



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

TEMSIROLIMUS

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos. Inhibidores de la quinasa de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR).

Código ATC: L01EG01.

3.1. Farmacodinamia

Mecanismo de acción

El temsirólimus es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de la rapamicina en las células de mamífero). El temsirólimus se une a una proteína intracelular (FKBP-12), y el complejo proteína/temsirólimus se une e inhibe la actividad de mTOR, que controla la división celular.

In vitro, a concentraciones elevadas (10-20 μ M), el temsirolimus es capaz de unirse e inhibir a mTOR en ausencia de FKBP-12. Se observó que, tras la dosis, la respuesta de inhibición del crecimiento celular tenía carácter bifásico. Las concentraciones elevadas resultaron en la inhibición completa del crecimiento celular *in vitro*, mientras que la inhibición mediada por sólo el complejo FKBP-12/temsirólimus resultó en una disminución de la proliferación celular en torno al 50%. A concentraciones nanomolares, la inhibición de la actividad de mTOR da lugar al retraso del crecimiento en G1, y a concentraciones micromolares, a la detención del crecimiento de las células tumorales tratadas, como consecuencia de la interrupción selectiva de la traducción de ciertas proteínas reguladoras del ciclo celular, como las ciclinas de tipo D, c-myc y ornitina descarboxilasa.

Cuando se inhibe la actividad de mTOR, se bloquea su capacidad de fosforilar y, en consecuencia, de controlar la actividad de los factores implicados en la traducción proteica (4E-BP1 y S6K, ambos en situación posterior a mTOR en la vía de la quinasa P13/AKT) que controlan la división celular.

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

3.2. Farmacocinética

Absorción

Tras la administración de una sola dosis intravenosa de 25mg de temsirolimus en pacientes con cáncer, la media de la $C_{máx}$ en sangre completa fue de 585 ng/mL (coeficiente de variación, [CV] = 14%) y la media del AUC en sangre fue de 1627 ng·h/mL (CV = 26%).

En los pacientes tratados con 175 mg a la semana durante 3 semanas seguidos por 75 mg a la semana, el valor estimado de la $C_{máx}$ en sangre completa al término de la perfusión fue de 2457 ng/mL durante la semana 1, y 2574 ng/mL durante la semana 3.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

Tras una sola dosis intravenosa de 25 mg de temsirolimus, la media DE del aclaramiento sistémico del temsirolimus en sangre completa fue de 11,4 - 2,4 L/h. Los valores medios de las semividas de temsirolimus y sirolimus fueron 17,7 horas y 73,3 horas, respectivamente. Tras la administración de temsirolimus marcado con C14, su eliminación tuvo lugar fundamentalmente por heces (78%), mientras que la eliminación renal del principio activo y de sus metabolitos supuso el 4,6% de la dosis administrada. En las muestras de heces humanas no se detectaron conjugados de sulfato o glucurónido, lo que sugiere que la sulfatación o glucuronidación no parecen ser las rutas más importantes implicadas en la eliminación de temsirolimus. Por tanto, no se espera que los inhibidores de estas rutas metabólicas afecten a la eliminación de temsirolimus. Los valores del aclaramiento del plasma predichos por un modelo tras la administración de una dosis de 175 mg durante 3 semanas y, posteriormente, 75 mg durante 3 semanas indican unas concentraciones valle de temsirolimus y su metabolito sirolimus de aproximadamente 1,2 ng/mL y 10,7 ng/mL, respectivamente.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Insuficiencia hepática

Temsirolimus debe utilizarse con precaución cuando se tratan pacientes con insuficiencia hepática.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

En la población pediátrica, el aclaramiento de temsirolimus fue inferior y la exposición (área bajo la curva, AUC) fue superior a la de los adultos. Por el contrario, la exposición a sirolimus se redujo proporcionalmente en pacientes pediátricos, de tal forma que la exposición total resultante de la suma de las AUCs de temsirolimus y sirolimus (AUCsum) fue comparable a la de los adultos.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

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

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

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

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

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

En ratón, rata y mono se observaron disminuciones en el peso testicular y/o lesiones histológicas (por ejemplo, atrofia tubular y células tubulares gigantes). En ratas estos cambios estuvieron acompañados de una disminución del peso de órganos sexuales accesorios (epidídimo, próstata, vesícula seminal).

En los estudios de toxicidad sobre la reproducción en el animal, se observaron disminución de la fertilidad y reducciones parcialmente reversibles de las cifras de espermatozoides en la rata macho.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

La exposición en los animales fue inferior a las observadas en los seres humanos tratados con las dosis clínicamente relevantes de temsirólimus.

4. INDICACIONES

Tratamiento del carcinoma avanzado de células renales.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

25 mg en infusión IV durante 30 a 60 minutos una vez por semana.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes que presentan insuficiencia renal. Temsirólimus se debe utilizar con precaución en pacientes que presentan insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

Temsirólimus se debe utilizar con precaución en pacientes que presentan insuficiencia hepática.

No se recomienda ajuste de la dosis en pacientes que presentan CCR avanzado e insuficiencia hepática de leve a moderada. En pacientes con CCR e insuficiencia hepática grave, se debe reducir la dosis.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se precisa un ajuste específico de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de temsirólimus en pacientes pediátricos.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Este medicamento se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Deberá continuarse el tratamiento con temsirólimus hasta que el paciente deje de mostrar beneficio clínico o hasta que presente una toxicidad inaceptable. Temsirólimus se administra únicamente por vía intravenosa. La solución diluida se debe administrar mediante perfusión intravenosa. El vial de concentrado se debe diluir primero con 1,8 mL del disolvente suministrado para lograr una concentración de temsirólimus de 10 mg/mL.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gov.ve>

Se debe extraer la cantidad requerida de la mezcla de temsirólimus-disolvente (10 mg/mL) y, a continuación, inyectarse rápidamente en solución de cloruro sódico 9 mg/mL (0,9%).

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: Infecciones bacterianas y víricas (incluyendo: celulitis, herpes zóster, herpes oral, gripe, herpes simple, herpes zóster oftálmico, infección bacteriana, bronquitis, abscesos, infección de cicatrices, infecciones en las cicatrices postcirugía). Neumonía (incluyendo neumonía intersticial).

Frecuentes: Sepsis (incluyendo shock séptico). Candidiasis (incluyendo candidiasis oral y anal) e infecciones fúngicas/infecciones fúngicas de la piel, Infección del tracto urinario (incluyendo cistitis), Infección del tracto respiratorio superior, faringitis, rinitis, sinusitis, foliculitis.

Poco frecuentes: Laringitis.

Raras: Neumonía causada por *Pneumocystis jiroveci*.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Neutropenia, trombocitopenia, anemia.

Frecuentes: Leucopenia, linfopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Reacciones alérgicas de hipersensibilidad.

Frecuencia no conocida: Reacciones del tipo edema angioneurótico.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Hiperglicemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, disminución del apetito, hipopotasemia.

Frecuentes: Diabetes mellitus, deshidratación, hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperlipemia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: Insomnio.

Frecuentes: Depresión, ansiedad, somnolencia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Disgeusia, cefalea.

Frecuentes: Mareo, parestesia, ageusia.

Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal.

Trastornos oculares

Frecuentes: Conjuntivitis (incluyendo conjuntivitis, problemas de lagrimeo).

Poco frecuentes: Hemorragia ocular.

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Derrame pericárdico.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipertensión, tromboembolismo venoso (incluyendo trombosis venosa profunda, trombosis venosa), tromboflebitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Disnea, epistaxis, tos.

Frecuentes: Enfermedad pulmonar intersticial, derrame pleural.

Poco frecuentes: Embolismo pulmonar.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal.

Frecuentes: Hemorragia gastrointestinal (incluidas anales, rectales, hemorroidales, del labio, hemorragias bucales y sangrado gingival), gastritis, disfagia, distensión abdominal, estomatitis aftosa, dolor oral, gingivitis.

Poco frecuentes: Perforación intestinal/duodenal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Exantema (Incluidos exantema, exantema pruriginoso, exantema maculopapular, exantema generalizado, exantema macular, exantema papular). Prurito (incluido prurito generalizado), piel seca.

Frecuentes: Dermatitis, erupción exfoliativa, acné, Trastornos en las uñas, equimosis, petequias

Frecuencia no conocida: Síndrome de Stevens-Johnson.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Artralgias, dolor lumbar





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Frecuentes: Mialgias, fallo renal.
Frecuencia no conocida: Rabdomiólisis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fatiga, edema (Incluidos edema generalizado, edema facial, edema periférico, edema escrotal, edema genital), astenia, mucositis, pirexia, dolor, escalofríos

Frecuentes: Dolor torácico, alteración de la cicatrización de heridas.

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: Elevación de creatinina sérica,

Frecuentes: Elevación de aspartato aminotransferasa, elevación de alanina aminotransferasa.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

La combinación de temsirálimus y sunitinib dio lugar a una toxicidad limitante de la dosis con erupción maculopapular eritematosa de Grado 3/4, gota/celulitis requiriendo hospitalización), esto se presentó en 2 de cada 3 pacientes tratados en la primera cohorte del estudio en Fase 1 con dosis de 15 mg semanales de temsirálimus vía intravenosa y 25 mg diarios de sunitinib vía oral (Días 1-28 seguidos de dos semanas de descanso).

Se ha observado un aumento en la incidencia de edema angioneurótico (que incluye reacciones retrasadas producidas dos meses tras el inicio de la terapia) en pacientes tratados con temsirálimus u otros inhibidores de mTOR en combinación con un inhibidor de la ECA (p. ej., ramipril) y/o un antagonista del calcio (p. ej., amlodipina).

La coadministración de temsirálimus con rifampicina, un potente inductor de CYP3A4/5, careció de efectos significativos sobre la concentración máxima (C_{máx}) y el área bajo la curva de concentración a lo largo del tiempo (AUC) del temsirálimus en su administración intravenosa, pero redujo la C_{máx} y el AUC del sirolimus en un 65% y 56%, respectivamente, en comparación con el tratamiento con temsirálimus solo. Por tanto, debe evitarse el tratamiento concomitante con agentes con potencial de inducción de CYP3A4/5 (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina e hipérico).





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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

Por tanto, las sustancias que son potentes inhibidores de la actividad de CYP3A4 (por ejemplo, nelfinavir, ritonavir, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, nefazodona) aumentan las concentraciones plasmáticas de Sirolimus. Debe evitarse el tratamiento concomitante de temsirólimus con estos agentes.

El tratamiento concomitante con inhibidores moderados de CYP3A4 (por ejemplo, diltiazem, verapamilo, claritromicina, eritromicina, aprepitant, amiodarona) se administrará con precaución únicamente en los pacientes tratados con 25 mg y deberá evitarse en los tratados con temsirólimus a dosis superiores a 25 mg.

La concentración de desipramina, un sustrato del CYP2D6, no se vio afectada tras la administración concomitante de 25 mg de temsirólimus en 23 sujetos sanos.

En 36 pacientes con LCM, incluyendo 4 metabolizadores lentos, se investigó el efecto de la inhibición de CYP2D6 tras la administración de dosis únicas de 175 mg y 75 mg de temsirólimus.

El análisis farmacocinético de la población basado en un pequeño muestreo indicó que no había un efecto de interacción clínicamente significativo sobre el AUC y la $C_{máx}$ del sustrato de CYP2D6, desipramina. No se anticipa que haya un efecto clínicamente significativo cuando se administra temsirólimus junto con medicamentos que sean metabolizados por el CYP2D6.

No se ha estudiado el efecto de una dosis de 175 o 75 mg de temsirólimus sobre los sustratos de CYP3A4/5. Sin embargo, estudios *in vitro* en microsomas de hígado humano seguidos de un modelo farmacocinético fisiológico indican que lo más probable es que las concentraciones en sangre alcanzadas tras una dosis de 175 mg de temsirólimus den lugar a una inhibición relevante de CYP3A4/5. Por tanto, se aconseja precaución durante la administración concomitante de temsirólimus a una dosis de 175 mg con medicamentos que se metabolizan principalmente por el CYP3A4/5 y con índice terapéutico estrecho.

En un estudio *in vitro*, temsirólimus inhibió el transporte de sustratos de la glicoproteína P (gp-P) con un valor de CI_{50} de 2 M.

In vivo, el efecto de la inhibición de la gp-P no se ha investigado en un estudio clínico de interacción entre fármacos, sin embargo, datos preliminares recientes de un estudio Fase 1 de combinación de lenalidomida (dosis de 25 mg) y temsirólimus (dosis de 20 mg), parecen apoyar los hallazgos *in vitro* y sugieren un incremento en el riesgo de reacciones adversas. Por tanto, cuando temsirólimus se coadministra con medicamentos que son sustratos de la gp-P (p. ej. digoxina, vincristina, colchicina,





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

dabigatran, lenalidomida y paclitaxel) debe realizarse una estrecha monitorización para detectar eventos adversos relacionados con estos medicamentos.

El temsirólimus se ha asociado a fosfolípidos en ratas. No se ha observado fosfolipidosis ni en ratones ni en monos tratados con temsirólimus, ni tampoco se ha notificado en pacientes tratados con temsirólimus. Aunque no se ha observado riesgo de fosfolipidosis en los pacientes tratados con temsirólimus, es posible que la administración combinada de temsirólimus con otros agentes anfifílicos, como la amiodarona o las estatinas, pueda provocar un mayor riesgo de toxicidad pulmonar anfifílica.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

No se administre en pacientes menores de 18 años.

Pacientes diabéticos: durante la administración de este producto deben realizarse evaluaciones periódicas del funcionalismo hepático, renal y perfil lipídico (triglicéridos y colesterol).

Se recomienda realizar a los pacientes una evaluación pulmonar basal mediante tomografía computarizada o radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento con temsirólimus.

Se debe limitar la exposición a la luz del sol y a la luz ultravioleta (UV) mediante el uso de ropa de protección y un filtro solar con factor de protección alto.

Durante el tratamiento con temsirólimus se debe evitar el uso de vacunas vivas como: sarampión, parotiditis, rubeola, polio oral, bacilo de Calmette y Guérin (BCG), fiebre amarilla, varicela y antitifoidea TY21a.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

8.2. Embarazo

No hay datos adecuados relativos al uso de temsirólimus en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. En los estudios de reproducción en animales, temsirolimus causó toxicidad embriofetal que se manifestó con mortalidad y disminución del peso fetal (acompañado de retrasos de la osificación del esqueleto) en ratas y conejos. Se observaron efectos teratogénicos (onfalocele) en conejos.

Se desconoce el riesgo potencial en el ser humano. Temsirólimus no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que se justifique el riesgo para el embrión por el beneficio esperado para la madre.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que a criterio médico el balance beneficio/riesgo sea favorable.

8.3. Lactancia

Se desconoce si temsirólimus se excreta en la leche materna.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

La eliminación de temsirólímus por la leche no se ha estudiado en animales. No obstante, sirolímus, principal metabolito de temsirólímus, se excreta en la leche de ratas lactantes. Dada la posibilidad de reacciones adversas en los niños amamantados por mujeres tratadas con temsirólímus, la lactancia materna se ha de suspender durante el tratamiento.

De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

En ratas macho, se observó disminución de la fertilidad y reducciones parcialmente reversibles del número de espermatozoides.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de temsirolímus sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

En aquellos pacientes que reciban la dosis más alta de 175 mg vía intravenosa de temsirolímus para el tratamiento del LCM, la cantidad de alcohol contenida en este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al temsirólímus, sus metabolitos (incluido el sirolímus), o alguno de los excipientes

Pacientes con LCM e insuficiencia hepática moderada o grave.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Aunque temsirólímus se ha administrado de forma segura en pacientes que presentan cáncer renal con dosis intravenosas repetidas de hasta 220 mg/m², en el tratamiento del LCM, dos administraciones de 330 mg de temsirólímus/semana en un paciente dieron lugar a una rectorragia de Grado 3 y diarrea de Grado 2.

10.2. Tratamiento

No existe un tratamiento específico para los casos de sobredosis de temsirólímus.

Se recomienda un tratamiento sintomático y de soporte.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.
Deséchese esta solución si se observa turbidez, sedimentación o partículas en suspensión.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Octubre 2022



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

