®** com a rifampicina, um potente indutor da CYP3A4/5, não teve efeito significativo sobre a C_{máx} (concentração máxima) e a AUC do tensirolimo, após a administração intravenosa, mas reduziu a C_{máx} do sirolimo em 65% e a AUC em 56%, e a AUC_{somatária} (composta da AUC do tensirolimo + AUC do sirolimo) em 41% em comparação ao tratamento com o tensirolimo isoladamente. Portanto, o tratamento concomitante com agentes com potencial de indução do CYP3A4/5 deve ser evitado. Se um tratamento alternativo não puder ser administrado, uma administração intravenosa semanal do tensirolimo de até 50 mg deve ser considerada para pacientes com carcinoma de células renais (ver item 5. Advertências e Precauções).

O tratamento concomitante com agentes com potencial de indução do CYP3A4/5, tais como carbamazepina, fenitoína, barbitúricos (fenobarbital), dexametasona, rifabutina, rifampicina e Erva de São João, deve ser evitado.

Agentes Inibidores do Metabolismo do CYP3A

A administração concomitante do tensirolimo com cetoconazol, um potente inibidor da CYP3A4, não teve efeito significativo sobre a C_{máx} ou a AUC do tensirolimo; no entanto, a AUC do sirolimo aumentou 3,1 vezes e a AUC_{somatária} aumentou 2,3 vezes em comparação ao tensirolimo isoladamente. As substâncias que são inibidoras potentes da atividade da CYP3A4 aumentam as concentrações sanguíneas do sirolimo.

O suco e a fruta de toranja ou pomelo (grapefruit) também devem ser evitados pois aumentam a concentração plasmática do sirolímo (importante metabólito do tensirolímo).

O tratamento concomitante de tensirolímo com agentes com forte potencial de inibição do CYP3A4 deve ser evitado (ver item 5. Advertências e Precauções). O tratamento concomitante com inibidores moderados do CYP3A4 deve ser administrado com cautela em pacientes recebendo 25 mg e deve ser evitado em pacientes recebendo doses maiores que 25 mg de tensirolímo.

Interações com Medicamentos Metabolizados pelo CYP2D6

Em 23 indivíduos saudáveis, a concentração da desipramina, um substrato do CYP2D6, permaneceu inalterada quando a dose de 25 mg de tensirolímo foi administrada concomitantemente. Não está previsto um efeito clinicamente significativo ao se administrar o tensirolímo concomitantemente a agentes metabolizados pelo CYP2D6.

Interações com drogas que são substratos da glicoproteína P

Em um estudo *in vitro*, **Torisel®** inibiu o transporte da digoxina, um substrato da glicoproteína P, com um valor de IC₅₀ igual a 2 µM. Não são conhecidas as implicações clínicas relacionadas à administração concomitante de substratos da glicoproteína P.

Níveis de AST/ALT e creatinina

Podem ser encontradas alterações bioquímicas dos níveis de AST/ALT e creatinina em pacientes em uso de **Torisel®**.

Vacinações

O uso de vacinas e o contato próximo com pessoas que receberam vacinas de microrganismos vivos devem ser evitados durante o tratamento com tensirolímo. São exemplos de vacinas de microrganismos vivos: sarampo, caxumba, rubéola, pólio oral, Bacillus Calmette-Guérin (BCG), febre amarela, varicela e febre tifoide TY21a.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Torisel® deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8°C), protegido da luz. Durante a manipulação e o preparo das soluções, **Torisel®** deve ficar ao abrigo de luz ambiente excessiva e da luz solar.

Torisel® e o seu diluente possuem prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

O diluente para **Torisel®** pode ser armazenado em temperatura ambiente controlada (20 - 25°C) até ser misturado com o produto, quando passa a ser necessário o armazenamento sob refrigeração e ao abrigo da luz. Sozinho, o diluente é química e fisicamente estável por 24 meses quando armazenado sob refrigeração.

A mistura da solução injetável concentrada com o diluente é estável por até 24 horas em temperatura ambiente controlada de 20 a 25°C.

Após diluição da solução com tensirolímo em solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% (250 mL), esta deve ser usada em até 6 horas após o preparo e deve ser armazenada em temperatura ambiente e ao abrigo da luz excessiva e da luz solar.

O produto com tensirolímo deve ser coberto e protegido da luz solar direta e indireta e luz fluorescente não-protégida durante o preparo e a administração da infusão.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas:

Torisel® apresenta-se como uma solução límpida, incolor a amarelo clara, essencialmente livre de partículas visíveis.

O diluente apresenta-se como uma solução límpida a levemente turva, amarela clara a amarela, essencialmente livre de partículas visíveis

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Torisel® não deve ser adicionado diretamente a soluções de infusão aquosas. A adição direta de **Torisel®** a soluções aquosas resultará na precipitação do medicamento. Misturar sempre **Torisel®** com o seu diluente antes da adição nas soluções de infusão. Recomenda-se que **Torisel®** seja administrado em solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% após a mistura com o diluente. A estabilidade do **Torisel®** em outras soluções de infusão ainda não foi avaliada. A adição de outros medicamentos ou suplementos nutricionais às soluções do tensirolimo em solução injetável de cloreto de sódio ainda não foi avaliada e deve ser evitada. O tensirolimo é degradado tanto por ácidos como por bases e, por isso, a combinação do tensirolimo com agentes capazes de modificar o pH da solução deve ser evitada.

Torisel® deve ser usado por infusão intravenosa (IV).

Torisel® deve ser coberto e protegido da luz solar direta e indireta e luz fluorescente não-protégida durante o preparo e a administração da infusão. **Torisel®** deve passar por inspeção visual para material particulado e alteração de cor após a reconstituição e antes da administração. As bolsas/frascos que entrarem em contato com **Torisel®** devem ser de vidro, poliolefina ou polietileno.

Após a combinação da solução injetável concentrada com o diluente fornecido, injetar a mistura rapidamente na solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%. A solução de infusão diluída final deve ser administrada em até seis horas da primeira diluição da solução injetável concentrada com o diluente.

Uma área designada deve ser definida para a preparação da solução e de sua diluição (preferencialmente sob capela de fluxo laminar bem ventilado). Utilizar apenas capela de fluxo laminar vertical.

O tratamento deve ser mantido até o paciente não apresentar mais benefício clínico com a terapia ou até ocorrer toxicidade inaceitável. Não foi necessária modificação especial da dose para nenhuma das populações estudadas (p.ex., sexo, idosos).

Orientações para a Administração Intravenosa:

- **Torisel®** e seu diluente devem ser armazenados sob refrigeração entre 2°C e 8°C e ao abrigo da luz (ver item 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento). **Torisel®** deve ser coberto e protegido da luz solar direta e indireta e luz fluorescente não-protégida durante o preparo e a administração da infusão. Não são necessários outros cuidados com relação à proteção da bolsa de infusão.
- **Torisel®** e seu diluente devem passar por inspeção visual para material particulado e alteração de cor antes da administração. As bolsas/frascos que entrarem em contato com **Torisel®** devem ser de vidro, poliolefina ou polietileno. **Torisel®** não deve ser adicionado diretamente a soluções de infusão aquosas. A adição direta de **Torisel®** a soluções aquosas resultará na precipitação do medicamento.

Não use na presença de partículas. Use um novo frasco.

Pré-medicação

Os pacientes devem receber medicação profilática com 25 mg a 50 mg de difenidramina intravenosa (ou equivalente) aproximadamente 30 minutos antes do início de cada dose da infusão de **Torisel®**. Se uma reação de hipersensibilidade/infusão se desenvolver durante a infusão do tensirolimo, a infusão deve ser interrompida. Após a reação ser resolvida adequadamente e a critério do médico, o tratamento pode ser reinstituído com a administração de um antagonista de receptor H₁ (ou equivalente), se não tiver sido administrado previamente, e/ou um antagonista de receptor H₂ (como 20 mg de famotidina intravenosa ou 50 mg de ranitidina intravenosa)

aproximadamente 30 minutos antes do reinício da infusão do tensirolimo. A infusão pode então ser reinstituída em uma velocidade mais lenta (até 60 minutos) (ver item 5. Advertências e Precauções).

Diluição

No preparo da solução de administração de **Torisel®**, seguir o processo de diluição em duas etapas mencionado a seguir de maneira asséptica:

- **Etapa 1:** Injetar 1,8 mL do diluente de **Torisel®** no frasco-ampola do produto. Homogeneizar adequadamente invertendo o frasco-ampola. A concentração do medicamento será de 10 mg/mL. Deixar em repouso por tempo suficiente para que as bolhas de ar desapareçam. A solução é límpida a levemente turva, incolor a amarelo-clara a amarela, caracteristicamente isenta de material particulado visível. Um volume de 1,2 mL da solução injetável concentrada contém 30 mg do produto. Quando 1,2 mL da solução injetável concentrada são combinados a 1,8 mL do diluente, o volume total é de 3,0 mL. O volume total de 3,0 mL contém um total de 30 mg de tensirolimo (a 10 mg/mL). A mistura da solução injetável concentrada com o diluente é estável por até 24 horas em temperatura ambiente controlada de 20°C a 25°C.
- **Etapa 2:** Retirar a quantidade necessária da mistura de **Torisel®**/Diluente da Etapa 1 (10 mg/mL) e injetar rapidamente em 250 mL de solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% para garantir uma mistura adequada. Homogeneizar a solução invertendo a bolsa ou o frasco. Evitar agitação excessiva, pois isso pode formar espuma.

A solução diluída final na bolsa ou frasco deve passar por inspeção visual para matéria particulada e descoloração.

Administração

- A solução de infusão diluída final deve ser administrada em até seis horas após a adição da mistura da solução injetável concentrada com o diluente à solução de cloreto de sódio.
- **Torisel®** é administrado em infusão de 30-60 minutos, uma vez por semana. O uso de uma bomba de infusão é o método de administração preferido para garantir uma administração precisa do medicamento.
- Os materiais adequados para a administração devem ser de vidro, poliolefina ou polietileno para evitar a perda excessiva do medicamento e para diminuir a taxa de extração do di-(2-etilexil)ftalato (DEHP). Os materiais para administração não devem ser feitos de DEHP nem de cloreto de polivinila (PVC) com o filtro adequado. Um filtro polietersulfona em linha com tamanho de poro de até 5 micrões é recomendado para a administração a fim de evitar a possibilidade de entrada de partículas maiores do que 5 micrões. Caso o conjunto de administração disponível não possua um filtro incorporado em linha, um filtro deve ser adicionado ao final do conjunto (ex.: um filtro final) antes da mistura alcançar a veia do paciente. Diferentes filtros finais podem ser utilizados, com tamanho de poro de filtro de 0,2 a 5 micrões. Não é recomendado o uso de um filtro final e um filtro em linha simultaneamente.

É importante que as recomendações sejam atentamente seguidas.

Torisel®, quando reconstituído, contém polissorbato 80, que sabidamente aumenta a taxa de extração do di-(2-etilexil)ftalato (DEHP) do cloreto de polivinila (PVC). Isso deve ser levado em consideração durante o preparo e a administração de **Torisel®**, incluindo o tempo de armazenamento na bolsa de PVC após a reconstituição. É importante que as recomendações sejam atentamente seguidas.

Carcinoma de células renais

A dose recomendada de **Torisel®** para carcinoma de células renais avançado é de 25 mg, administrada em infusão de 30-60 minutos, uma vez por semana.

O tratamento das suspeitas de reações medicamentosas pode requerer a interrupção temporária e/ou a redução da dose da terapia com **Torisel®**. Se a reação suspeita não for tratável com atrasos na administração, **Torisel®** pode ser reduzido em decréscimos de 5 mg/semana.

Uso em pacientes com insuficiência renal

Após uma dose intravenosa de 25 mg de tensirolimo marcado com [¹⁴C] em indivíduos saudáveis, a eliminação renal da radioatividade total foi de 4,6% da dose administrada. A eliminação renal é uma via secundária; portanto, não é de se esperar que um comprometimento renal influencie consideravelmente a exposição ao medicamento e não é necessário ajuste da dose de **Torisel®** em pacientes com comprometimento renal. Ainda não foram conduzidos estudos em pacientes com comprometimento renal em níveis variados.

Torisel® ainda não foi estudado em pacientes submetidos a hemodiálise.

Uso em pacientes com insuficiência hepática

A segurança e a farmacocinética do tensirolimo foram avaliadas em um estudo de Fase I com escalonamento de dose em 110 pacientes com câncer com insuficiência hepática de níveis normais ou variáveis. Pacientes com bilirrubina basal >1,5 x ULN apresentaram maior toxicidade do que os pacientes com bilirrubina basal ≤1,5 x ULN quando tratados com tensirolimo. A frequência global de reações adversas e mortes ≥ Grau 3, incluindo mortes devido a progressão da doença, foram maiores em pacientes com bilirrubina basal >1,5 x ULN. O tensirolimo é contraindicado em pacientes com bilirrubina >1,5 x ULN, devido ao aumento de risco de morte, incluindo mortes causadas pela progressão do câncer subjacente (ver item 4. Contraindicações).

Usar com cautela no tratamento de pacientes com insuficiência hepática leve. As concentrações de tensirolimo e seu metabólito sirolimo aumentaram em pacientes com aspartato aminotransferase (AST) ou bilirrubina elevadas. A avaliação dos níveis de bilirrubina e AST é recomendada antes do início de tensirolimo e com subsequente periodicidade.

Uso em Crianças

Existem poucos dados disponíveis sobre o uso do tensirolimo em pacientes pediátricos. A eficácia do tensirolimo em pacientes pediátricos com tumores sólidos recidivantes/refratários avançados ainda não foi estabelecida (ver Uso pediátrico).

Uso em Idosos

Não se recomenda nenhum ajuste de dose específico para pacientes idosos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A seguir estão listadas as reações adversas relacionadas ao uso de **Torisel®**.

A frequência esperada das reações adversas para **Torisel®** é apresentada de acordo com as categorias de frequência do CIOMS:

Muito Comum:	≥ 10%
Comum:	≥ 1% e < 10%
Incomum:	≥ 0,1% e < 1%
Rara:	≥ 0,01% e < 0,1%
Muito Rara:	< 0,01%
Não conhecida	não pode ser estimada com os dados disponíveis

Classe de Sistema Corpóreo	Frequência	Reação Adversa	Todos os graus (%)	Graus 3/4 (%)
Infecções e Infestações	Muito comum	Infecções bacterianas e virais (incluindo infecção, infecção viral, celulite, herpes zóster, herpes oral, influenza, herpes simples, infecção bacteriana, bronquite, abscesso, infecção de ferida, infecção de ferida pós-operatória) Infecção do trato urinário (incluindo	18,8 10,1	1,4 2,4

Classe de Sistema Corpóreo	Frequência	Reação Adversa	Todos os graus (%)	Graus 3/4 (%)
Desordens do sistema urinário e genital	Comum	disúria, hematúria, cistite, aumento da frequência urinária)		
		Pneumonia*	7,7	2,9
		Infecção do trato respiratório superior	6,3	0,0
		Candidíase (incluindo candidíase oral e anal e infecção fúngica/infecção fúngica de pele)	3,8	0,0
		Faringite	1,9	0,0
		Rinite	1,9	0,0
		Sinusite	1,4	0,0
	Incomum	Foliculite	1,4	0,0
		Laringite	0,5	0,0
		Sepse	0,5	0,5
Desordens do sistema linfático e sanguíneo	Muito Comum	Anemia	39,4	16,3
	Comum	Trombocitopenia	11,5	1,4
		Neutropenia	5,8	2,9
		Leucopenia	5,3	0,5
		Linfopenia	5,3	4,3
Desordens do sistema imunológico	Comum	Reações de hipersensibilidade /alérgicas/hipersensibilidade à droga	9,1	0,5
Desordens do sistema nutricional e metabolismo	Muito comum	Anorexia	31,7	2,9
		Hiperglicemia	23,1	10,6
	Comum	Hipercolesterolemia	20,2	0,5
		Hipertrigliceridemia	20,2	3,4
		Hipocalêmia	9,1	3,4
		Hipofosfatemia	7,2	4,3
		Desidratação	4,8	2,4
		Hipocalcemia	4,8	1,0
	Incomum	Diabetes melito	4,3	1,0
		Hiperlipidemia	1,4	0,0
Desordens psiquiátricas	Muito comum	Insônia	12,5	0,5
	Comum	Ansiedade	7,7	0,0
		Depressão	3,8	0,0
Desordens do sistema nervoso	Muito comum	Disgeusia	18,8	0,0
		Dor de cabeça	15,4	0,5
	Comum	Tontura	9,6	0,5
		Parestesia	4,8	0,5
		Sonolência	3,8	0,5
		Ageusia	1,0	0,0
	Incomum	Convulsões	1,0	0,0
		Hemorragia intracraniana	0,5	0,5
Desordens oculares	Comum	Conjuntivite (incluindo conjuntivite, distúrbios de lacrimejamento)	4,8	0,5
Desordens cardíacas	Comum	Derrame pericárdico (incluindo derrame pericárdico de significância hemodinâmica, requerendo intervenção)	1,0	0,5

Classe de Sistema Corpóreo	Frequência	Reação Adversa	Todos os graus (%)	Graus 3/4 (%)
Desordens vasculares	Comum	Hipertensão	6,3	1,4
		Tromboembolismo venoso (incluindo trombose venosa profunda)	1,4	1,4
		Tromboflebite	1,0	0,0
Desordens respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito comum	Tosse	26,0	0,5
		Dispneia*	25,5	7,7
		Epistaxe	13,0	0,0
Desordens gastrintestinais	Comum	Derrame pleural	3,8	2,9
		Embolia pulmonar*	1,0	0,5
		Doença pulmonar intersticial**	2,9	0,5
Desordens do sistema subcutâneo e pele	Muito comum	Náusea	37,5	2,4
		Diarreia	28,8	1,4
		Estomatite (incluindo ulceração da boca, estomatite, glossite)	21,2	1,0
		Constipação	20,7	0,0
		Vômito	20,2	1,9
		Dor abdominal	14,9	3,4
	Comum	Distensão abdominal	6,3	0,5
		Estomatite aftosa	3,8	0,5
		Hemorragia gastrointestinal (incluindo hemorragia retal, hemorroidal, labial e bucal)	3,4	1,0
		Disfagia	2,4	0,0
		Gastrite	1,0	0,0
		Dor oral	1,4	0,0
Desordens do tecido conectivo musculoesquelético e ósseo	Incomum	Gengivite	1,4	0,0
		Perfuração intestinal*	0,5	0,0
Desordens dos sistemas renal e urinário	Muito comum	Rash cutâneo (incluindo rash, rash pruriginoso, rash maculopapular, rash generalizado, rash macular, rash papular, rash pustular, eczema)	43,8	4,8
		Prurido (Incluindo prurido generalizado)	19,2	0,5
		Pele seca	10,1	0,5
		Distúrbios ungueais	7,7	0,0
		Acne	6,3	0,0
	Comum	Dermatite exfoliativa	2,4	0,0
		Dermatite	1,9	0,0
Desordens gerais e condições no local de administração	Muito comum	Dor nas costas	17,8	2,4
		Artralgia	16,8	1,0
Desordens gerais e condições no local de administração	Comum	Mialgia (incluindo mialgia, cãibras)	6,3	0,0

Classe de Sistema Corpóreo	Frequência	Reação Adversa	Todos os graus (%)	Graus 3/4 (%)
Comum	Comum	Fadiga	39,4	10,6
		Pirexia	23,1	0,5
		Astenia*	19,7	2,4
		Mucosite	18,3	1,9
		Dor torácica	11,5	0,5
		Dor	9,6	2,4
		Calafrios	6,3	0,0
		Comprometimento da cicatrização de ferida	1,0	0,0
Investigações	Muito comum	Creatinina sanguínea aumentada	12,5	1,9
	Comum	Aspartato aminotransferase (AST) aumentada	9,1	1,9
		Alanina aminotransferase (ALT) aumentada	6,3	0,5

*Um caso fatal relatado.

** Doença pulmonar intersticial é definida por um conjunto de termos preferenciais relacionados: doença pulmonar intersticial, pneumonite*, alveolite.

Pós-marketing e outras experiências clínicas

Classe do Órgão do Sistema	Frequência	Reações adversas
Transtornos do sistema imunológico	Desconhecida	Reações do tipo edema angioneurótico
Transtornos do tecido cutâneo e subcutâneo	Desconhecida	Síndrome de Stevens-Johnson
Transtornos do tecido musculoesquelético e conectivo	Desconhecida	Rabdomiólise
Infecções e infestações	Rara	Pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i>

Reações do tipo edema angioneurótico foram relatadas em alguns pacientes que receberam simultaneamente tensirolímo e inibidores da ECA.

Foram relatados casos de pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (PJP), alguns fatais (ver item 5. Advertências e Precauções).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há tratamento específico para a superdosagem com **Torisel®**, no entanto, **Torisel®** vem sendo administrado com segurança a pacientes com câncer em doses intravenosas repetidas elevadas de até 220 mg/m².

Sinais e sintomas de intoxicação podem ocorrer, tais como: trombose, dor e cólicas abdominais, perfuração intestinal, doença pulmonar intersticial, convulsões, psicoses (se sentir observado por outras pessoas ou que estejam controlando seu comportamento, sentimento de que as pessoas podem ouvir seus pensamentos, sentir, ver ou ouvir coisas que não existem), perda do controle da bexiga, mudanças importantes do humor ou estado mental, vômito severo, algumas vezes com sangue e perda rápida de consciência.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III – DIZERES LEGAIS

MS – 1.2110.0276

Farmacêutica Responsável: Edina S. M. Nakamura - CRF-SP nº 9258

Registrado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1860
São Paulo – SP – Brasil
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Fabricado e embalado (emb. primária) por:

Pierre Fabre Medicament Production
Idron, França

Embalado (emb. secundária) por:

Wyeth Lederle S.r.l
Catania, Itália

Diluente fabricado por:

Wyeth Lederle S.r.l
Catania, Itália

Importado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Rodovia Castelo Branco, km 32,5
Itapevi – SP – Brasil
CNPJ nº. 61.072.393/0039-06

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
USO RESTRITO A HOSPITAIS

TRSSOI_07

S@C
08000-160625
sacwy@wyeth.com
www.wyeth.com.br

Wyeth®



HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/dez/2014		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/dez/2014		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> • COMPOSIÇÃO • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 	VP e VPS	25 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 1,2 ML + FA VD INC DIL X 1,8 ML
13/mar/2014	0183271149	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/mar/2014	0183271149	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS 	VP e VPS	25 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 1,2 ML + FA VD INC DIL X 1,8 ML
17/fev/2014	0120676/14-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/fev/2014	0120676/14-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/fev/2014	<ul style="list-style-type: none"> • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS • DIZERES LEGAIS 	VP e VPS	25 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 1,2 ML + FA VD INC DIL X 1,8 ML



16/mai/2013	0390720/13-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/mai/2013	0390720/13-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/mai/2013	<ul style="list-style-type: none">• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES• REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	25 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 1,2 ML + FA VD INC DIL X 1,8 ML
12/abr/2013	0278193/13-0	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/abr/2013	0278193/13-0	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/abr/2013	Versão Inicial	VP e VPS	25 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 1,2 ML + FA VD INC DIL X 1,8 ML