



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Torisel 30 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 30 mg Temsirolimus.

Nach der ersten Verdünnung des Konzentrates mit 1,8 ml des Lösungsmittels beträgt die Konzentration von Temsirolimus 10 mg/ml (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Durchstechflasche Konzentrat enthält 474 mg Ethanol.

1,8 ml des mitgelieferten Lösungsmittels enthält 358 mg Ethanol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)

Das Konzentrat ist eine klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung und frei von sichtbaren Partikeln.

Das Lösungsmittel ist eine klare bis leicht getrübbte, leicht gelbliche bis gelbe Lösung und frei von sichtbaren Partikeln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nierenzellkarzinom

Torisel ist angezeigt zur *first-line*-Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (*renal cell carcinoma*, RCC) bei erwachsenen Patienten, die mindestens 3 von 6 prognostischen Risikofaktoren aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).

Mantelzell-Lymphom

Torisel ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und/ oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (*mantle cell lymphoma*, MCL), (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel muss unter Aufsicht eines Arztes, der Erfahrung im Gebrauch von antineoplastischen Arzneimitteln hat, angewendet werden.

Dosierung

Etwa 30 Minuten vor Beginn jeder Dosis Temsirolimus sollten die Patienten intravenös 25 mg bis 50 mg Diphenhydramin (oder ein ähnliches Antihistaminikum) erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung mit Torisel sollte so lange fortgeführt werden, bis der Patient keinen klinischen Nutzen mehr von der Therapie hat oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Nierenzellkarzinom

Die empfohlene Dosierung von Temsirolimus beim fortgeschrittenen RCC beträgt 25 mg, einmal pro Woche über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten als Infusion intravenös gegeben.

Die Behandlung bei Verdacht auf Nebenwirkungen kann eine vorübergehende Unterbrechung und/ oder Dosisreduktion der Temsirolimus-Therapie notwendig machen. Wenn eine vermutete Reaktion nicht durch Verschieben von Dosen gehandhabt werden kann, kann Temsirolimus in Schritten von 5 mg/Woche reduziert werden.

Mantelzell-Lymphom

Das empfohlene Dosierungsschema von Temsirolimus beim MCL beträgt 175 mg, für 3 Wochen einmal pro Woche über 30 bis 60 Minuten infundiert, gefolgt von wöchentlichen Dosen von 75 mg, infundiert über 30 bis 60 Minuten. Die Startdosis von 175 mg war mit einer signifikanten Inzidenz von Nebenwirkungen verbunden und machte bei der Mehrheit der Patienten eine Dosisreduktion/ -verschiebung notwendig. Der Beitrag der initialen 175 mg-Dosen zur Wirksamkeit ist derzeit nicht bekannt.

Die Behandlung bei Verdacht auf Nebenwirkungen kann eine vorübergehende Unterbrechung und/ oder Dosisreduktion der Temsirolimus-Therapie gemäß den Richtwerten in den nachfolgenden Tabellen notwendig machen. Wenn eine vermutete Reaktion nicht durch das Verschieben von Dosen und/ oder optimale medizinische Therapie unter Kontrolle gebracht werden kann, sollte die Temsirolimus-Dosis gemäß der nachstehenden Tabelle zu Dosisreduktionen reduziert werden.

Dosisreduktionsniveaus

| Dosisreduktionsniveau | Startdosis 175 mg | Folgedosis ^a 75 mg |
|-----------------------|-------------------|-------------------------------|
| -1 | 75 mg | 50 mg |
| -2 | 50 mg | 25 mg |

^a In der klinischen Studie zum MCL waren bis zu 2 Dosisreduktionen pro Patient zulässig.

Temsirolimus-Dosismodifikationen basierend auf der wöchentlichen Bestimmung der ANZ und Thrombozytenzahl

| ANZ | Thrombozyten | Temsirolimus-Dosis |
|----------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| ≥ 1,0 × 10 ⁹ /l | ≥ 50 × 10 ⁹ /l | 100 % der geplanten Dosis |
| < 1,0 × 10 ⁹ /l | < 50 × 10 ⁹ /l | Therapie-stopp ^a |

^a Bei einer Erholung auf eine ANZ von ≥ 1,0 × 10⁹/l (1.000 Zellen/mm³) und eine Thrombozytenzahl von ≥ 50 × 10⁹/l (50.000 Zellen/mm³) sollte die Dosis gemäß der oben stehenden Tabelle auf das nächstniedrigere Dosisreduktionsniveau angepasst werden. Wenn der Patient auf dem neuen Dosisniveau eine ANZ von > 1,0 × 10⁹/l und eine Thrombozytenzahl von > 50 × 10⁹/l nicht aufrechterhalten kann, sollte die nächstniedrigere Dosis gegeben werden, sobald sich die Werte erholt haben.

Abkürzung: ANZ = absolute Neutrophilenzahl.

Spezielle Patientenpopulationen

Ältere Patienten

Es ist keine spezifische Dosisanpassung bei älteren Patienten notwendig.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen. Temsirolimus sollte bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Temsirolimus sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Für Patienten mit fortgeschrittenem RCC und leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Für Patienten mit RCC und schwerer Leberfunktionsstörung beträgt die empfohlene Dosis bei Patienten, die vor Therapiebeginn eine Thrombozytenzahl von ≥ 100 × 10⁹/l haben, einmal pro Woche 10 mg intravenös, infundiert über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten (siehe Abschnitt 5.2).

Für Patienten mit MCL und leichter Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Temsirolimus soll nicht bei Patienten mit MCL und mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet RCC und MCL keinen relevanten Nutzen von Temsirolimus bei Kindern und Jugendlichen.

Aufgrund von Wirksamkeitsbedenken, basierend auf den verfügbaren Daten, sollte Temsirolimus nicht bei pädiatrischen Patienten zur Behandlung von Neuroblastomen, Rhabdomyosarkomen oder hochgradigen Gliomen angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Torisel ist ausschließlich zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Die verdünnte Lösung muss über eine intravenöse Infusion verabreicht werden.

Der Inhalt einer Durchstechflasche Konzentrat muss zuerst mit 1,8 ml des mitgelieferten Lösungsmittels auf eine Temsirolimus-Konzentration von 10 mg/ml verdünnt werden. Aus der Temsirolimus-Lösungsmittel-Mischung (10 mg/ml) entnehmen Sie die erforderliche Menge und injizieren diese dann rasch in 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.

Anweisungen zur Verdünnung und Zubereitung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Temsirolimus, seine Metabolite (einschließlich Sirolimus), Polysorbat 80 oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Anwendung von Temsirolimus bei Patienten mit MCL mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Inzidenz und der Schweregrad von Nebenwirkungen sind dosisabhängig. Patienten, die die Startdosis von wöchentlich

175 mg zur Therapie eines MCL erhalten, müssen engmaschig überwacht werden, um über Dosisreduktionen oder -verschiebungen entscheiden zu können.

Kinder und Jugendliche

Temsirolimus wird für die Anwendung bei pädiatrischen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.1).

Ältere Patienten

Basierend auf den Ergebnissen einer Phase-III-Studie beim RCC kann es bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) wahrscheinlicher sein, dass bestimmte Nebenwirkungen, einschließlich Ödemen, Durchfall und Pneumonien, auftreten. Basierend auf den Ergebnissen einer Phase-III-Studie beim MCL kann es bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) wahrscheinlicher sein, dass bestimmte Nebenwirkungen, einschließlich Pleuraergüssen, Angstzustände, Depression, Schlaflosigkeit, Atemnot, Leukopenie, Lymphopenie, Myalgie, Arthralgie, Verlust des Geschmacksinns, Benommenheit, Infektion der oberen Atemwege, Mukositis und Rhinitis, auftreten.

Eingeschränkte Nierenfunktion/ Nierenversagen

Die Ausscheidung von Temsirolimus über die Nieren ist vernachlässigbar; es wurden keine Studien an Patienten mit unterschiedlich ausgeprägter Nierenfunktionsstörung durchgeführt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Temsirolimus wurde bei hämodialysepflichtigen Patienten nicht untersucht.

Nierenversagen (einschließlich tödlichen Ausgangs) wurde bei Patienten beobachtet, die Temsirolimus aufgrund eines fortgeschrittenen RCC und/ oder bei vorbestehender Niereninsuffizienz erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist mit Vorsicht vorzugehen.

Temsirolimus wird vorwiegend über die Leber abgebaut. In einer unverblindeten Phase-I-Dosiseskalationsstudie an 110 Patienten mit fortgeschrittenen Malignomen mit normaler oder beeinträchtigter Leberfunktion waren die Konzentrationen von Temsirolimus und seines Metabolits Sirolimus bei Patienten mit verstärkter Aspartat-Aminotransferase(AST)- oder Bilirubinspiegeln erhöht. Es wird empfohlen, die Spiegel von AST und Bilirubin vor Behandlungsbeginn mit Temsirolimus und regelmäßig danach zu bestimmen. Bei Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Leberfunktion wurde eine erhöhte Rate von Todesfällen beobachtet. Die Todesfälle schlossen solche aufgrund von Krankheitsprogression mit ein; ein kausaler Zusammenhang kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Auf Grundlage der Phase-I-Studie wird für Patienten mit RCC, die zum Ausgangszeitpunkt eine Thrombozytenzahl von $\geq 100 \times 10^9/l$ und eine leichte bis mäßige Leberfunktionsstörung haben (Gesamtbilirubin bis zum 3-Fachen des oberen Normalwerts [ONW] mit beliebigen AST-Abweichungen, oder gemäß der Definition der Child-Pugh-Klassen A oder B), keine Do-

sisanpassung von Temsirolimus empfohlen. Für Patienten mit RCC und schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 3-Fache des ONW und beliebigen AST-Abweichungen, oder gemäß der Definition der Child-Pugh-Klasse C) beträgt die empfohlene Dosis bei Patienten, die zum Ausgangszeitpunkt eine Thrombozytenzahl von $\geq 100 \times 10^9/l$ haben, einmal pro Woche 10 mg intravenös, infundiert über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten (siehe Abschnitt 4.2).

Intrazerebrale Blutungen

Patienten mit Tumoren im zentralen Nervensystem (ZNS) (primäre ZNS-Tumore oder Metastasen) und/ oder unter einer gerinnungshemmenden Therapie können unter der Therapie mit Temsirolimus ein erhöhtes Risiko haben, eine intrazerebrale Blutung (einschließlich tödlichen Ausgangs) zu entwickeln.

Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie

Thrombozytopenie und/ oder Neutropenie der Grade 3 und 4 wurden in der klinischen Studie zum MCL beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten unter Temsirolimus-Therapie, die eine Thrombozytopenie entwickeln, können ein höheres Risiko für Blutungen, einschließlich Nasenbluten, aufweisen (siehe Abschnitt 4.8). Patienten unter Temsirolimus-Therapie, die bei Therapiebeginn eine Neutropenie aufwiesen, können gefährdet sein, eine febrile Neutropenie zu entwickeln. Fälle von Anämie wurden bei RCC und MCL berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine Überwachung des kompletten Blutbildes wird vor Einleiten der Temsirolimus-Therapie sowie anschließend in regelmäßigen Abständen empfohlen.

Infektionen

Die Patienten können eine Immunsuppression entwickeln und sollten sorgfältig auf das Auftreten von Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen, hin beobachtet werden. Bei Patienten, die zur Behandlung eines MCL 175 mg/Woche erhielten, waren Infektionen (einschließlich Infektionen der Grade 3 und 4) im Vergleich zu niedrigeren Dosen und zu konventioneller Chemotherapie deutlich häufiger. Fälle von Pneumocystis-Pneumonie (PCP), teils mit tödlichem Ausgang, wurden bei Patienten unter Temsirolimus-Therapie berichtet, von denen viele außerdem Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva erhalten hatten. Eine PCP-Prophylaxe sollte gemäß dem gegenwärtigen Therapiestandard bei Patienten erwogen werden, die gleichzeitig Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva erhalten müssen.

Katarakte

Bei manchen Patienten, die Temsirolimus in Kombination mit Interferon- α (IFN- α) erhielten, wurden Katarakte beobachtet.

Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktionen

Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktionen (einschließlich einiger lebensbedrohlicher und selten tödlich verlaufender Fälle), die Hautrötung, Schmerzen im Brustkorb, Atemnot, Hypotonie, Atemstillstand, Bewusstlosigkeit, Überempfindlichkeit und Anaphylaxie umfassen, aber nicht darauf beschränkt sind, wurden mit der Anwen-

dung von Temsirolimus in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktionen können sehr früh während der ersten Infusion, aber auch bei nachfolgenden Infusionen auftreten. Die Patienten müssen in der frühen Phase der Infusion überwacht werden, und geeignete unterstützende Maßnahmen müssen zur Verfügung stehen. Die Temsirolimus-Infusion muss bei allen Patienten mit schweren Infusionsreaktionen unterbrochen werden, und eine geeignete medizinische Versorgung muss erfolgen. Vor der Fortführung der Temsirolimus-Therapie muss bei Patienten mit schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Reaktionen eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Sollte ein Patient trotz Prämedikation während der Temsirolimus-Infusion eine Überempfindlichkeitsreaktion entwickeln, muss die Infusion unterbrochen und der Patient mindestens 30 bis 60 Minuten (in Abhängigkeit von der Schwere der Reaktion) nachbeobachtet werden. Je nach Ermessen des Arztes kann die Behandlung wieder aufgenommen werden, nachdem ein H₁-Rezeptorantagonist (Diphenhydramin oder ein ähnliches Antihistamin) und ein H₂-Rezeptorantagonist (intravenöses Famotidin 20 mg oder intravenöses Ranitidin 50 mg) etwa 30 Minuten vor dem erneuten Start der Temsirolimus-Infusion gegeben wurde. Die Anwendung von Kortikosteroiden kann in Betracht gezogen werden, wobei jedoch deren Wirksamkeit in dieser Situation noch nicht nachgewiesen wurde. Die Infusion kann dann bei einer niedrigeren Flussrate (bis zu 60 Minuten) fortgesetzt werden und sollte innerhalb von 6 Stunden ab dem Zeitpunkt, zu dem Temsirolimus erstmals der 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung zugegeben wurde, abgeschlossen sein.

Da empfohlen wird, Patienten vor Beginn der Temsirolimus-Infusion ein H₁-Antihistaminikum zu geben, sollte Temsirolimus bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Antihistaminika oder bei Patienten, die aus anderen medizinischen Gründen kein Antihistaminikum erhalten dürfen, mit Vorsicht angewendet werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer/ anaphylaktoider Reaktionen, Angioödem, exfoliativer Dermatitis und Hypersensitivitätsvaskulitis, wurden mit der oralen Gabe von Sirolimus in Zusammenhang gebracht.

Hyperglykämie/ Glukoseintoleranz/ Diabetes mellitus

Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass die Behandlung mit Temsirolimus sowohl bei diabetischen wie auch nicht-diabetischen Patienten mit einem Anstieg der Blutglukosespiegel einhergehen kann. In der klinischen Studie zum RCC, einer Phase-III-Studie zum RCC, berichteten 26 % der Patienten über Hyperglykämie als Nebenwirkung. In der klinischen Studie zum MCL, einer Phase-III-Studie zum MCL, berichteten 11 % der Patienten über Hyperglykämie als Nebenwirkung. Dies kann dazu führen, dass die Insulin-Dosis und/ oder die Dosis eines oralen blutzuckersenkenden Wirkstoffes erhöht werden oder eine entsprechende Therapie eingeleitet werden

muss. Die Patienten sollten angewiesen werden, übermäßigen Durst oder eine Zunahme des Harnvolumens oder erhöhten Harndrang zu berichten.

Interstitielle Lungenerkrankung

Es gibt Fälle von unspezifischer interstitieller Pneumonitis, einschließlich fataler Verläufe, die bei Patienten auftraten, die wöchentlich Temsirolimus intravenös erhielten. Einige Patienten, bei denen die Pneumonitis durch eine Computertomographie oder eine Röntgenaufnahme des Brustkorbes entdeckt wurde, waren asymptomatisch oder zeigten minimale Symptome. Andere stellten sich mit Symptomen wie Atemnot, Husten und Fieber vor. Bei einigen Patienten war das Absetzen von Temsirolimus oder eine Behandlung mit Kortikosteroiden und/ oder Antibiotika notwendig, während einige die Behandlung ohne zusätzliche Intervention fortsetzten. Es wird empfohlen, dass sich Patienten vor Einleitung einer Behandlung mit Temsirolimus einer radiologischen Basis-Untersuchung durch Computertomographie der Lunge oder Röntgenaufnahme des Brustkorbes unterziehen. Es können regelmäßige Nachfolgeuntersuchungen in Betracht gezogen werden. Es wird empfohlen, die Patienten engmaschig im Hinblick auf klinische Atemwegssymptome zu beobachten und sie darauf hinzuweisen, neu auftretende oder sich verschlechternde Symptome des Atemtrakts unverzüglich zu melden. Sofern sich klinisch signifikante Symptome des Atemtrakts entwickeln, kann die Behandlung mit Temsirolimus unterbrochen werden, bis die Symptome abgeklungen sind und eine Verbesserung der radiologischen Ergebnisse in Bezug auf Pneumonitis zu verzeichnen ist. Opportunistische Infektionen wie die Pneumocystis-Pneumonie (PCP) sollten bei der Differentialdiagnose berücksichtigt werden. Es kann eine empirische Behandlung mit Kortikosteroiden und/ oder Antibiotika erwogen werden. Für Patienten, die Kortikosteroide benötigen, sollte eine PCP-Prophylaxe gemäß dem gegenwärtigen Therapiestandard erwogen werden.

Hyperlipidämie

Die Anwendung von Temsirolimus war mit Erhöhungen der Serumtriglyceride und des Cholesterins verbunden. In der klinischen Studie 1 zum RCC wurde bei 27 % der Patienten über Hyperlipidämie als Nebenwirkung berichtet. In der klinischen Studie zum MCL wurde bei 9,3 % der Patienten über Hyperlipidämie als Nebenwirkung berichtet. Dies kann das Einleiten einer Behandlung mit oder das Erhöhen der Dosierung von fettsenkenden Wirkstoffen notwendig machen. Serumcholesterin und Triglyceride sollten vor und während der Therapie mit Temsirolimus bestimmt werden. Die bekannte Assoziation von Temsirolimus mit Hyperlipidämie kann zu einer Prädisposition für Myokardinfarkt führen.

Wundheilungsstörungen

Die Anwendung von Temsirolimus war mit einer gestörten Wundheilung verbunden. Daher sollte Temsirolimus im perioperativen Zeitraum mit Vorsicht angewendet werden.

Malignome

Immunsuppression kann möglicherweise zur Entwicklung von Lymphomen und anderen Malignomen, insbesondere der Haut, führen. Wie bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Hautkrebs üblich, sollte die Exposition gegenüber Sonnenlicht und ultraviolettem (UV-)Strahlung durch das Tragen schützender Kleidung und das Benutzen von Sonnencreme mit hohem Lichtschutzfaktor begrenzt werden.

Gleichzeitige Anwendung von Temsirolimus mit Sunitinib

Die gleichzeitige Anwendung von Temsirolimus und Sunitinib führte zu einer dosislimitierenden Toxizität. Dosislimitierende Toxizitäten (Grad 3/ 4 erythematöser makulopapulöser Ausschlag, Gicht/ Gewebeentzündung mit stationärer Behandlungsbedürftigkeit) wurden bei 2 von 3 Patienten der ersten Kohorte einer Phase-I-Studie bei Dosen von 15 mg Temsirolimus intravenös je Woche und Sunitinib 25 mg oral je Tag beobachtet (Tage 1 bis 28, gefolgt von einer 2-wöchigen Ruhepause) (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit Angiotensin-Converting-Enzyme(ACE)-Hemmern und/ oder Calciumkanalblockern

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Temsirolimus mit ACE-Hemmern (z. B. Ramipril) und/ oder Calciumkanalblockern (z. B. Amlodipin) ist Vorsicht geboten. Bei Patienten, die Temsirolimus zeitgleich mit einem ACE-Hemmer und/ oder einem Calciumkanalblocker erhalten, kann ein erhöhtes Risiko für angioneurotische Ödeme (einschließlich verzögerter Reaktionen, die 2 Monate nach Therapiebeginn auftreten) bestehen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Wirkstoffe, die den Metabolismus über CYP3A induzieren

Wirkstoffe wie Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut sind starke Induktoren von CYP3A4/ 5 und können die gemeinsame Wirkung der aktiven Arzneistoffe, Temsirolimus und seines Metaboliten Sirolimus, vermindern. Daher sollte bei Patienten mit RCC die fortlaufende Anwendung mit potenziell CYP3A4/ 5-induzierenden Wirkstoffen über mehr als 5 bis 7 Tage vermieden werden. Bei Patienten mit MCL wird wegen der höheren Temsirolimus-Dosis empfohlen, die gemeinsame Anwendung mit CYP3A4/ 5-Induktoren zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Wirkstoffe, die den Metabolismus über CYP3A hemmen

Wirkstoffe wie Proteaseinhibitoren (Nelfinavir, Ritonavir), Antimykotika (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol), und Nefazodon sind starke CYP3A4-Hemmer und können die Blutkonzentrationen der aktiven Arzneistoffe, Temsirolimus und seines Metaboliten Sirolimus, erhöhen. Daher sollte die gleichzeitige Behandlung mit Wirkstoffen, die das Potenzial einer starken CYP3A4-Hemmung haben, vermieden werden. Die gleichzeitige Behandlung mit Wirkstoffen, die ein mäßiges Potenzial einer CYP3A4-Hemmung haben (z. B. Aprepitant, Erythromycin, Fluconazol, Verapamil, Grapefruitsaft) sollte bei Patienten, die 25 mg Temsi-

rolimus erhalten, nur mit Vorsicht erfolgen und bei Patienten, die mehr als 25 mg Temsirolimus erhalten, vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Alternative Therapien mit Arzneimitteln, die kein CYP3A4-Hemmungspotenzial haben, sollten in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Impfungen

Immunsuppressiva können die Immunantwort auf eine Impfung beeinflussen. Während einer Behandlung mit Temsirolimus kann eine Impfung weniger wirksam sein. Die Anwendung von Lebendimpfstoffen sollte während der Behandlung mit Temsirolimus vermieden werden. Beispiele für Lebendimpfstoffe sind: Masern, Mumps, Röteln, oraler Polioimpfstoff, Bacillus Calmette-Guérin (BCG), Gelbfieber, Windpocken und Ty21a-Typhusimpfstoffe.

Sonstige Bestandteile

Nach erstmaliger Verdünnung des Konzentrates mit 1,8 ml des mitgelieferten Lösungsmittels enthält die Konzentrat-Lösungsmittel-Mischung 35 Vol-% Ethanol (Alkohol), d. h. bis zu 0,693 g je 25 mg Temsirolimus-Dosis, entsprechend 17,6 ml Bier oder 7,3 ml Wein je Dosis. Patienten, denen die höhere Temsirolimus-Dosis von 175 mg für die Einleitung einer MCL-Behandlung verabreicht wird, erhalten bis zu 4,85 g Ethanol (entsprechend 123 ml Bier oder 51 ml Wein je Dosis).

Daher besteht für Alkoholranke ein gesundheitliches Risiko.

Dies sollte auch bei Schwangeren, Stillenden, Kindern und Hochrisikogruppen wie z. B. Leberkranken oder Epileptikern beachtet werden. Der Alkoholgehalt in diesem Arzneimittel kann die Wirkungen von anderen Arzneimitteln verändern. Der Alkoholgehalt in diesem Arzneimittel kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.7).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Gleichzeitige Anwendung von Temsirolimus mit Sunitinib

Die gleichzeitige Anwendung von Temsirolimus und Sunitinib führte zu einer dosislimitierenden Toxizität. Dosislimitierende Toxizitäten (Grad 3/ 4 erythematöser makulopapulöser Ausschlag, Gicht/ Gewebeentzündung mit stationärer Behandlungsbedürftigkeit) wurden bei 2 von 3 Patienten der ersten Kohorte einer Phase-I-Studie bei intravenösen Temsirolimus-Dosen von 15 mg/Woche und oralem Sunitinib 25 mg/Tag beobachtet (Tag 1 bis 28, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause) (siehe Abschnitt 4.4).

Gleichzeitige Anwendung mit Angiotensin-Converting-Enzyme(ACE)-Hemmern und/ oder Calciumkanalblockern

Bei Patienten, die Temsirolimus oder andere mTOR-Inhibitoren zusammen mit einem ACE-Hemmer (z. B. Ramipril) und/ oder einem Calciumkanalblocker (z. B. Amlodipin)

erhielten, wurde ein gehäuftes Auftreten eines angioneurotischen Ödems (einschließlich verzögerter Reaktionen, die 2 Monate nach Therapiebeginn auftraten) beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Wirkstoffe, die den Metabolismus über CYP3A induzieren

Die gemeinsame Anwendung von Temsirolimus mit Rifampicin, einem starken CYP3A4/ 5-Induktor, hatte keinen signifikanten Effekt auf die maximale Konzentration (C_{max}) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (*area under the curve*, AUC) von Temsirolimus nach intravenöser Anwendung, erniedrigte aber die C_{max} von Sirolimus um 65 % und die AUC um 56 %, verglichen mit der alleinigen Behandlung mit Temsirolimus. Daher sollte die gleichzeitige Behandlung mit Wirkstoffen, die das Potenzial einer CYP3A4/ 5-Induktion haben (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut), vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkstoffe, die den Metabolismus über CYP3A hemmen

Die gemeinsame Anwendung von Temsirolimus 5 mg mit Ketoconazol, einem starken CYP3A4-Hemmer, hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Temsirolimus- C_{max} oder -AUC, jedoch erhöhte sich die Sirolimus-AUC um das 3,1-Fache, und die AUC_{sum} (Temsirolimus + Sirolimus) erhöhte sich um das 2,3-Fache verglichen mit der alleinigen Behandlung mit Temsirolimus. Der Effekt auf den ungebundenen Anteil von Sirolimus wurde nicht bestimmt, jedoch wird erwartet, dass dieser größer ist als der Effekt auf die Konzentration im Vollblut, da die Bindung an Erythrozyten einer Sättigung unterliegt. Dieser Effekt kann bei einer Dosis von 25 mg noch ausgeprägter sein. Substanzen, die starke Inhibitoren der CYP3A4-Aktivität sind (z. B. Nelfinavir, Ritonavir, Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol und Nefazodon), erhöhen daher die Sirolimus-Blutkonzentration. Die gleichzeitige Behandlung von Temsirolimus mit diesen Wirkstoffen sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Behandlung mit mäßig starken CYP3A4-Hemmern (z. B. Diltiazem, Verapamil, Clarithromycin, Erythromycin, Aprepitant, Amiodaron) sollte bei Patienten, die 25 mg Temsirolimus erhalten, nur mit Vorsicht erfolgen und bei Patienten, die mehr als 25 mg Temsirolimus erhalten, vermieden werden.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die durch CYP2D6 oder CYP3A4/ 5 metabolisiert werden

Bei 23 gesunden Probanden wurde die Konzentration von Desipramin, einem CYP2D6-Substrat, nicht beeinflusst, wenn 25 mg Temsirolimus gleichzeitig angewendet wurden. Bei 36 Patienten mit MCL, einschließlich 4 langsamer Metabolisierer, wurde der Effekt einer Einmaldosis von 175 mg und 75 mg Temsirolimus auf die CYP2D6-Hemmung untersucht. Eine auf reduzierter Probenahme basierende populationspharmakokinetische Analyse wies im Hinblick auf Wechselwirkungen auf keinen klinisch signifikanten Effekt auf die AUC und die C_{max} des CYP2D6-Substrats

Desipramin hin. Es wird keine klinisch signifikante Auswirkung erwartet, wenn Temsirolimus gleichzeitig mit Wirkstoffen, die über CYP2D6 metabolisiert werden, angewendet wird.

Der Effekt einer Dosis von 175 mg oder 75 mg Temsirolimus auf CYP3A4/ 5-Substrate wurde nicht untersucht. *In-vitro*-Studien an humanen Lebermikrosomen gefolgt von physiologiebasierten pharmakokinetischen Modellen zeigen, dass die Blutkonzentration, die nach einer 175 mg-Dosis von Temsirolimus erreicht wird, höchstwahrscheinlich zu einer signifikanten Hemmung von CYP3A4/ 5 führt (siehe Abschnitt 5.2). Daher ist Vorsicht angezeigt, wenn Temsirolimus in einer Dosis von 175 mg gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die überwiegend über CYP3A4/ 5 metabolisiert werden und eine enge therapeutische Bandbreite haben.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die P-Glykoprotein-Substrate sind

In einer *In-vitro*-Studie hemmte Temsirolimus den Transport von P-Glykoprotein-Substraten (P-gp-Substraten); die IC_{50} betrug 2 μ M. *In vivo* wurde der Effekt einer P-gp-Hemmung nicht in einer klinischen Studie über Arzneimittelwechselwirkungen untersucht, kürzlich bekannt gewordene vorläufige Daten einer Phase-I-Studie mit einer Kombination aus Lenalidomid (Dosis: 25 mg) und Temsirolimus (Dosis: 20 mg) scheinen jedoch die *In-vitro*-Ergebnisse zu unterstützen und legen ein erhöhtes Risiko von unerwünschten Ereignissen nahe. Wenn Temsirolimus zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die P-gp-Substrate sind (z. B. Digoxin, Vincristin, Colchicin, Dabigatran, Lenalidomid und Paclitaxel), sollte daher auf eine engmaschige Überwachung auf Nebenwirkungen, die mit den gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln zusammenhängen, geachtet werden.

Amphiphile Wirkstoffe

Bei Ratten wurde Temsirolimus mit einer Phospholipidose in Verbindung gebracht. Bei Mäusen oder Affen, die mit Temsirolimus behandelt wurden, wurde eine Phospholipidose nicht beobachtet, noch wurde sie bei Patienten, die mit Temsirolimus behandelt wurden, dokumentiert. Obwohl nicht nachgewiesen wurde, dass für Patienten, die Temsirolimus erhalten, das Risiko einer Phospholipidose besteht, ist es möglich, dass die gemeinsame Anwendung von Temsirolimus mit anderen amphiphilen Wirkstoffen wie z. B. Amiodaron oder Statinen zu einem erhöhten Risiko einer amphiphilen Lungentoxizität führen könnte.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/ Kontrazeption bei Männern und Frauen

Da das Risiko, das bei einer möglichen Exposition während der frühen Schwangerschaft besteht, unbekannt ist, müssen Frauen im gebärfähigen Alter angewiesen werden, unter der Therapie mit Torisel nicht schwanger zu werden.

Männer mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung

mit Torisel eine medizinisch anerkannte Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Temsirolimus bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. In Reproduktionsstudien an Tieren verursachte Temsirolimus eine Embryo- und Fetotoxizität, die sich bei Ratten und Kaninchen als Sterblichkeit und reduziertes fetales Gewicht (mit damit verbundenen Verzögerungen der Skelettknochenbildung) äußerte. Teratogene Effekte (Omphalozele) wurden bei Kaninchen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Das mögliche Risiko für Menschen ist unbekannt. Während einer Schwangerschaft darf Torisel nicht angewendet werden, es sei denn, das Risiko für den Embryo wird durch den erwarteten Nutzen für die Mutter gerechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Temsirolimus in die Muttermilch übergeht. Die Ausscheidung von Temsirolimus in die Milch wurde tierexperimentell nicht untersucht. Jedoch wird Sirolimus, der Hauptmetabolit von Temsirolimus, in die Milch säugender Ratten ausgeschieden. Aufgrund des möglichen Auftretens von Nebenwirkungen durch Temsirolimus bei gestillten Kindern sollte das Stillen während der Therapie unterbrochen werden.

Fertilität

Bei männlichen Ratten wurde über eine verminderte Fertilität und eine teilweise reversible Reduktion der Spermienzahl berichtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Basierend auf den verfügbaren Evidenzen hat Temsirolimus keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Bei Patienten, die die höhere Dosis von 175 mg Temsirolimus intravenös zur Therapie eines MCL erhalten, kann der Ethanolgehalt in diesem Arzneimittel die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwersten Nebenwirkungen, die in klinischen Studien unter Temsirolimus beobachtet wurden, sind Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktionen (einschließlich einiger lebensbedrohlicher und seltener tödlich verlaufender Fälle), Hyperglykämie/ Glukoseintoleranz, Infektionen, interstitielle Lungenerkrankung (Pneumonitis), Hyperlipidämie, intrakranielle Blutung, Nierenversagen, Darmperforation, Wundheilungsstörung, Thrombozytopenie, Neutropenie (einschließlich febriler Neutropenie), Lungenembolie.

Nebenwirkungen (alle Schweregrade), die bei mindestens 20 % der Patienten in den Zulassungsstudien für das RCC und das



MCL aufgetreten sind, schließen Anämie, Übelkeit, Ausschlag (umfasst Ausschlag, juckenden Ausschlag, makulopapulösen Ausschlag, pustulösen Ausschlag), verminderten Appetit, Ödem, Asthenie, Fatigue, Thrombozytopenie, Durchfall, Fieber, Nasenbluten, Schleimhautentzündung, Stomatitis, Erbrechen, Hyperglykämie, Hypercholesterolemie, Dysgeusie, Juckreiz, Husten, Infektion, Pneumonie, Atemnot ein.

Bei manchen Patienten, die eine Kombinationstherapie von Temsirolimus mit IFN- α erhielten, wurden Katarakte beobachtet.

Basierend auf den Ergebnissen der Phase-III-Studien kann es bei älteren Patienten wahrscheinlicher sein, dass bestimmte Nebenwirkungen, einschließlich Gesichtsoedeme, Pneumonie, Pleuraergüsse, Angstzustände, Depression, Schlaflosigkeit, Atemnot, Leukopenie, Lymphopenie, Myalgie, Arthralgie, Verlust des Geschmacksinns, Benommenheit, Infektion der oberen Atemwege, Mukositis und Rhinitis, auftreten.

Schwerwiegende Nebenwirkungen, die nur in den klinischen Studien mit Temsirolimus beim RCC, aber nicht in den klinischen Studien mit Temsirolimus beim MCL auftraten, sind: Anaphylaxie, gestörte Wundheilung, Nierenversagen mit tödlichem Ausgang und Lungenembolie.

Schwerwiegende Nebenwirkungen, die nur in den klinischen Studien mit Temsirolimus beim MCL, aber nicht in den klinischen Studien mit Temsirolimus beim RCC auftraten, sind: Thrombozytopenie und Neutropenie (einschließlich febriler Neutropenie).

Zu weiteren Informationen hinsichtlich schwerwiegender Nebenwirkungen, einschließlich

bei bestimmten Reaktionen zu ergreifende Maßnahmen, siehe Abschnitt 4.4.

Nebenwirkungen nach einer Dosierung von 175 mg Temsirolimus pro Woche beim Mantelzell-Lymphom, z. B. Infektionen des Grades 3 bis 4 oder Thrombozytopenie, treten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit auf als nach einer Temsirolimus-Dosierung von 75 mg/Woche oder einer konventionellen Chemotherapie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die bei Patienten mit Nierenzellkarzinom und bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom in den Phase-III-Studien berichtet worden sind, sind in der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 1) gemäß Systemorganklasse, Häufigkeit und Schweregrad (NCI-CTCAE) aufgeführt. Die Häufigkeit wird folgendermaßen klassifiziert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad sortiert aufgeführt.

Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung berichtet worden sind, sind in der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 2) aufgeführt:

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Berichte nach Markteinführung

Reaktionen vom Typ eines angioneurotischen Ödems wurden bei manchen Patienten berichtet, die gleichzeitig Temsirolimus und ACE-Hemmer erhielten.

Es wurden teils mit tödlichem Ausgang verlaufende Fälle von PCP berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

In einer Phase-I/II-Studie wurde 71 Patienten (59 Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren und 12 Patienten im Alter von 18 bis 21 Jahren) Temsirolimus in Dosen zwischen 10 mg/m² bis 150 mg/m² verabreicht (siehe Abschnitt 5.1).

Die Nebenwirkungen, die vom größten Teil der Patienten berichtet wurden, waren hämatologische (Anämie, Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie), metabolische (Hypercholesterolemie, Hyperlipidämie, Hyperglykämie, erhöhte Plasmaspiegel von Aspartat-Aminotransferase [AST] und Alanin-Aminotransferase [ALT]) und den Verdauungstrakt betreffend (Mukositis, Stomatitis, Übelkeit und Erbrechen).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

Tabelle 1: Nebenwirkungen in den klinischen Studien zum RCC (Studie 3066K1-304) und MCL (Studie 3066K1-305)

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkungen | Alle Schweregrade n (%) | Schweregrade 3 und 4 n (%) |
|---|-------------|---|-------------------------|----------------------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Sehr häufig | Bakterielle und virale Infektionen (einschließlich Infektion, virale Infektion, Zellulitis, Herpes zoster, Lippenherpes, Influenza, Herpes simplex, Herpes zoster ophthalmicus, Herpesvirus-Infektion, bakterielle Infektion, Bronchitis*, Abszess, Wundinfektion, postoperative Wundinfektion) | 91 (28,3) | 18 (5,6) |
| | | Pneumonie ^a (einschließlich interstitieller Pneumonie) | 35 (10,9) | 16 (5,0) |
| | Häufig | Sepsis* (einschließlich septischer Schock) | 5 (1,5) | 5 (1,5) |
| | | Kandidose (einschließlich oraler und analer Kandidose) und Pilzinfektion/ Hautpilzinfektion | 16 (5,0) | 0 (0,0) |
| | | Harnwegsinfektion (einschließlich Zystitis) | 29 (9,0) | 6 (1,9) |
| | | Infektion der oberen Atemwege | 26 (8,1) | 0 (0,0) |
| | | Pharyngitis | 6 (1,9) | 0 (0,0) |
| | | Sinusitis | 10 (3,1) | 0 (0,0) |
| | | Rhinitis | 7 (2,2) | 0 (0,0) |
| | | Follikulitis | 4 (1,2) | 0 (0,0) |
| Gelegentlich | Laryngitis | 1 (0,3) | 0 (0,0) | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Sehr häufig | Neutropenie | 46 (14,3) | 30 (9,3) |
| | | Thrombozytopenie** | 97 (30,2) | 56 (17,4) |
| | | Anämie | 132(41,1) | 48 (15) |
| | Häufig | Leukopenie** | 29 (9,0) | 10 (3,1) |
| | | Lymphopenie | 25 (7,8) | 16 (5,0) |

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 1

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkungen | Alle Schweregrade n (%) | Schweregrade 3 und 4 n (%) |
|---|----------------------------|---|---|----------------------------|
| Erkrankungen des Immunsystems | Häufig | Allergische/ Überempfindlichkeitsreaktionen | 24 (7,5) | 1 (0,3) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Sehr häufig | Hyperglykämie | 63 (19,6) | 31 (9,7) |
| | | Hypercholesterolämie | 60 (18,8) | 1 (0,3) |
| | | Hypertriglyceridämie | 56 (17,4) | 8 (2,5) |
| | | Verringerter Appetit | 107 (33,3) | 9 (2,8) |
| | | Hypokaliämie | 44 (13,7) | 13 (4,0) |
| | Häufig | Diabetes mellitus | 10 (3,1) | 2 (0,6) |
| | | Dehydratation | 17 (5,3) | 8 (2,5) |
| | | Hypokalzämie | 21 (6,5) | 5 (1,6) |
| | | Hypophosphatämie | 26 (8,1) | 14 (4,4) |
| | | Hyperlipidämie | 4 (1,2) | 0 (0,0) |
| Psychiatrische Erkrankungen | Sehr häufig | Schlaflosigkeit | 45 (14,0) | 1 (0,3) |
| | Häufig | Depression | 16 (5,0) | 0 (0,0) |
| | | Angstzustände | 28 (8,7) | 0 (0,0) |
| Erkrankungen des Nervensystems | Sehr häufig | Dysgeusie | 55 (17,1) | 0 (0,0) |
| | | Kopfschmerzen | 55 (17,1) | 2 (0,6) |
| | Häufig | Schwindel | 30 (9,3) | 1 (0,3) |
| | | Parästhesie | 21 (6,5) | 1 (0,3) |
| | | Schläfrigkeit | 8 (2,5) | 1 (0,3) |
| | | Ageusie | 6 (1,9) | 0 (0,0) |
| | Gelegentlich | Intrakraniale Blutung | 1 (0,3) | 1 (0,3) |
| Augenerkrankungen | Häufig | Konjunktivitis (einschließlich Konjunktivitis, Störungen der Tränenbildung) | 16 (5,0) | 1 (0,3) |
| | Gelegentlich | Hämorrhagie des Auges*** | 3 (0,9) | 0 (0,0) |
| Herzerkrankungen | Gelegentlich | Perikarderguss | 3 (0,9) | 1 (0,3) |
| Gefäßerkrankungen | Häufig | venöse Thromboembolie (einschließlich tiefe Venenthrombose, Venenthrombose) | 7 (2,2) | 4 (1,2) |
| | | Thrombophlebitis | 4 (1,2) | 0 (0,0) |
| | | Hypertonie | 20 (6,2) | 3 (0,9) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Sehr häufig | Atemnot ^a | 79 (24,6) | 27 (8,4) |
| | | Nasenbluten** | 69 (21,5) | 1 (0,3) |
| | | Husten | 93 (29) | 3 (0,9) |
| | Häufig | Interstitielle Lungenerkrankung ^{a,****} | 16 (5,0) | 6 (1,9) |
| | | Pleuraerguss ^{a,b} | 19 (5,9) | 9 (2,8) |
| Gelegentlich | Lungenembolie ^a | 2 (0,6) | 1 (0,3) | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Sehr häufig | Übelkeit | 109 (34,0) | 5 (1,6) |
| | | Durchfall | 109 (34,0) | 16 (5,0) |
| | | Stomatitis | 67 (20,9) | 3 (0,9) |
| | | Erbrechen | 57 (17,8) | 4 (1,2) |
| | | Obstipation | 56 (17,4) | 0 (0,0) |
| | | Bauchschmerzen | 56 (17,4) | 10 (3,1) |
| | | Häufig | Gastrointestinale Blutung (einschließlich analer Blutung, rektaler Blutung, hämorrhoidaler Blutung, Lippen- und Mundblutung, Zahnfleischbluten) | 16 (5,0) |
| | Gastritis** | | 7 (2,1) | 2 (0,6) |
| | Dysphagie | | 13 (4,0) | 0 (0,0) |
| | Spannungsgefühl im Bauch | | 14 (4,4) | 1 (0,3) |
| | Aphthöse Stomatitis | | 15 (4,7) | 1 (0,3) |
| | Schmerzen im Mund | | 9 (2,8) | 1 (0,3) |
| | Gingivitis | | 6 (1,9) | 0 (0,0) |
| | Gelegentlich | Darm ^a -/Duodenalperforation | 2 (0,6) | 1 (0,3) |

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 7



Fortsetzung Tabelle 1

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkungen | Alle Schweregrade n (%) | Schweregrade 3 und 4 n (%) |
|--|------------------------|--|-------------------------|----------------------------|
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Sehr häufig | Ausschlag (einschließlich Ausschlag, juckenden Ausschlag, makulopapulösen Ausschlag, generalisierten Ausschlag, makularen Ausschlag, pustulösen Ausschlag) | 138 (43,0) | 16 (5,0) |
| | | Hautjucken (einschließlich generalisierten Jucken) | 69 (21,5) | 4 (1,2) |
| | | Trockene Haut | 32 (10,0) | 1 (0,3) |
| | Häufig | Dermatitis | 6 (1,9) | 0 (0,0) |
| | | Exfoliative Dermatitis | 5 (1,6) | 0 (0,0) |
| | | Akne | 15 (4,7) | 0 (0,0) |
| | | Veränderungen der Nägel | 26 (8,1) | 0 (0,0) |
| | | Ekchymose*** | 5 (1,6) | 0 (0,0) |
| Petechien*** | 4 (1,2) | 0 (0,0) | | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | Sehr häufig | Arthralgie | 50 (15,6) | 2 (0,6) |
| | | Rückenschmerzen | 53 (16,5) | 8 (2,5) |
| | Häufig | Myalgie | 19 (5,9) | 0 (0,0) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Häufig | Nierenversagen ^a | 5 (1,6) | 0 (0,0) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Sehr häufig | Fatigue | 133 (41,4) | 31 (9,7) |
| | | Ödem (einschließlich generalisiertes Ödem, Gesichtsoedem, peripheres Ödem, Ödem des Scrotums, genitales Ödem) | 122 (38,0) | 11 (3,4) |
| | | Asthenie ^a | 67 (20,9) | 16 (5,0) |
| | | Mukositis | 66 (20,6) | 7 (2,2) |
| | | Fieber | 91 (28,3) | 5 (1,6) |
| | | Schmerzen | 36 (11,2) | 7 (2,2) |
| | | Schüttelfrost | 32 (10,0) | 1 (0,3) |
| | Schmerzen im Brustkorb | 32 (10,0) | 1 (0,3) | |
| Gelegentlich | Gestörte Wundheilung | 2 (0,6) | 0 (0,0) | |
| Untersuchungen | Sehr häufig | Kreatininerhöhung | 35 (10,9) | 4 (1,2) |
| | Häufig | Aspartat-Aminotransferase erhöht | 27 (8,4) | 5 (1,6) |
| | | Alanin-Aminotransferase erhöht | 17 (5,3) | 2 (0,6) |

a: Ein tödlicher Vorfall

b: Ein tödlich verlaufender Pleuraerguss im niedrigdosierten Arm (175/25 mg) der MCL-Studie

* Die meisten Nebenwirkungen des NCI-CTC-Schweregrades 3 oder höher wurden in klinischen Studien mit Temsirolimus beim MCL beobachtet.

** Die meisten Nebenwirkungen aller NCI-CTC-Schweregrade wurden in klinischen Studien mit Temsirolimus beim MCL beobachtet.

*** Alle Nebenwirkungen der NCI-CTC-Schweregrade 1 oder 2 wurden in klinischen Studien mit Temsirolimus beim MCL beobachtet.

**** Die interstitielle Lungenerkrankung wurde definiert als ein Cluster aus verwandten Erkrankungen (Standardbezeichnungen): interstitielle Lungenerkrankung (n = 6), Pneumonitis^a (n = 7), Alveolitis (n = 1), allergische Alveolitis (n = 1), Lungenfibrose (n = 1) und eosinophile Pneumonie (n = 0).

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: +43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung von Temsirolimus. Während Temsirolimus mit wiederholten intravenösen Dosen bis zu einer Höhe von 220 mg/m² bei Patienten mit Nierenzellkarzinom sicher angewendet wurde, führten 2 Gaben von 330 mg Temsirolimus/Woche bei einem Patienten mit MCL zu einer rektalen Blutung des Schweregrades 3 und zu einer Diarrhö des Grades 2.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01X E09

Wirkmechanismus

Temsirolimus ist ein selektiver Inhibitor von mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Temsirolimus bindet an ein intrazelluläres Protein (FKBP-12), und der Protein/Temsirolimus-Komplex bindet an und hemmt die Aktivität von mTOR, welches die Zellteilung kontrolliert. *In vitro* kann Temsirolimus in hohen Konzentrationen (10 bis 20 µM) auch in Abwesenheit von FKBP-12 an mTOR binden und dieses hemmen. Es wurde eine biphasische Dosisantwort der Hemmung des Zellwachstums beobachtet. Hohe Konzentrationen führten *in vitro* zu

einer vollständigen Hemmung des Zellwachstums, wohingegen eine Hemmung nur durch den FKBP-12/Temsirolimus-Komplex zu einer etwa 50 %-igen Abnahme der Zellproliferation führte. Die Hemmung der mTOR-Aktivität führt bei nanomolaren Konzentrationen zu einer Wachstumsverzögerung und bei mikromolaren Konzentrationen zu einer Wachstumshemmung in der G₁-Phase bei behandelten Tumorzellen, die durch die selektive Unterbrechung der Translation von Proteinen, die den Zellzyklus regulieren, wie Cykline des D-Typs, c-myc, und Ornithin-Decarboxylase, bedingt wird. Wenn die mTOR-Aktivität gehemmt wird, ist seine Fähigkeit zur Phosphorylierung und damit zur Kontrolle der Aktivität der Translationsfaktoren von Proteinen, die die Zellteilung kontrollieren (4E-BP1 und S6K, beide dem mTOR im PI3-Kinase/AKT-Pfad nachgeschaltet), blockiert.



Zusätzlich zur Regulation der Zellzyklus-Proteine kann mTOR die Translation von Faktoren, die durch Hypoxie induziert werden, HIF-1 und HIF-2 alpha, regulieren. Diese Transkriptionsfaktoren regulieren die Fähigkeit des Tumors, sich an hypoxische Mikroumgebungen anzupassen und den angiogenen Faktor vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF) zu produzieren. Der Antitumoreffekt von Temsirolimus kann daher auch zum Teil von seiner Fähigkeit herrühren, die Spiegel von HIF und VEGF im Tumor oder der Tumormikroumgebung zu erniedrigen, wodurch die Entwicklung von Blutgefäßen beeinträchtigt wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Nierenzellkarzinom

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Temsirolimus zur Behandlung des fortgeschrittenen RCC wurden in den folgenden 2 randomisierten klinischen Studien untersucht:

Klinische Studie 1 zum RCC

Die klinische Studie 1 zum RCC war eine multizentrische, dreiarmlige, randomisierte unverblindete Phase-III-Studie mit zuvor unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem RCC und 3 oder mehr von 6 vorab definierten prognostischen Risikofaktoren (weniger als 1 Jahr von der ersten Diagnose eines RCC bis zur Randomisierung, Karnofsky-Performance-Status 60 oder 70, Hämoglobin weniger als die untere Grenze des Normwertes, korrigierter Calciumwert von mehr als 10 mg/dl, Lactatdehydrogenase mehr als das 1,5-Fache der oberen Grenze des Normwertes, mehr als 1 von Metastasen befallenes Organ). Der primäre Studienendpunkt war das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS). Die sekundären Endpunkte schlossen progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS), objektive Ansprechrate (*objective response rate*, ORR), Rate des klinischen Nutzens (*clinical benefit rate*), Zeit bis Behandlungsversagen (*time to treatment failure*, TTF) und Messung des qualitätsadjustierten Überlebens mit ein. Die Patienten wurden innerhalb von 3 geographischen Regionen nach dem vorherigen Nephrektomie-Status stratifiziert und dann zufällig (1:1:1) zugeordnet: IFN- α alleine (n = 207), Temsirolimus alleine (25 mg wöchentlich, n = 209) oder die Kombination von IFN- α und Temsirolimus (n = 210).

In der klinischen Studie 1 zum RCC war Temsirolimus 25 mg bei der zweiten, vordefinierten Zwischenauswertung (n = 446 Ereignisse, p = 0,0078) mit einem statistisch signifikanten Vorteil gegenüber IFN- α hinsichtlich des primären Endpunktes OS verbunden. Der Temsirolimus-Arm zeigte einen 49%igen Anstieg im medianen OS verglichen mit dem IFN- α -Arm. Temsirolimus war auch mit statistisch signifikanten Vorteilen gegenüber IFN- α hinsichtlich der sekundären Endpunkte PFS, TTF und der Rate des klinischen Nutzens verbunden.

Die Kombination von Temsirolimus 15 mg und IFN- α führte nicht zu einem signifikanten Anstieg im Gesamtüberleben, im Vergleich zum IFN- α -Arm. Dies gilt sowohl für die Zwischenauswertung (Median 8,4 vs. 7,3 Monate, Risikoverhältnis [Hazard Ratio] = 0,96, p = 0,6965) als auch für die End-

auswertung (Median 8,4 vs. 7,3 Monate, Risikoverhältnis [Hazard Ratio] = 0,93, p = 0,4902). Die Behandlung mit der Kombination von Temsirolimus und IFN- α führte zu einem statistisch signifikanten Ansteigen der Inzidenz bestimmter unerwünschter Ereignisse des Grades 3 bis 4 (Gewichtsverlust, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie und Schleimhautentzündung), im Vergleich zu den unerwünschten Ereignissen, die im IFN- α - oder Temsirolimus-Arm beobachtet wurden.

Siehe Tabelle 3

In der klinischen Studie 1 zum RCC waren 31 % der mit Temsirolimus behandelten Patienten 65 Jahre oder älter. Bei Patienten, die jünger waren als 65, betrug das mediane Gesamtüberleben 12 Monate (95 %-KI 9,9 bis 14,2) mit einem Risikoverhältnis von 0,67 (95 %-KI 0,52 bis 0,87) im Vergleich zu Patienten, die mit IFN- α behandelt wurden. Bei Patienten, die 65 Jahre oder älter waren, betrug das mediane Gesamtüberleben 8,6 Monate (95 %-KI 6,4 bis 11,5) mit einem Risikoverhältnis von 1,15 (95 %-KI 0,78 bis 1,68) im Vergleich zu Patienten, die mit IFN- α behandelt wurden.

Klinische Studie 2 zum RCC

Die klinische Studie 2 zum RCC war eine randomisierte, doppel-blinde, multizentrische Studie mit ambulanten Patienten, um die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von 3 Dosisstufen von Temsirolimus bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem RCC zu untersuchen. Der primäre Endpunkt zur Wirksamkeit war die objektive Ansprechrate ORR. Das OS wurde ebenfalls untersucht. 111 Patienten wurden 1:1:1 randomisiert, um wöchentlich 25 mg, 75 mg oder 250 mg Temsirolimus intravenös zu erhalten. Im 25 mg-Arm (n = 36) hatten alle Patienten Metastasen; 4 (11 %) hatten keine vorherige Chemo- oder Immuntherapie; 17 (47 %) hatten eine Vorbehandlung und 15 (42 %) hatten 2 oder mehr Vorbehandlungen des RCC. 27 (75 %) hatten sich einer Nephrektomie unterzogen. 24 (67 %) hatten einen *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) = 1* und 12 (33 %) einen *ECOG-PS = 0*.

Bei Patienten, die wöchentlich mit 25 mg Temsirolimus behandelt wurden, lag das OS bei 13,8 Monaten (95 %-KI: 9,0 bis 18,7 Monate), die ORR betrug 5,6 % (95 %-KI: 0,7 bis 18,7 %).

Mantelzell-Lymphom

Die Sicherheit und Wirksamkeit von intravenös verabreichtem Temsirolimus zur Be-

handlung des rezidivierenden und/ oder refraktären MCL wurden in der nachstehenden klinischen Phase-III-Studie untersucht.

Klinische Studie zum MCL

Die klinische Studie zum MCL ist eine kontrollierte, randomisierte, unverblindete, multizentrische Studie mit ambulanten Patienten, in der 2 verschiedene Dosierungsregime von Temsirolimus mit einer Investigator's-Choice-Therapie bei Patienten mit rezidivierendem und/ oder refraktärem MCL verglichen wurde. In die Studie einschließbar waren Patienten mit MCL, das durch Histologie, Immunophänotyp und Cyclin D1-Analyse bestätigt war und deren Erkrankung rezidivierend und/ oder refraktär war. Die Patienten hatten bereits 2 bis 7 vorhergehende Therapien erhalten, die Anthrazykline, Alkylantien und Rituximab sowie eine hämatopoetische Stammzelltransplantation einschließen konnten. Die Randomisierung der Patienten erfolgte in einem 1:1:1-Verhältnis: Temsirolimus intravenös 175 mg (3 nacheinander folgende wöchentliche Dosen), gefolgt von wöchentlich 75 mg (n = 54), Temsirolimus intravenös 175 mg (3 nacheinander folgende wöchentliche Dosen), gefolgt von wöchentlich 25 mg (n = 54) oder einer Investigator's-Choice-Monotherapie (wie im Protokoll spezifiziert, n = 54). Die Investigator's-Choice-Therapien enthielten: Gemcitabin (intravenös: 22 [41,5 %]), Fludarabin (intravenös: 12 [22,6 %] oder oral 2 [3,8 %]), Chlorambucil (oral: 3 [5,7 %]), Cladribin (intravenös: 3 [5,7 %]), Etoposid (intravenös: 3 [5,7 %]), Cyclophosphamid (oral: 2 [3,8 %]), Thalidomid (oral: 2 [3,8 %]), Vinblastin (intravenös: 2 [3,8 %]), Alemtuzumab (intravenös: 1 [1,9 %]) und Lenalidomid (oral: 1 [1,9 %]). Der primäre Endpunkt der Studie war das PFS, beurteilt durch eine unabhängige radiologische und onkologische Begutachtung. Sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit schlossen OS und ORR ein.

Die Ergebnisse der klinischen Studie zum MCL sind in der Tabelle 4 zusammengefasst. Temsirolimus 175/ 75 (Temsirolimus 175 mg wöchentlich über 3 Wochen, gefolgt von wöchentlich 75 mg) führte im Vergleich zur Investigator's-Choice-Therapie bei Patienten mit rezidivierendem und/ oder refraktärem MCL zu einer Verbesserung des PFS, die statistisch signifikant war (Risikoverhältnis [Hazard Ratio] = 0,44; p-Wert = 0,0009). Das mediane PFS der Temsirolimus-175/ 75 mg-Gruppe (4,8 Monate) war im Vergleich zur Investigator's-Choice-Gruppe (1,9 Monate) um 2,9 Monate verlängert. Das OS war vergleichbar.

Tabelle 2: Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung berichtet worden sind

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkungen |
|--|---------------|--|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Selten | Pneumocystis-Pneumonie |
| Erkrankungen des Immunsystems | Nicht bekannt | Reaktionen vom Typ eines angioneurotischen Ödems |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Nicht bekannt | Stevens-Johnson-Syndrom |
| Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | Nicht bekannt | Rhabdomyolyse |



Tabelle 3: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse von Temsirolimus in der klinischen Studie 1 zum RCC

| Parameter | Temsirolimus n = 209 | IFN- α n = 207 | P-Wert ^a | Risikoverhältnis (Hazard Ratio), (95%-KI) ^b |
|---|-------------------------|--------------------------|---------------------|--|
| Vordefinierte Zwischenauswertung | | | | |
| Medianes Gesamtüberleben, Monate (95%-KI) | 10,9 (8,6, 12,7) | 7,3 (6,1, 8,8) | 0,0078 | 0,73 (0,58, 0,92) |
| Endauswertung | | | | |
| Medianes Gesamtüberleben, Monate (95%-KI) | 10,9 (8,6, 12,7) | 7,3 (6,1, 8,8) | 0,0252 | 0,78 (0,63, 0,97) |
| Medianes progressionsfreies Überleben, unabhängige Bewertung, Monate (95%-KI) | 5,6 (3,9, 7,2) | 3,2 (2,2, 4,0) | 0,0042 | 0,74 (0,60, 0,91) |
| Medianes progressionsfreies Überleben, vom Untersucher bewertet, Monate (95%-KI) | 3,8 (3,6, 5,2) | 1,9 (1,9, 2,2) | 0,0028 | 0,74 (0,60, 0,90) |
| Gesamtansprechrate, unabhängige Bewertung, % (95%-KI) | 9,1 (5,2, 13,0) | 5,3 (2,3, 8,4) | 0,1361 ^c | n. a. |

KI = Konfidenzintervall

n. a. = nicht anwendbar

^a basierend auf dem Log-Rank-Test, stratifiziert nach vorhergehender Nephrektomie und Region.

^b basierend auf dem Cox-proportionalen Hazard-Modell, stratifiziert nach vorhergehender Nephrektomie und Region (95 %-KI sind nur deskriptiv angegeben).

^c basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach vorhergehender Nephrektomie und Region.

Temsirolimus war auch beim sekundären Endpunkt ORR mit einem statistisch signifikanten Vorteil gegenüber der Investigator's-Choice-Therapie verbunden. Die Auswertungen von PFS und ORR basieren auf einer verblindeten unabhängigen radiologischen Bewertung des Tumorsprechens nach den International-Workshop-Criteria.

Der Behandlungsarm mit Temsirolimus 175 mg (3 nacheinander folgende wöchentliche Dosen), gefolgt von 25 mg wöchentlich führte im Vergleich zur Investigator's-Choice-Therapie nicht zu einem signifikanten Anstieg des PFS (Median 3,4 vs. 1,9 Monate, Risikoverhältnis [Hazard Ratio] = 0,65, KI = 0,39 bis 1,10, p-Wert = 0,0618).

In der klinischen Studie zum MCL gab es bei Berücksichtigung des Alters, des Geschlechts, der ethnischen Zugehörigkeit, der geographischen Region oder der Krankheitscharakteristika zum Ausgangszeitpunkt hinsichtlich der Wirksamkeit keinen Unterschied.

Kinder und Jugendliche

In einer Phase-I/ II-Studie zur Sicherheit und Untersuchung der Wirksamkeit erhielten 71 Patienten (59 Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren und 12 Patienten im Alter von 18 bis 21 Jahren) Temsirolimus als 60-minütige intravenöse Infusion einmal pro Woche in 3-Wochen-Zyklen. In Teil 1 erhielten 14 Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren mit fortgeschrittenen rezidivierenden/refraktären soliden Tumoren Temsirolimus in Dosen zwischen 10 mg/m² bis 150 mg/m². In Teil 2 wurde 45 Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren mit rezidivierenden Rhabdomyosarkomen, Neuroblastomen oder hochgradigen Gliomen Temsirolimus in einer wöchentlichen Dosis von 75 mg/m² verabreicht. Die Nebenwirkungen waren grundsätzlich vergleichbar zu denen, die

bei Erwachsenen beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Es stellte sich heraus, dass Temsirolimus ineffektiv bei pädiatrischen Patienten mit Neuroblastomen, Rhabdomyosarkomen und hochgradigen Gliomen (n = 52) ist. Bei Patienten mit Neuroblastomen betrug die objektive Ansprechrate 5,3% (95%-KI: 0,1 bis 26,0). Nach 12 Wochen Behandlung wurde bei Patienten mit Rhabdomyosarkomen oder hochgradigen Gliomen kein Ansprechen beobachtet. Keine der 3 Kohorten traf das Kriterium zum Fortschreiten ins zweite Stadium des Simon-2-Stage-Designs.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse von Temsirolimus in der klinischen Studie zum MCL

| Parameter | Temsirolimus 175/ 75 mg n = 54 | Investigator's-Choice-Therapie n = 54 | P-Wert | Risikoverhältnis (Hazard Ratio), (97,5 %-KI) ^a |
|--|--------------------------------------|--|---------------------|---|
| Medianes progressionsfreies Überleben^b Monate (97,5 %-KI) | 4,8 (3,1, 8,1) | 1,9 (1,6, 2,5) | 0,0009 ^c | 0,44 (0,25, 0,78) |
| Objektive Ansprechrate^b % (95 %-KI) | 22,2 (11,1, 33,3) | 1,9 (0,0, 5,4) | 0,0019 ^d | n. a. |
| Gesamtüberleben Monate (95 %-KI) | 12,8 (8,6, 22,3) | 10,3 (5,8, 15,8) | 0,2970 ^c | 0,78 (0,49, 1,24) |
| Rate des Einjahres-Überlebens % (97,5 %-KI) | 0,47 (0,31, 0,61) | 0,46 (0,30, 0,60) | | |

^a im Vergleich zur Investigator's-Choice-Therapie basierend auf dem Cox-proportionalen Hazard-Modell.

^b Die Krankheitsbewertung basiert auf einer radiologischen Bewertung durch unabhängige Radiologen und einer Bewertung der klinischen Daten durch unabhängige Onkologen.

^c im Vergleich zur Investigator's-Choice-Therapie basierend auf dem Log-Rank-Test.

^d nur im Vergleich zur Investigator's-Choice-Therapie basierend auf dem Fisher's-Exact-Test. Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, n. a. = nicht anwendbar.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat die Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen von Torisel-Studien in allen Subgruppen der pädiatrischen Population bei MCL erlassen (siehe Abschnitt 4.2 „Kinder und Jugendliche“).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der intravenösen Anwendung einer Einmaldosis von 25 mg Temsirolimus bei Krebspatienten betrug die mittlere C_{max} im Vollblut 585 ng/ml (Variationskoeffizient CV = 14 %). Die mittlere AUC im Blut war 1.627 ng·h/ml (CV = 26 %). Bei Patienten, die für 3 Wochen 175 mg wöchentlich, gefolgt von 75 mg wöchentlich, erhielten, betrug in der Woche 1 die geschätzte C_{max} im Vollblut am Ende der Infusion 2.457 ng/ml und 2.574 ng/ml in der Woche 3.

Verteilung

Temsirolimus zeigt im Vollblut eine polyexponentielle Abnahme der Konzentrationen, und die Verteilung kann der bevorzugten Bindung an FKBP-12 in Blutzellen zugeschrieben werden. Die mittlere Dissoziationskonstante (K_d) (± Standardabweichung, SD) der Bindung betrug 5,1 ± 3,0 ng/ml, was die Konzentration kennzeichnet, bei der 50 % der Bindungsstellen in den Blutzellen besetzt sind. Die Verteilung von Temsirolimus ist dosisabhängig mit einer mittleren maximalen spezifischen Bindung in den Blutzellen von 1,4 mg (10te, 90ste Perzentile: 0,47 mg bis 2,5 mg). Nach der intravenösen Anwendung einer Einmaldosis von 25 mg Temsirolimus war das mittlere Steady-State-Verteilungsvolumen im Vollblut bei Krebspatienten 172 Liter.

Biotransformation

Sirolimus, ein gleichermaßen wirksamer Metabolit von Temsirolimus, wurde nach intravenöser Gabe beim Menschen als Hauptmetabolit beobachtet. Während der *In-vitro*-Studien zum Metabolismus von Temsirolimus wurden Sirolimus, seco-Temsirolimus und seco-Sirolimus beobachtet.

Zusätzliche Abbauewege waren Hydroxylierung, Reduktion und Demethylierung. Nach einer intravenösen Einmaldosis von 25 mg bei Krebspatienten betrug die AUC für Sirolimus, hauptsächlich wegen der längeren Halbwertszeit von Sirolimus, das 2,7-Fache der AUC für Temezirolimus.

Elimination

Nach der intravenösen Anwendung einer Einmaldosis von 25 mg Temezirolimus war die mittlere systemische Clearance von Temezirolimus aus Vollblut $11,4 \text{ l/h} \pm \text{SD } 2,4 \text{ l/h}$. Die mittleren Halbwertszeiten von Temezirolimus und Sirolimus betragen 17,7 bzw. 73,3 Stunden. Nach Anwendung von ^{14}C -Temezirolimus erfolgte die Exkretion überwiegend über die Faeces mit 78 %, während sich die renale Elimination des Wirkstoffs und der Metaboliten auf 4,6 % der gegebenen Dosis belief. In den humanen Stuhlproben wurden keine Sulfat- oder Glukuronid-Konjugate nachgewiesen, was nahelegt, dass Sulfatierung und Glukuronidierung bei der Ausscheidung von Temezirolimus augenscheinlich nicht als Hauptabbauewege beteiligt sind. Daher wird nicht erwartet, dass Hemmer dieser Stoffwechselwege die Elimination von Temezirolimus beeinträchtigen.

Die auf einer Modellannahme beruhenden Werte für die Clearance aus dem Plasma nach der Gabe von 175 mg Dosen über 3 Wochen und nachfolgend 75 mg über 3 Wochen deuten für Temezirolimus und den Metaboliten Sirolimus Talkonzentrationen von etwa $1,2 \text{ ng/ml}$ bzw. $10,7 \text{ ng/ml}$ an.

Für Temezirolimus und Sirolimus wurde nachgewiesen, dass sie *In-vitro*-Substrate des P-gp sind.

Pharmakokinetische/ pharmakodynamische Zusammenhänge

Hemmung der CYP-Isoformen

In *In-vitro*-Studien an humanen Lebermikrosomen hemmte Temezirolimus die katalytische Aktivität von CYP3A4/ 5, CYP2D6, CYP2C9 und CYP2C8. Die K_i -Werte betragen dabei 3,1, 1,5, 14 bzw. 27 μM .

Die IC_{50} -Werte für die Hemmung von CYP2B6 und CYP2E1 durch Temezirolimus betragen 48 bzw. 100 μM . Ausgehend davon, dass MCL-Patienten, die die 175 mg-Dosis von Temezirolimus erhalten, eine mittlere C_{max} -Konzentration von Temezirolimus von 2,6 μM im Vollblut aufweisen, besteht bei Patienten, die mit der 175 mg-Dosis von Temezirolimus behandelt werden, die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A4/ 5 sind (siehe Abschnitt 4.5). Im physiologiebasierten pharmakokinetischen Modell zeigte sich, dass nach 4-wöchiger Behandlung mit Temezirolimus die AUC von Midazolam auf das 3- bis 4-fache erhöht sein kann und die C_{max} auf etwa das 1,5-fache, wenn Midazolam innerhalb weniger Stunden nach Beginn der Temezirolimus-Infusion eingenommen wird. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass die Temezirolimus-Konzentrationen im Vollblut nach intravenöser Gabe von Temezirolimus die metabolische Ausscheidung von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die Substrate von CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 oder CYP2E1 sind, hemmen.

Spezielle Patientenpopulationen

Eingeschränkte Leberfunktion

Temezirolimus sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Temezirolimus wird überwiegend über die Leber abgebaut.

Die Pharmakokinetik von Temezirolimus und Sirolimus wurde in einer unverblindeten Dosiseskationsstudie an 110 Patienten mit fortgeschrittenen Malignomen mit normaler oder beeinträchtigter Leberfunktion untersucht. Bei 7 Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (ODWG, Gruppe D), die die 10-mg-Dosis Temezirolimus erhielten, war die mittlere AUC von Temezirolimus im Vergleich zu 7 Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (ODWG, Gruppe B) ca. 1,7-mal höher. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Reduktion der Temezirolimus-Dosis auf 10 mg empfohlen, um Expositionen von Temezirolimus plus Sirolimus im Blut zu erhalten (mittlere AUC_{sum} annähernd $6.510 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$; $n = 7$), die annähernd den Spiegeln nach der 25-mg-Dosis (mittlere AUC_{sum} annähernd $6.580 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$; $n = 6$) bei Patienten mit normaler Leberfunktion entsprechen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Die AUC_{sum} von Temezirolimus und Sirolimus an Tag 8 bei Patienten mit leicht und mäßig eingeschränkter Leberfunktion, die 25 mg Temezirolimus erhielten, war vergleichbar mit derjenigen bei Patienten ohne eingeschränkte Leberfunktion, die 75 mg erhielten (mittlere AUC_{sum} leicht: annähernd $9.770 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$, $n = 13$; mäßig: annähernd $12.380 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$, $n = 6$; normal annähernd $10.580 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$, $n = 4$).

Geschlecht, Gewicht, ethnische Zugehörigkeit, Alter

Die Pharmakokinetik von Temezirolimus und Sirolimus wird durch das Geschlecht nicht signifikant beeinflusst. Hinsichtlich der Exposition wurden beim Vergleich von Daten von kaukasischer mit denen von japanischer oder negrider Population keine relevanten Unterschiede beobachtet.

In einer populations-basierten Datenanalyse zur Pharmakokinetik war ein erhöhtes Körpergewicht (zwischen 38,6 und 158,9 kg) mit einem doppelt so hohen Bereich der Sirolimus-Talkonzentration im Vollblut verbunden.

Pharmakokinetische Daten zu Temezirolimus und Sirolimus sind für Patienten bis zum Alter von 79 Jahren verfügbar. Das Alter scheint die Pharmakokinetik von Temezirolimus und Sirolimus nicht signifikant zu beeinflussen.

Kinder und Jugendliche

Bei der pädiatrischen Population war die Clearance von Temezirolimus niedriger und die Exposition (AUC) höher als bei Erwachsenen. Im Gegensatz dazu war bei den pädiatrischen Patienten die Exposition von Sirolimus gleich stark reduziert, so dass die Nettoexposition, gemessen durch die Summe der AUCs (AUC_{sum}) von Temezirolimus und

Sirolimus, mit der bei Erwachsenen vergleichbar war.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, aber bei Tieren nach Expositionen im oder sogar unterhalb des humantherapeutischen Dosisbereichs auftraten und als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren wie folgt: Vakuolisierung der Pankreas-Inselzellen (Ratte), Degeneration der Hodenkanälchen (Maus, Ratte und Affe), lymphoide Atrophie (Maus, Ratte und Affe), Entzündung unterschiedlicher Zellen des Kolons/ des Zökums (Affe) und pulmonale Phospholipidose (Ratte).

Durchfall, zusammen mit einer Entzündung unterschiedlicher Zellen des Zökums oder Kolons, wurde bei Affen beobachtet und war mit einer entzündlichen Reaktion verbunden. Dies könnte durch eine Störung der normalen Darmflora bedingt sein.

Generelle entzündliche Reaktionen, auf die eine Erhöhung des Fibrinogens und der Neutrophilen und/ oder Veränderungen der Serumproteine hinweisen, wurden bei Mäusen, Ratten und Affen beobachtet, obwohl in einigen Fällen diese klinisch-pathologischen Veränderungen auf Entzündungen der Haut oder des Intestinums, wie oben erwähnt, zurückgeführt wurden. Bei einigen Tieren gab es keine spezifischen klinischen Befunde oder histologische Veränderungen, die eine Entzündung vermuten lassen.

Temezirolimus war in einer Reihe von *In-vitro*- (bakterielle reverse Mutation bei *Salmonella typhimurium* und *Escherichia coli*, Vorwärtsmutation bei Maus-Lymphomzellen und Chromosomenaberrationen bei Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) und *In-vivo*-Untersuchungen (Maus-Mikronucleus-Test) nicht genotoxisch.

Karzinogenitätsstudien wurden mit Temezirolimus nicht durchgeführt, jedoch war Sirolimus, der beim Menschen auftretende Hauptmetabolit von Temezirolimus, in Mäusen und Ratten karzinogen. In den durchgeführten Karzinogenitätsstudien traten die folgenden Effekte bei Mäusen und/ oder Ratten auf: granulozytäre Leukämie, Lymphom, hepatozelluläres Adenom und Karzinom und testikuläres Adenom.

Reduktionen des Hodengewichts und/ oder histologische Schädigungen (z. B. tubuläre Atrophie oder tubuläre Riesenzellen) wurden bei Mäusen, Ratten und Affen beobachtet. Bei Ratten traten diese Veränderungen in Zusammenhang mit einem verringerten Gewicht der Nebenorgane des Sexualtrakts (Nebenhoden, Prostata, Samenbläschen) auf. In Tierstudien zur Reproduktionstoxikologie wurde bei männlichen Ratten über eine verminderte Fertilität und eine teilweise reversible Reduktion der Spermienzahl berichtet. Die Expositionswerte lagen bei Tieren unterhalb derer, die beim Menschen nach Gabe klinisch relevanter Temezirolimus-Dosen beobachtet wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Konzentrat

Ethanol
all-*rac*- α -Tocopherol (E 307)
Propylenglycol
Citronensäure (E 330)

Lösungsmittel

Polysorbat 80 (E 433)
Macrogol 400
Ethanol

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Torisel 30 mg Konzentrat darf nicht direkt zu wässrigen Infusionslösungen zugegeben werden. Die direkte Zugabe von Torisel 30 mg Konzentrat zu wässrigen Lösungen führt zu einem Ausfällen des Arzneimittels.

Verdünnen Sie Torisel 30 mg Konzentrat immer mit 1,8 ml des mitgelieferten Lösungsmittels, bevor es zur Infusionslösung gegeben wird. Die Konzentrat-Lösungsmittel-Mischung darf nur in 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung gegeben werden.

Torisel enthält nach der Verdünnung Polysorbat 80, für das bekannt ist, dass es die Extraktionsrate von Di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) aus Polyvinylchlorid (PVC) erhöht. Diese Inkompatibilität muss bei der Zubereitung und Verabreichung von Torisel berücksichtigt werden. Es ist wichtig, dass die Anwendungshinweise in den Abschnitten 4.2 und 6.6 genau befolgt werden.

Infusionsbeutel oder Medizinprodukte aus PVC dürfen für die Anwendung von Polysorbat 80-haltigen Zubereitungen nicht verwendet werden, da Polysorbat 80 DEHP aus PVC löst.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
3 Jahre

Nach der ersten Verdünnung von Torisel 30 mg Konzentrat mit 1,8 ml des mitgelieferten Lösungsmittels
24 Stunden, wenn es unter 25 °C und vor Licht geschützt gelagert wird.

Nach der weiteren Verdünnung der Konzentrat-Lösungsmittel-Mischung mit 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung
6 Stunden, wenn es unter 25 °C und vor Licht geschützt gelagert wird.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Für Lagerungsbedingungen nach der Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Konzentrat

Klarglas-Durchstechflasche (Typ I) mit Butylgummistopfen und Flip-off-Verschluss

aus Kunststoff, der mit einem Aluminiumring befestigt ist. Inhalt ist 1,2 ml des Konzentrates.

Lösungsmittel

Klarglas-Durchstechflasche (Typ I) mit Butylgummistopfen und Flip-off-Verschluss aus Kunststoff, der mit einem Aluminiumring befestigt ist. Inhalt ist 2,2 ml des Lösungsmittels.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche mit dem Konzentrat und 1 Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Während der Handhabung und Zubereitung der Mischungen muss Torisel vor starkem Raum- und Sonnenlicht geschützt werden.

Torisel enthält nach der Verdünnung Polysorbat 80, daher müssen für die Verabreichung geeignete Materialien verwendet werden (siehe Abschnitt 6.1 und 6.2).

Infusionsbeutel/ Behältnisse, die mit Torisel in Kontakt kommen, müssen aus Glas, Polyolefin oder Polyethylen sein.

Torisel Konzentrat und Lösungsmittel müssen vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung geprüft werden.

Nicht verwenden, wenn Partikel vorhanden oder Verfärbungen erkennbar sind. Verwenden Sie eine neue Durchstechflasche.

Verdünnung

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor der Zugabe zur 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung mit dem mitgelieferten Lösungsmittel verdünnt werden.

Hinweis: Beim MCL werden für jede Dosis über 25 mg mehrere Durchstechflaschen benötigt. Jede Durchstechflasche von Torisel muss gemäß der nachstehenden Anleitung verdünnt werden. Die benötigte Menge der Konzentrat-Lösungsmittel-Mischung muss aus jeder der Durchstechflaschen gemeinsam in eine Spritze aufgezogen werden, um eine schnelle Injektion in 250 ml einer 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung zu ermöglichen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Konzentrat-Lösungsmittel-Mischung muss visuell auf Partikel und Verfärbung geprüft werden.

Nicht verwenden, wenn Partikel vorhanden oder Verfärbungen erkennbar sind.

Zur Zubereitung der Lösung muss der nachfolgende zweistufige Prozess unter aseptischen Bedingungen gemäß der lokalen Standards zur Handhabung von zytotoxischen/ zytostatischen Arzneimitteln ausgeführt werden:

SCHRITT 1: VERDÜNNUNG DES KONZENTRATES ZUR HERSTELLUNG EINER INFUSIONSLÖSUNG MIT DEM MITGELIEFERTEN LÖSUNGSMITTEL

- Ziehen Sie 1,8 ml des mitgelieferten Lösungsmittels auf.
- Injizieren Sie die 1,8 ml des Lösungsmittels in die Durchstechflasche mit Torisel 30 mg Konzentrat.
- Durchmischen Sie Lösungsmittel und Konzentrat durch auf-den-Kopf-stellen der Durchstechflasche gut. Es sollte so lange gewartet werden, bis sich Luftblasen verflüchtigt haben. Die Lösung muss klar bis leicht getrübt, farblos bis leicht gelblich und im Wesentlichen frei von sichtbaren Partikeln sein.

Eine Durchstechflasche Torisel Konzentrat enthält 30 mg Temsirolimus: Wenn die 1,2 ml dieses Konzentrates mit 1,8 ml des mitgelieferten Lösungsmittels vermischt werden, wird ein Gesamtvolumen von 3,0 ml erreicht. Die Temsirolimus-Konzentration beträgt dann 10 mg/ml. Die Konzentrat-Lösungsmittel-Mischung ist bei Temperaturen unter 25 °C bis zu 24 Stunden stabil.

SCHRITT 2: ZUGABE DER KONZENTRAT-LÖSUNGSMITTEL-MISCHUNG IN DIE 9 MG/ML (0,9%) NATRIUMCHLORID-INJEKTIONSLÖSUNG

- Ziehen Sie die benötigte Menge der Konzentrat-Lösungsmittel-Mischung (die 10 mg Temsirolimus/ml enthält), d. h. 2,5 ml für eine Temsirolimus-Dosis von 25 mg, aus der Durchstechflasche auf.
- Injizieren Sie das aufgezogene Volumen rasch in 250 ml einer 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung, um eine ausreichende Durchmischung sicherzustellen.

Die Mischung muss durch auf-den-Kopf-stellen des Beutels oder der Flasche gut durchmischt werden. Zu starkes Schütteln vermeiden, da dies zur Schaumbildung führen kann.

Die fertige verdünnte Lösung im Beutel oder in der Flasche muss vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbung geprüft werden. Die Mischung von Torisel mit 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung muss vor starkem Raum- und Sonnenlicht geschützt werden.

Beim MCL werden für jede Dosis über 25 mg mehrere Durchstechflaschen benötigt.

Anwendung

- Die Anwendung der endverdünnten Lösung muss binnen 6 Stunden ab dem Zeitpunkt, zu dem Torisel erstmals der 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung beigegeben wurde, beendet sein.
- Torisel wird einmal pro Woche über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten infundiert. Die bevorzugte Methode zur Gewährleistung einer fehlerfreien Anwendung des Arzneimittels ist die Verwendung einer Infusionspumpe.
- Geeignete Materialien zur Anwendung müssen verwendet werden, um einen unnötigen Verlust des Arzneimittels zu vermeiden und die Extraktion von DEHP zu verringern. Die Materialien zur Anwendung müssen aus DEHP- und PVC-freiem Schlauchmaterial mit geeigneten Filtern bestehen. Für die Anwendung wird ein In-Line-Polyethersulfon-Filter mit

einer Porengröße von nicht mehr als 5 Mikrometer empfohlen, um die Möglichkeit einer Infusion von Partikeln von mehr als 5 Mikrometer Größe zu vermeiden. Wenn das zur Verfügung stehende Set keinen In-Line-Filter enthält, sollte ein Filter am Ende des Sets (also ein Endfilter) hinzugefügt werden, bevor die Mischung in die Vene des Patienten fließt. Es können verschiedene Endfilter mit einer Porengröße zwischen 0,2 Mikrometer und 5 Mikrometer verwendet werden. Die gemeinsame Anwendung eines In-Line- und Endfilters wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 6.1 und 6.2).

- Torisel enthält nach der Verdünnung Polysorbat 80, daher müssen für die Verabreichung geeignete Materialien verwendet werden (siehe Abschnitt 6.1. und 6.2). Es ist wichtig, dass die Empfehlungen in Abschnitt 4.2 genau befolgt werden.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/424/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. November 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Juli 2017

10. STAND DER INFORMATION

August 2018

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

PFIZER PHARMA GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt