



WICHTIGE INFORMATION ZUR SICHERHEIT

05. Januar 2009

Direkte Mitteilung für Angehörige der Gesundheitsberufe über den zeitlichen Zusammenhang und die Überwachung von Infusions-/Überempfindlichkeitsreaktionen in Verbindung mit der Anwendung von TORISEL® (Temsirolimus) 25 mg/ml Konzentrat und Verdünnungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung.

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

Zusammenfassung

Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktionen (einschließlich einiger lebensbedrohlicher und in seltenen Fällen tödlich verlaufener Reaktionen) wurden mit der Anwendung von Temsirolimus in Verbindung gebracht. Diese schließen Hautrötung, Schmerzen im Brustkorb, Atemnot, Hypotonie, Atemstillstand, Bewusstlosigkeit Hautrötung und Anaphylaxie ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Die Mehrheit dieser Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktionen trat während der ersten Infusion, oft innerhalb weniger Minuten nach Start der Infusion auf, obwohl auch Reaktionen bei nachfolgenden Infusionen berichtet wurden.

Diese Information wurde von der europäischen Arzneimittelagentur („European Medicines Agency“, EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zur Verteilung genehmigt.

Hinweis für die Angehörigen der Gesundheitsberufe:

- beachten Sie sorgfältig die Anweisungen der SmPC/Fachinformation zur Prämedikation, Verdünnung und Anwendung des Produktes
- etwa 30 Minuten vor Beginn jeder Dosis Temsirolimus sollten die Patienten intravenös 25 bis 50 mg Diphenhydramin (oder ein ähnliches Antihistaminikum) erhalten
- die Patienten müssen in der frühen Phase der Infusion engmaschig überwacht werden.
- geeignete unterstützende Maßnahmen müssen unmittelbar zur Verfügung stehen.
- die Infusion mit Temsirolimus 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 Reaktion eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Die Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, siehe Anlage) wurde gemäß dieses Hinweises geändert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8) und enthält neue Hinweise zu empfohlenen Vorsichtsmaßnahmen für den Fall, dass die Infusion wieder aufgenommen wird. Eine Entscheidung der Europäischen Kommission zur Implementierung dieser Änderung steht noch aus.

Weitere Informationen:

TORISEL® ist angezeigt zur *first-line*-Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzell-Karzinoms bei Patienten, die mindestens drei von sechs prognostischen Risikofaktoren aufweisen (siehe Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

In der Zulassungsstudie¹ zum Nierenzell-Karzinom erlitten 9 % (18/208) der Patienten, die mit TORISEL[®] (Temsirolimus) 25 mg/ml Konzentrat und Verdünnungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung behandelt wurden, allergische Reaktionen jeglichen Schweregrades. In allen bisher durchgeführten Studien erlitten etwa 1 % der Patienten schwerwiegende Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktionen, manchmal trotz Prämedikation. Wir haben nach der Markteinführung Berichte über Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktionen erhalten, die mit der Erfahrung aus klinischen Studien konsistent sind. Bisher wurde nach der Markteinführung eine tödlich verlaufene Überempfindlichkeitsreaktion berichtet.

Die Mehrzahl dieser Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktionen trat während der ersten Infusion, oft innerhalb weniger Minuten nach Beginn der Infusion auf, obwohl auch Reaktionen bei nachfolgenden Infusionen berichtet wurden. Die Fälle schließen Patienten, die eine Prämedikation erhalten hatten, wie sie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschrieben wird, ein. Daher müssen die Patienten in der frühen Phase der Infusion engmaschig überwacht werden, geeignete unterstützende Maßnahmen müssen zur Verfügung stehen. Die Infusion mit Temsirolimus 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 Reaktion eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

In Übereinstimmung mit dem *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) wird der Zulassungsinhaber die Berichte zu Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktionen aus klinischen Studien und dem Markt weiterhin beobachten.

Auf der Basis dieser Befunde wurden Änderungen an der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (SmPC/Fachinformation) durchgeführt (siehe Anhang).

Aufruf zur Meldung:

Ärzte und andere Angehörige der Heilberufe werden darum gebeten, auf unerwünschte Ereignisse zu achten und diese an die Wyeth Pharma GmbH oder das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zu melden:

Wyeth Pharma GmbH Wienburgstr. 207 D 48159 Münster Tel.: 0251 204 2255 arzneimittelsicherheit@wyeth.com	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 D 53175 Bonn Tel.: 0228/207-30 Fax: 0228/207-5207
---	---

Information zur Kommunikation

Dieses Schreiben soll an alle Onkologen versandt werden. Derzeit sind keine Veröffentlichungen in der Presse geplant.

Falls Sie weitere Informationen benötigen, kontaktieren Sie bitte

Medizinisches Informations- und Kundenservice Center
Tel. 01802 – 78 39 93 (6 ct./Anruf)

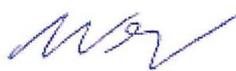
Mit freundlichen Grüßen,
Wyeth Pharma GmbH

ppa.



Dr. rer.nat. Peter Gores
Leiter Arzneimittelsicherheit
Stufenplanbeauftragter

ppa.



Dr. rer.nat. Ludger Wedy
Leiter Arzneimittelzulassung &
Qualitätssicherung

¹ Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:2271-81.

Anhang

Änderungen der SmPC, sowie vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Bitte beachten Sie:

Diese SmPC gibt den vom CHMP am 20 November 2008 verabschiedeten Stand wieder. Es kann sein, dass bis zum Datum der Verteilung dieses Rote-Hand-Briefes die entsprechende Entscheidung der Kommission noch nicht vorliegt.

Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zufügung des **fett** gedruckten Textes:

Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktionen

Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen (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 Anwendung von Temezirolimus in Verbindung gebracht ~~waren mit der Anwendung von TORISEL verbunden~~ (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 Infusion mit Temezirolimus muss bei allen Patienten mit schweren Infusionsreaktionen unterbrochen werden, und eine geeignete medizinische Versorgung muss erfolgen. Vor der Fortführung der Temezirolimus-Therapie muss bei Patienten mit schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Reaktionen eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Sollte ein Patient trotz Prämedikation während der TORISEL-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) gegeben wurde**, soweit dieser nicht zuvor gegeben worden war, und/oder ein H₂-Rezeptorantagonist (intravenöses Famotidin 20 mg oder intravenöses Ranitidin 50 mg) etwa 30 Minuten vor dem erneuten Start der TORISEL-Infusion gegeben wurde. **Die Anwendung von Kortikosteroiden sollte in Betracht gezogen werden, wobei jedoch deren Wirksamkeit in dieser Situation noch nicht nachgewiesen wurde.** Die Fortsetzung der Infusion kann dann bei einer niedrigeren Flussrate (bis zu 60 Minuten) erfolgen **und sollte innerhalb von 6 Stunden ab dem Zeitpunkt, zu dem TORISEL erstmals der 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Lösung zu Injektion zugegeben wurde, abgeschlossen sein.**

Da empfohlen wird, dass den Patienten vor dem Start der intravenösen Temezirolimus-Infusion ein H₁-Antihistaminikum gegeben wird, sollte Temezirolimus bei Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber Antihistaminen oder bei Patienten, die aus anderen medizinischen Gründen kein Antihistaminikum erhalten dürfen, mit Vorsicht angewandt werden.

Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen

Die schwersten Nebenwirkungen, die bei TORISEL beobachtet wurden, sind Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktionen (einschließlich einiger lebensbedrohlicher und seltenen tödlich verlaufender Fälle), Hyperglykämie/Glukoseintoleranz, Infektionen, interstitielle Lungenerkrankung, Hyperlipidämie, intrazerebrale Blutung, Nierenversagen, Darmperforation und Wundheilungsstörung.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TORISEL® 25 mg/ml Konzentrat und Verdünnungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche TORISEL 25 mg/ml Konzentrat enthält:
30 mg Temsirolimus, gelöst in einem Gesamtvolumen von 1,2 ml. Dementsprechend enthält 1 ml TORISEL-Konzentrat 25 mg Temsirolimus.

Nach Verdünnung von TORISEL 25 mg/ml Konzentrat mit 1,8 ml des aufgezogenen Verdünnungsmittels beträgt die Konzentration von Temsirolimus 10 mg/ml.

Sonstige Bestandteile:

1 Durchstechflasche TORISEL 25 mg/ml Konzentrat enthält 474 mg Ethanol.
1 Durchstechflasche des mitgelieferten Verdünnungsmittels enthält 358 mg Ethanol.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat und Verdünnungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung.

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

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

TORISEL ist angezeigt zur *first-line*-Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzell-Karzinoms bei Patienten, die mindestens drei von sechs prognostischen Risikofaktoren aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

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

Das gesamte Volumen (1,2 ml) einer Durchstechflasche TORISEL 25 mg/ml Konzentrat muss mit 1,8 ml des aufgezogenen Verdünnungsmittels auf eine Temsirolimus-Konzentration von 10 mg/ml verdünnt werden. Aus der 10 mg/ml Temsirolimus-Verdünnung entnehmen Sie die erforderliche Menge und injizieren diese dann rasch in 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Lösung zur Injektion.

Für die Anweisungen zur Zubereitung siehe Abschnitt 6.6.

Die empfohlene Dosierung von Temsirolimus beim fortgeschrittenen Nierenzell-Karzinom beträgt 25 mg, einmal wöchentlich über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten als Infusion intravenös gegeben (siehe Ab-

schnitt 6.6 zu Anweisungen zur Verdünnung, Anwendung und Entsorgung).

Etwa 30 Minuten vor jeder Dosis Temsirolimus müssen die Patienten intravenös 25 bis 50 mg Diphenhydramin (oder ein ähnliches Antihistaminikum) erhalten.

Die Behandlung mit TORISEL sollte so lange fortgeführt werden, bis der Patient keinen klinischen Nutzen mehr von der Therapie hat oder inakzeptable Toxizität auftritt. Für keine der untersuchten Populationen (z. B. nach Geschlecht, Alter) ist eine spezielle Modifizierung der Dosis notwendig.

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

Pädiatrische Patienten

Die Erfahrung bei pädiatrischen Patienten ist begrenzt. Sicherheit und Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten wurden nicht gezeigt. Daher wird die Anwendung von TORISEL bei Kindern so lange nicht empfohlen, bis weitere Informationen zu Wirksamkeit und Sicherheit verfügbar sind.

Ältere Patienten

Es ist keine spezifische Dosisanpassung notwendig.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird für Temsirolimus 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. Die Anwendung von Temsirolimus bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Temsirolimus, seine Metabolite (einschließlich Sirolimus), Polysorbat 80 oder einen der sonstigen Bestandteile von TORISEL.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Pädiatrie

Temsirolimus wird wegen unzureichender Daten zur Sicherheit für die Anwendung bei pädiatrischen Patienten nicht empfohlen.

Ältere Menschen

Basierend auf den Ergebnissen einer Phase III Studie kann es bei älteren Patienten wahrscheinlicher sein, dass bestimmte Nebenwirkungen, einschließlich Ödemen und Pneumonien, häufiger auftreten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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).

TORISEL wurde bei hämodialysepflichtigen Patienten nicht untersucht.

Eingeschränkte Leberfunktion

Temsirolimus wird vorwiegend über die Leber abgebaut. Hinsichtlich des Einflusses von Leberfunktionsstörungen und/oder Lebermetastasen auf den Temsirolimus-Abbau liegen derzeit keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.2).

Intrazerebrale Blutungen

Patienten mit Tumoren im zentralen Nervensystem (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.

Nierenversagen

Nierenversagen (einschließlich tödlichen Ausgangs) wurde bei Patienten beobachtet, die TORISEL für fortgeschrittenes Nierenzell-Karzinom und/oder mit vorbestehender Niereninsuffizienz erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

Katarakte

Bei manchen Patienten, die Temsirolimus in Kombination mit Interferon- 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 Anwendung 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 Infusion mit Temsirolimus 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 TORISEL-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) gegeben wurde, soweit dieser nicht zuvor gegeben worden war, und ein H₂-Rezeptorantagonist (intravenöses Famotidin 20 mg oder intravenöses Ranitidin 50 mg) etwa 30 Minuten vor dem erneuten Start der TORISEL-Infusion gegeben wurde. Die Anwendung von Kortikosteroiden sollte in Betracht gezogen werden, wobei jedoch deren Wirksamkeit in dieser Situation noch nicht nachgewiesen wurde.

Die Fortsetzung der Infusion kann dann bei einer niedrigeren Flussrate (bis zu 60 Minuten) erfolgen und sollte innerhalb von 6 Stunden ab dem Zeitpunkt, zu dem TORISEL erstmals der 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Lösung zur Injektion zugegeben wurde, abgeschlossen sein.

Da empfohlen wird, dass den Patienten vor dem Start der intravenösen Temsirolimus-Infusion ein H₁-Antihistaminikum gegeben wird, sollte Temsirolimus bei Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber Antihistaminen oder bei Patienten, die aus anderen medizinischen Gründen kein Antihistaminikum erhalten dürfen, mit Vorsicht angewandt 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 TORISEL sowohl bei diabetischen wie auch nicht-diabetischen Patienten mit einem Anstieg der Blutglukosespiegel verbunden sein kann. In einer klinischen Studie berichteten 26 % der Patienten über Hyperglykämie als unerwünschtes Ereignis. 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 Erhöhung des Harnvolumens oder erhöhten Harndrang zu berichten.

Infektionen

Die Patienten können eine Immunsuppression erleiden und sollten sorgfältig auf das Auftreten von Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen, hin überwacht werden.

Interstitielle Lungenerkrankung

Es gibt Fälle von unspezifischer interstitieller Pneumonie, einschließlich seltener fataler Verläufe, die bei Patienten auftraten, die wöchentlich TORISEL intravenös erhielten. Einige Patienten, bei denen die Pneumonie durch eine Computertomographie oder eine Röntgenaufnahme des Brustkorbes entdeckt wurde, waren asymptomatisch. Andere stellten sich mit Symptomen wie Atemnot, Husten und Fieber vor. Bei einigen Patienten war das Absetzen von TORISEL oder eine Behandlung mit Kortikosteroiden und/oder Antibiotika notwendig, während einige die Behandlung ohne zusätzliche Intervention fortsetzten. Die Patienten sollten auf klinische Symptome des Atemtrakts hin nachverfolgt werden.

Hyperlipidämie

Die Anwendung von TORISEL bei Patienten mit Nierenzell-Karzinom war mit Erhöhungen der Serumtriglyzeride und des Cholesterins verbunden. In einer klinischen Studie wurde bei 27 % der Patienten über Hyperlipidämie als unerwünschtes Ereignis berichtet. Dies kann das Einleiten einer Behandlung mit oder das Erhöhen der Dosierung von fett-

senkenden Wirkstoffen notwendig machen. Serumcholesterin und Triglyzeride sollten vor und während der Therapie mit TORISEL untersucht werden.

Wundheilungsstörungen

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

Gleichzeitige Anwendung mit Hemmern des Angiotensin-converting Enzyms (ACE-Hemmer)

In einigen Fällen wurden bei der gleichzeitigen Verabreichung von Temsirolimus und ACE-Hemmern Reaktionen wie bei einem angioneurotischen Ödem (einschließlich verzögerter Reaktionen, die 2 Monate nach der Einleitung der Therapie auftraten) beobachtet (siehe Abschnitt 4.5).

Wirkstoffe, die den Metabolismus über CYP3A induzieren

Wirkstoffe wie Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin und Johanniskraut sind starke Induktoren von CYP3A4/5 und können die gemeinsame Wirkung der aktiven Formen, Temsirolimus und seines Metaboliten Sirolimus, vermindern. Daher sollte die fortlaufende Anwendung mit Wirkstoffen, die das Potential einer CYP3A4/5-Induktion haben, über 5–7 Tage hinaus vermieden werden.

Wirkstoffe, die den Metabolismus über CYP3A hemmen

Wirkstoffe wie Proteaseinhibitoren (Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir), Antimykotika (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol), Calciumkanal-Blocker (z. B. Diltiazem, Verapamil), Makrolidantibiotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin) und Cimetidin, Grapefruitsaft, Aprepitant, Fluvoxamin und Nefazodon sind starke CYP3A4-Hemmer und können die Blutkonzentrationen der aktiven Formen, Temsirolimus und seines Metaboliten Sirolimus, erhöhen. Daher sollte die zeitgleiche Behandlung mit Wirkstoffen, die das Potential einer starken CYP3A4-Hemmung haben, vermieden werden. Die gleichzeitige Behandlung mit Wirkstoffen, die ein mäßiges Potential einer CYP3A4-Hemmung haben, sollte nur mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5). Alternative Therapien mit Arzneimitteln, die kein CYP3A4-Hemmpotential haben, sollten in Erwägung gezogen werden.

Impfungen

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

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel (Konzentrat-Verdünnungsmittel-Mischung) enthält 35 Vol-% Ethanol (Alkohol), d. h. bis zu 693,5 mg je Dosis, entsprechend 17,6 ml Bier oder 7,3 ml Wein.

Ein gesundheitliches Risiko besteht u. a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Patienten mit organischen Erkrankungen des Gehirns, Schwangeren, Stillenden und Kindern.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Gleichzeitige Anwendung mit Hemmern des Angiotensin-converting Enzyms (ACE-Hemmer)

In seltenen Fällen wurden bei der gleichzeitigen Verabreichung von Temsirolimus und ACE-Hemmern Reaktionen wie bei einem angioneurotischen Ödem (einschließlich verzögerter Reaktionen, die 2 Monate nach der Einleitung der Therapie auftraten) beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkstoffe, die den Metabolismus über CYP3A induzieren

Die gemeinsame Anwendung von TORISEL mit Rifampicin, einem starken CYP3A4/5-Induktor, hatte keinen signifikanten Effekt auf die C_{max} (maximale Konzentration) von Temsirolimus und AUC (Fläche unter der Konzentrationskurve gegen die Zeit) nach intervenöser Anwendung, erniedrigte aber die Sirolimus-C_{max} um 65 % und die -AUC um 56 %, verglichen mit der alleinigen Behandlung mit TORISEL. Daher sollte die zeitgleiche Behandlung mit Wirkstoffen, die das Potential einer CYP3A4/5-Induktion haben, vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkstoffe, die den Metabolismus über CYP3A hemmen

Die gemeinsame Anwendung von TORISEL 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 3,1fache, und die AUC_{sum} (Temsirolimus + Sirolimus) erhöhte sich um das 2,3fache verglichen mit TORISEL alleine. 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. Proteaseinhibitoren, Antimykotika, Makrolidantibiotika, Nefazodon und selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer), erhöhen die Sirolimus-Blutkonzentration. Daher sollte die zeitgleiche Behandlung mit Wirkstoffen, die das Potential einer CYP3A4-Hemmung haben, vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Behandlung mit mäßig starken CYP3A4-Hemmern sollte nur mit Vorsicht erfolgen.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die durch CYP2D6 metabolisiert werden

Bei 23 Gesunden wurde die Konzentration von Desipramin, einem CYP2D6-Substrat, nicht beeinflusst, wenn 25 mg Temsirolimus gleichzeitig gegeben wurden. Es wird kein klinisch signifikanter Effekt erwartet, wenn

TORISEL zusammen mit Wirkstoffen, die durch CYP2D6 metabolisiert werden, gegeben wird.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die P-Glycoprotein-Substrate sind

In einer *in vitro* Studie hemmte Temsirolimus den Transport von P-Glycoprotein-Substraten; die IC₅₀ betrug 2 µM. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt.

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 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Temsirolimus bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. In Reproduktionsstudien an Tieren verursachte Temsirolimus eine Embryo- und Fötotoxizität, die sich bei Ratten und Kaninchen als Sterblichkeit und reduziertes fötales Gewicht (mit damit verbundenen Verzögerungen der Skelettknochenbildung) äußerte. Teratogene Effekte (Omphalozele) wurden bei Kaninchen beobachtet. Bei männlichen Ratten wurde über eine verminderte Fertilität und eine teilweise reversible Reduktion der Spermienzahl berichtet (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.

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).

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.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Insgesamt wurden 626 Patienten in einer dreiarmligen, randomisierten, „open label“ Phase III-Studie zufallsverteilt Interferon alfa (IFN-α) alleine, TORISEL alleine und TORISEL in Kombination mit IFN-α zugewiesen. Insgesamt wurden 616 Patienten behandelt: 200 Patienten erhielten wöchentlich IFN-α, 208 Patienten wöchentlich 25 mg TORISEL und 208 Patienten erhielten wöchentlich eine Kombination von IFN-α und TORISEL.

Basierend auf den Ergebnissen der Phase III-Studie kann es sein, dass ältere Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit aufweisen, bestimmte Nebenwirkungen, einschließlich Gesichtssödem und Pneumonie, zu bekommen.

Die schwersten Nebenwirkungen, die bei TORISEL beobachtet wurden, sind Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktionen (einschließlich einiger lebensbedrohlicher und seltener tödlich verlaufender Fälle), Hyperglykämie/Glukoseintoleranz, Infektionen, interstitielle Lungenerkrankung, Hyperlipidämie, intrazerebrale Blutung, Nierenversagen, Darmperforation und Wundheilungsstörung.

Die häufigsten Nebenwirkungen (≥30 %, alle Schweregrade), die bei TORISEL beobachtet wurden, schließen Anämie, Übelkeit, Ausschlag (umfasst Ausschlag, juckenden Ausschlag, makulopapulösen Ausschlag, pustulösen Ausschlag), Anorexie, Ödem (einschließlich Gesichtssödem und peripheres Ödem) und Asthenie ein.

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

Zu weiteren Informationen hinsichtlich schwerwiegender Nebenwirkungen, einschließlich geeigneter Maßnahmen, die bei bestimmten Reaktionen durchgeführt werden sollen, siehe Abschnitt 4.4.

Die folgende Liste enthält Nebenwirkungen, die in einer klinischen Studie (Studie 1) gesehen wurden. Es werden nur Ereignisse aufgeführt, für die wenigstens ein begründeter Verdacht eines Zusammenhangs mit der intravenösen Anwendung von TORISEL besteht.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad sortiert aufgeführt.

Die Nebenwirkungen sind gemäß der nachstehenden Kategorien aufgeführt:

- Sehr häufig: ≥ 1/10
- Häufig: ≥ 1/100 bis < 1/10
- Gelegentlich: ≥ 1/1.000 bis < 1/100

Siehe Tabelle auf Seite 4 bis 5

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine intravenöse Überdosierung von

TORISEL. TORISEL wurde mit wiederholten intravenösen Temsirolimus-Dosen von 220 mg/m² bei Patienten mit Nierenzell-Karzinom sicher angewandt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01X E09.

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. Die Hemmung der mTOR-Aktivität führt 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. Der Effekt von Temsirolimus beruht darauf, dass es in einem Komplex mit FKBP-12 und mTOR bindet. Wenn mTOR in diesem Komplex gebunden ist, ist seine Fähigkeit zur Phosphorylierung und damit zur Kontrolle der Aktivität der Translationsfaktoren von Proteinen, die die Zellteilung kontrollieren (4E-BP1 und S6K, beide *downstream* von mTOR im PI 3-Kinase/AKT-Pfad), 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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von TORISEL zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzell-Karzinoms („renal cell cancer“, RCC) wurden in den folgenden 2 randomisierten klinischen Studien untersucht:

Studie 1:

Studie 1 war eine Phase III, multizentrische, dreiarmlige, randomisierte *open-label*-Studie mit zuvor unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzell-Karzinom und 3 oder mehr von 6 vorab definierten prognostischen Risikofaktoren (weniger als 1 Jahr von der ersten RCC-Diagnose 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 1,5fache der oberen Grenze des Normwertes, mehr als ein von Metastasen befallenes Organ). Der primäre Studienendpunkt war das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS). Die sekundären Endpunkte schlossen progressionsfreies Überleben (*progression-free sur-*

Nebenwirkungen in der klinischen Studie 1				
Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen	Alle Schweregrade n (%)	Schweregrade 3 und 4 n (%)
Untersuchungen	Sehr häufig	Blutkreatininkonzentration erhöht	30 (14)	6 (3)
	Häufig	Aspartataminotransferase erhöht	17 (8)	3 (1)
	Häufig	Alaninaminotransferase erhöht	12 (6)	1 (1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Thrombozytopenie	28 (14)	3 (1)
	Sehr häufig	Anämie	94 (45)	41 (20)
	Häufig	Neutropenie	15 (7)	6 (3)
	Häufig	Leukopenie	13 (6)	1 (1)
	Häufig	Lymphopenie	11 (5)	9 (4)
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Dysgeusie	31 (15)	0 (0)
	Häufig	Ageusie	11 (5)	0 (0)
	Gelegentlich	intrazerebrale Blutung	1 (1)	1 (1)
Augenerkrankungen	Häufig	Konjunktivitis (einschließlich Störungen der Tränenbildung)	15 (7)	1 (1)
Herzkrankungen	Gelegentlich	Perikard-Erguss (einschließlich hämodynamisch signifikanter Perikard-Ergüsse, die einen Eingriff erfordern)	2 (1)	1 (1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Atemnot	58 (28)	8 (9)
	Sehr häufig	Nasenbluten	25 (12)	0 (0)
	Sehr häufig	Husten	54 (26)	2 (1)
	Häufig	Lungenentzündung (einschließlich tödlicher Lungenentzündung) (siehe Abschnitt 4.4)	4 (2)	1 (1)
	Häufig	Pleurales Erguss	8 (4)	5 (2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig	Bauchschmerzen	44 (21)	9 (4)
	Sehr häufig	Erbrechen	40 (19)	4 (2)
	Sehr häufig	Stomatitis	42 (20)	3 (1)
	Sehr häufig	Durchfall	57 (27)	3 (1)
	Sehr häufig	Übelkeit	77 (37)	5 (2)
	Häufig	Trommelbauch	9 (4)	1 (1)
	Häufig	Gingivitis	5 (2)	0 (0)
	Häufig	Schmerzen im Mund	5 (2)	0 (0)
	Häufig	Aphthöse Stomatitis	8 (4)	1 (0)
	Gelegentlich	Darmperforation	1 (0,5)	1 (0,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Nierenversagen (einschließlich tödlichem Ausgang) (siehe Abschnitt 4.4)	4 (2)	2 (1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Ausschlag (umfasst Ausschlag, juckenden Ausschlag, makulopapulösen Ausschlag, pustulösen Ausschlag)	88 (42)	10 (5)
	Sehr häufig	Hautjucken	40 (19)	1 (1)
	Sehr häufig	Akne	21 (10)	0 (0)
	Sehr häufig	Veränderungen der Nägel	28 (14)	0 (0)
	Sehr häufig	Trockene Haut	22 (11)	1 (1)
	Häufig	Exfoliative Dermatitis	16 (8)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Rückenschmerzen	41 (20)	6 (3)
	Sehr häufig	Arthralgie	37 (18)	2 (1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hypokaliämie	20 (10)	7 (3)
	Sehr häufig	Hyperglykämie/Diabetes mellitus*	53 (26)	22 (11)
	Sehr häufig	Hypercholesterinämie	51 (24)	1 (1)
	Sehr häufig	Hyperlipidämie	57 (27)	8 (4)
	Sehr häufig	Anorexie	66 (32)	6 (3)
	Häufig	Hypophosphatämie	17 (8)	11 (5)

Nebenwirkungen in der klinischen Studie 1				
Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen	Alle Schweregrade n (%)	Schweregrade 3 und 4 n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Bakterielle und virale Infektionen (einschließlich Infektion, Gewebezündung, Herpes zoster, Herpes simplex, Bronchitis, Abszess)	42 (20)	6 (3)
	Sehr häufig	Harnwegsinfektionen (einschließlich Miktionsbeschwerden, Hämaturie, Zystitis, Harnfrequenz, Harnwegsinfektion)	31 (15)	4 (2)
	Sehr häufig	Pharyngitis	25 (12)	0 (0)
	Sehr häufig	Rhinitis	20 (10)	0 (0)
	Häufig	Pneumonie	17 (8)	5 (2)
	Häufig	Infektion der oberen Atemwege	14 (7)	0 (0)
	Häufig	Folliculitis	4 (2)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	Häufig	Venöse Thromboembolie (einschließlich Thrombose der tiefen Venen, Lungenembolie)	5 (2)	3 (1)
	Häufig	Hypertonie	14 (7)	3 (1)
	Häufig	Thrombophlebitis	2 (1)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Mukositis	39 (19)	2 (1)
	Sehr häufig	Schmerzen	59 (28)	11 (5)
	Sehr häufig	Schmerzen im Brustkorb	34 (16)	2 (1)
	Sehr häufig	Ödem (umfasst Ödem, Gesichtsoedem, peripheres Ödem)	72 (35)	7 (3)
	Sehr häufig	Pyrexie	51 (24)	1 (1)
	Sehr häufig	Asthenie	106 (51)	23 (11)
	Häufig	gestörte Wundheilung	3 (1)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Allergische/ Überempfindlichkeitsreaktionen	18 (9)	0 (0)

* Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die Behandlung mit TORISEL sowohl bei diabetischen wie auch nicht-diabetischen Patienten mit einem Anstieg der Blutglukose verbunden sein kann.

vival, PFS), objektive Ansprechrates (*objective response rate*, ORR), Rate des klinischen Nutzens (*benefit*), 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), TORISEL alleine (25 mg wöchentlich, n = 209) oder die Kombination von IFN- α und TORISEL (n = 210).

In Studie 1 war TORISEL 25 mg bei der zweiten, vordefinierten Zwischenauswertung (n = 446 Ereignisse, p = 0,078) mit einem signifikanten Vorteil gegenüber IFN- α hinsichtlich des primären Endpunktes „OS“ verbunden. Der TORISEL-Arm zeigte einen 49%igen Anstieg im medianen OS verglichen mit dem IFN- α -Arm. TORISEL war auch mit einem signifikanten Vorteil gegenüber IFN- α hinsichtlich der sekundären Endpunkte „PFS“, „TTF“ und „Rate des klinischen Nutzens“ verbunden.

Die Kombination von TORISEL 15 mg und IFN- α führte nicht zu einem signifikanten Anstieg im Gesamtüberleben, wenn man sie mit dem „IFN- α -Monoarm“ vergleicht. Dies gilt sowohl für die Zwischenauswertung (Median 8,4 vs. 7,3 Monate, Risikoverhältnis [hazard ratio] = 0,96, p = 0,6965) wie

auch für die Endauswertung (Median 8,4 vs. 7,3 Monate, Risikoverhältnis = 0,93, p = 0,4902). Die Behandlung mit der Kombination von TORISEL und IFN- α führte zu einem statistisch signifikanten Ansteigen der Inzidenz bestimmter unerwünschter Ereignisse des Grades 3–4 (Gewichtsverlust, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie und Schleimhautentzündung), wenn man diese mit den unerwünschten Ereignissen, die man im „IFN- α -“ oder „TORISEL-Monoarm“ beobachtete, vergleicht.

Siehe Tabelle auf Seite 6

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

Studie 2

Studie 2 war eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie mit ambulanten Patienten, um die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von 3 Dosisstufen

von TORISEL bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzell-Karzinom zu untersuchen. Der primäre Endpunkt zur Wirksamkeit war die objektive Ansprechrates (*objective response rate*, ORR). 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 für Nierenzell-Karzinom. 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, war OS 13,8 Monate (95 % CI: 9,0–18,7 Monate), ORR betrug 5,6 % (95 % CI: 0,7–18,7 %).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der intravenösen Anwendung einer Einmaldosis von 25 mg Temsirolimus bei Patienten mit Krebs betrug die mittlere C_{max} im Vollblut 585 ng/ml (Variationskoeffizient, CV = 14 %). Die mittlere AUC im Blut war 1627 ng · h/ml (CV = 26 %).

Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse der TORISEL-Studie 1				
Parameter	TORISEL n = 209	IFN- α n = 207	P-Wert ^a	Risikoverhältnis („hazard ratio“), (95 % CI) ^b
Vordefinierte Zwischenauswertung				
Medianes Gesamtüberleben, Monate (95 % CI)	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 % CI)	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 % CI)	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 % CI)	3,8 (3,6, 5,2)	1,9 (1,9, 2,2)	0,0028	0,74 (0,60, 0,90)
Gesamtansprechrates, unabhängige Bewertung, % (95 % CI)	9,1 (5,2, 13,0)	5,3 (2,3, 8,4)	0,1361 ^c	n.a.

CI = Konfidenzintervall, n.a. = nicht anwendbar

a: basierend auf log-rank Test, stratifiziert nach vorhergehender Nephrektomie und Region.

b: basierend auf dem *Cox proportional hazard model*, stratifiziert nach vorhergehender Nephrektomie und Region (95 % CI-Intervalle sind nur deskriptiv angegeben).

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

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) der Bindung betrug 5,1 ng/ml (Standardabweichung, SD: 3,0), was die Konzentration kennzeichnet, bei der 50 % der Bindungsstellen im Blut besetzt sind. Die Verteilung von Temsirolimus ist dosisabhängig mit einer mittleren maximalen spezifischen Bindung im Blut 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.

Metabolismus

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 Einmaldosis von 25 mg bei Patienten mit Krebs betrug die AUC für Sirolimus, hauptsächlich wegen der längeren Halbwertszeit von Sirolimus, das 2,7fache der AUC für Temsirolimus.

Elimination

Nach der intravenösen Anwendung einer Einmaldosis von 25 mg Temsirolimus war die mittlere systemische Clearance von Temsirolimus $11,4 \text{ l/h} \pm \text{SD } 2,4 \text{ l/h}$. Die mittleren Halbwertszeiten von Temsirolimus und Sirolimus betragen 17,7 bzw. 73,3 Stunden. Nach Anwendung von ^{14}C -Temsirolimus erfolgte die Exkretion überwiegend über die Fäces mit 78 %, während sich die renale

Elimination des Wirkstoffs und der Metaboliten auf 4,6 % der gegebenen Dosis belief.

Für Temsirolimus und Sirolimus wurde nachgewiesen, dass sie *in vitro* Substrate des P-gp sind. Mögliche Effekte einer Hemmung von P-gp auf die Elimination von Temsirolimus und Sirolimus *in vivo* wurden nicht untersucht.

Spezielle Populationen

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von Temsirolimus und Sirolimus wurde an Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Geschlecht, Gewicht, Rasse, Alter

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

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

Pädiatrische Population

Die Pharmakokinetik von Temsirolimus und Sirolimus wurde in der pädiatrischen Population nicht untersucht.

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 auftreten 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),

unspezifische Entzündung des Kolons und 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 histologischen Veränderungen, die eine Entzündung vermuten lassen.

Temsirolimus 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 Temsirolimus nicht durchgeführt, jedoch war Sirolimus, der beim Menschen auftretende Hauptmetabolit von Temsirolimus, 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 Temsirolimus-Dosen beobachtet wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Verdünnungsmittel:
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 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht direkt zu wässrigen Infusionslösungen zugegeben werden. Die direkte Zugabe von TORISEL 25 mg/ml Konzentrat zu wässrigen Lösungen führt zu einem Ausfällen des Arzneimittels.

Verdünnen Sie TORISEL 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung immer mit dem mitgelieferten Verdünnungsmittel, bevor es zu Infusionslösungen gegeben wird. Nach der ersten Verdünnung von TORISEL 25 mg/ml Konzentrat mit 1,8 ml des aufgezogenen Verdünnungsmittels darf TORISEL nur in 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Lösung zur Injektion 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

2 Jahre.

Nach der ersten Verdünnung von TORISEL 25 mg/ml Konzentrat mit 1,8 ml des aufgezogenen Verdünnungsmittels: 24 Stunden, wenn es unter 25 °C und vor Licht geschützt gelagert wird.

Nach der weiteren Verdünnung der Konzentrat-Verdünnungsmittel-Mischung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Lösung zur Injektion: 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.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

TORISEL 25 mg/ml Konzentrat:
Klarglas-Durchstechflasche (Typ I Glas) mit Butylgummistopfen und *flip-off*-Verschluss aus Kunststoff, befestigt mit einem Aluminiumring.

Verdünnungsmittel:
Klarglas-Durchstechflasche (Typ I Glas) mit Butylgummistopfen und *flip-off*-Verschluss aus Kunststoff, befestigt mit einem Aluminiumring.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche mit 1,2 ml TORISEL 25 mg/ml Konzentrat und 1 Durchstechflasche mit 2,2 ml Verdünnungsmittel.

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, für das bekannt ist, dass es die Extraktionsrate von Di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) aus Polyvinylchlorid (PVC) erhöht.

Daher dürfen für die Zubereitung, Aufbewahrung und Anwendung von TORISEL-Lösungen zur Infusion keine Beutel und Medizinprodukte aus PVC verwendet werden.

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

Verdünnung:

TORISEL 25 mg/ml Konzentrat muss vor der Zugabe zur Natriumchlorid-Infusionslösung mit dem mitgelieferten Verdünnungsmittel verdünnt werden.

Für die 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 TORISEL 25 MG/ML KONZENTRATES MIT DEM MITGELIEFERTEN VERDÜNNUNGSMITTEL

- Ziehen Sie 1,8 ml des mitgelieferten Verdünnungsmittels auf.
- Injizieren Sie die 1,8 ml des Verdünnungsmittels in die Durchstechflasche mit TORISEL 25 mg/ml Konzentrat, welche 30 mg Temsirolimus (1,2 ml Konzentrat) enthält.
- Durchmischen Sie Konzentrat und Verdünnungsmittel durch „auf-den-Kopfstellen“ 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 mit 1,2 ml TORISEL 25 mg/ml Konzentrat enthält 30 mg Temsirolimus. Wenn die 1,2 ml dieses Konzentrates mit 1,8 ml des aufgezogenen Verdünnungsmittels vermischt werden, wird ein Gesamtvolumen von 3,0 ml erreicht. Die Temsirolimus-Konzentration beträgt dann 10 mg/ml. Diese Konzentrat-Verdünnungsmittel-Mischung ist bei Temperaturen unter 25 °C bis zu 24 Stunden stabil.

SCHRITT 2: ZUGABE DER KONZENTRAT-VERDÜNNUNGSMITTEL-MISCHUNG IN DIE NATRIUMCHLORID-INFUSIONSLÖSUNG

- Ziehen Sie die benötigte Menge der Konzentrat-Verdünnungsmittel-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-Lösung zur Injektion, um eine ausreichende Durchmischung sicherzustellen.

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

Die so hergestellte Lösung muss vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbung geprüft werden, wann immer Lösung und Behältnis es erlauben. Die Mischung von TORISEL mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Lösung zur Injektion muss vor starkem Raum- und Sonnenlicht geschützt werden.

Verabreichung

- Die Verabreichung der endverdünnten Lösung muss binnen 6 Stunden ab dem Zeitpunkt, zu dem TORISEL erstmals der 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Lösung zur Injektion beigegeben wurde, beendet sein.
- TORISEL wird einmal wöchentlich über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten infundiert. Die bevorzugte Methode zur Gewährleistung einer fehlerfreien Verabreichung des Arzneimittels ist die Verwendung einer Infusionspumpe.
- Geeignete Materialien zur Verabreichung müssen aus Glas, Polyolefin oder Polypropylen bestehen, um einen unnötigen Verlust des Arzneimittels zu vermeiden und die Extraktion von DEHP zu verringern. Die Materialien zur Verabreichung müssen aus DEHP- und PVC-freiem Schlauchmaterial mit geeigneten Filtern bestehen. Für die Verabreichung wird ein *in-line* Polyethersulfon-Filter mit einer Porengröße von nicht mehr als 5 Mikron empfohlen, um die Möglichkeit einer Infusion von Partikeln von mehr als 5 Mikron 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 Mikron und 5 Mikron verwendet wer-

den. Die gemeinsame Anwendung eines *in-line* und Endfilters wird nicht empfohlen.

- TORISEL enthält nach der Verdünnung Polysorbat 80, für das bekannt ist, dass es die Extraktionsrate von DEHP aus PVC erhöht. Dies muss bei der Zubereitung und Verabreichung von TORISEL berücksichtigt werden. Es ist wichtig, dass die Empfehlungen in Abschnitt 4.2 genau befolgt werden.

Entsorgung:

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Wyeth Europa Ltd
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire SL6 0PH
Vereinigtes Königreich

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

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2009

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

1 Durchstechflasche mit 1,2 ml Konzentrat und 1 Durchstechflasche mit Verdünnungsmittel **N 1**

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Wyeth Pharma GmbH
Wienburgstraße 207
48159 Münster

Bei med. Anfragen:
Telefon: 01802-78 39 93 (6 ct./Anruf)

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin