

商品名：Torisel

學名：Temsirolimus

藥品給付規定：

9.38.Temsirolimus (如 Torisel)：( 101/1/1 ) 附表九之十一

1.需經事前審查核准後使用，每次給付 3 個月藥量，送審時需檢送影像資料，每 3 個月評估一次。

(1)治療不限細胞型的高風險晚期腎細胞癌。

(2)需具有下列六個風險因子中至少 3 個以上因子：

I.距離初次診斷出腎細胞癌之時間未達一年

II. Karnofsky Performance scale 介於 60 至 70 之間

III.血色素低於正常值 12gm/dL

IV.矯正後血鈣值超過 10mg/dL

V. 乳酸脫氫酶(lactate dehydrogenase)超過 1.5 倍正常值上限

VI.超過一個以上的器官有轉移病灶。

(3)無效後則不給付其他酪胺酸激酶阻斷劑 TKI。

2.病人若對藥物產生耐受性不佳 ( intolerance ) , 則以原來藥物減量為原則 , 若嚴重耐受性不佳 , 可以換其他酪胺酸激酶阻斷劑 ( tyrosine kinase inhibitor, TKI ) 。

### 適應症與用途 :

1.治療晚期腎細胞癌 ; 患者需具有下列六個風險因子中至少三個以上因子 :

- ①. 距離初次診斷出腎細胞癌之時間未達一年
- ②. Karnofsky Performance Scale (KPS)介於 60 至 70 之間
- ③. 血色素低於正常值
- ④. 矯正後血鈣值超過 10mg/dL
- ⑤. 乳酸脫氫酶(lactate dehydrogenase)超過 1.5 倍正常值上限
- ⑥. 超過一個以上的器官有轉移病灶

2.被套細胞淋巴瘤 ( Mantle Cell Lymphoma, MCL )

用於曾經接受兩種化療處方治療失敗的成人被套細胞淋巴瘤。

### 使用方式 :

#### 1.1 晚期腎細胞癌

針對治療晚期腎臟癌 , TORISEL 的建議劑量是每週輸注一次 , 每次輸注劑量為 25 mg , 每次輸注時間為 30-60 分鐘。

TORISEL 的療程必須持續進行至已不再具任何臨床效益或發生無法接受的毒性為止。

## 1.2 被套細胞淋巴瘤

以 temsirolimus 治療被套細胞淋巴瘤的建議起始劑量為：每週治療一次，每次輸注劑量為 175 mg，每次輸注時間為 30-60 分鐘，連續治療三週；接著改以維持劑量接續治療：每週治療一次，每次輸注劑量為 75 mg，輸注時間為 30-60 分鐘。

疑似不良反應 (suspected adverse event) 之處置可能需要暫時中斷及/或依據下表之規範降低 temsirolimus 治療劑量。若延後給藥及/或醫療處置無法改善疑似之反應時，則應依據下表調降 temsirolimus 之劑量。

### 降低劑量層級

降低劑量層級	起始劑量	維持劑量 <sup>a</sup>
	175 mg	75 mg
-1	75 mg	50 mg
-2	50 mg	25 mg

<sup>a</sup> 在被套細胞淋巴瘤的臨床試驗中，可視每位病人的狀況給予二種不同層級的劑量調降

依每週絕對中性白血球數與血小板數的檢測結果，決定 temsirolimus 的治療劑量

絕對中性白血球數	血小板數	Temsirolimus 的劑量
$\geq 1.0 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$	100% of planned dose

$< 1.0 \times 10^9/l$	$< 50 \times 10^9/l$	Hold <sup>a</sup>
-----------------------	----------------------	-------------------

a 為確保病人在投藥後的絕對中性白血球數可回升至  $1.0 \times 10^9/l$  以上 (  $50000 \text{ cells/mm}^3$  )

在每次投藥前需再次確認病人的絕對中性白血球數與血小板數，並依上表的建議進行劑量調整。倘若調降劑量後，病人的絕對中性白血球數仍無法回升至  $1.0 \times 10^9/l$  以上或血小板數無法回升至  $50 \times 10^9/l$  以上時，建議下次的給藥劑量必須再次調降。

縮寫: ANC = absolute neutrophil count (絕對中性白血球數)

## 2. 預防性處方

在每次開始輸注 TORISEL 30 分鐘前，都應先為病人靜脈注射 diphenhydramine 25-50 mg (或其他類似的抗組織胺藥物)。

## 3. 劑量調整 / 暫停治療

副作用	對應措施	後續追蹤
ANC $< 1,000/\text{mm}^3$ 血小板 $< 75,000/\text{mm}^3$	停止 TORISEL 的治療	副作用 NCI CTCAE $\leq$ Grade 2 時，  以每週減少 5 mg 的劑量重新開始治療；但 TORISEL 的劑量不可低於每週 15mg
副作用 NCI CTCAE $\geq$ Grade 3	停止 TORISEL 的治療	

## 4. 劑量調整

	對應措施	後續追蹤
膽紅素 >1-1.5 x ULN，或 AST >ULN 但膽紅素 ≤ULN	降低 TORISEL 劑量至 15 mg/週	/
膽紅素 >1.5 x ULN	禁止使用 TORISEL	/
併用強效 CYP3A4 抑制劑	考慮將 TORISEL 的劑量降 低至每週 12.5 mg	患者終止強效 CYP3A4 抑 制劑治療後，須先等候一週 待體內的 CYP3A4 抑制劑 效應均已排除後，才可逐步 將 TORISEL 的劑量調升至 尚未接受強效 CYP3A4 抑 制劑治療前的劑量
併用強效 CYP3A 誘導劑	考慮將 TORISEL 的每週劑 量由 25 mg 提高到 50 mg	患者停止使用強效 CYP3A4 誘導劑時，應將 TORISEL 的劑量調降至未併用這些藥 物前的劑量

副作用處理方式：

注意：Temsirolimus 的嚴重藥物不良反應發生率與使用 temsirolimus 的劑量有關。接受 temsirolimus 每週的起始劑量 175 mg 治療被套細胞淋巴瘤的患者，必須嚴密監測患者的治療反應。在第三期的隨機臨床試驗中，受者每週均須進行一次常規血液檢查，每兩週進行一次生化檢查。醫師可依據病人在接受治療的後續狀況，調整常規血液與生化檢查頻率。

副作用	對應措施
過敏反應/輸注反應	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 整個輸注期間都應嚴密監視患者，並隨時備妥適當的支持性照護措施。</li> <li>➤ 所有發生嚴重輸注反應的患者都應中斷輸注 temsirolimus，並施以適當的治療</li> <li>➤ 建議先給予病人預防性處方的 H1 抗組織胺藥物後，才開始靜脈輸注 TORISEL。因其他醫療因素而無法事先接受 H1 抗組織胺藥物預防性處方的病人（例如會對 H1 抗組織胺藥物產生過敏反應），在接受 TORISEL 治療時應特別謹慎</li> <li>➤ 若在輸注 TORISEL 的過程出現過敏反應時，都應視過敏反應的嚴重度先停止輸注 TORISEL 至少 30 至 60 分鐘</li> <li>➤ 若病人未先接受過預防性處方，經醫師評估後，可以先給予 H1 拮抗劑約 30 分鐘後，再繼續 TORISEL 的療程；並減緩 TORISEL 的輸注速度（輸注時間最多可延長至 60 分鐘）</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 對發生嚴重或危及生命之反應的患者，在繼續使用 temsirolimus 治療之前應先進行效益-風險評估</li> </ul>
<b>肝功能不全</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 輕度肝功能不全之患者 (膽紅素 <math>&gt;1-1.5 \times \text{ULN}</math>，或 <math>\text{AST} &gt; \text{ULN}</math> 但膽紅素 <math>\leq \text{ULN}</math>) 必須使用 TORISEL 時，應降低 TORISEL 劑量至 15 mg/週</li> <li>➤ 膽紅素基線值 <math>&gt; 1.5 \times \text{ULN}</math> 的病患禁止使用 TORISEL</li> </ul>
<b>血糖過高/葡萄糖 耐受性不良</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 建議患者在接受 TORISEL 治療前與治療期間，應追蹤血糖的變化情形</li> <li>➤ 患者血糖偏高時，可能必須開始接受降血糖藥物治療/調高胰島素或口服降血糖藥物的劑量</li> </ul>
<b>感染症</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 治療可能會降低患者的免疫機能，因此應密切觀察有無發生感染的情形 (包含伺機性感染)</li> <li>➤ 必須併用皮質類固醇或其他免疫抑制藥物時，應考慮進行肺囊蟲肺炎 (PJP) 預防治療之必要性</li> </ul>
<b>間質性肺部疾病</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 臨床症狀包括：呼吸困難、咳嗽、缺氧、發燒等。</li> <li>➤ 有些患者因此必須停止 TORISEL 療程及/或併用 corticosteroids 及/或抗生素治療</li> <li>➤ 部分不需要中斷/停止 TORISEL 療程的患者，仍需留意是否出</li> </ul>

	<p>現臨床呼吸道症狀。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 建議患者在開始使用 TORISEL 治療之前先以肺部電腦斷層掃描或胸部 X 光進行基礎放射檢查。應定期追蹤此類檢查的結果，即使未出現臨床呼吸道症狀亦然。</li> <li>➤ 建議嚴密追蹤患者是否出現臨床呼吸道症狀。如果出現具臨床意義的呼吸道症狀，應考慮暫時停用 TORISEL，直到症狀消退或肺炎相關放射檢查結果獲得改善為止。可考慮以皮質類固醇及(或)抗生素進行經驗治療。</li> <li>➤ 進行鑑別診斷時，應考量伺機性感染之可能性，例如肺囊蟲肺炎 (PJP)，對於必須使用皮質類固醇的患者，應考慮進行 PJP 預防治療。</li> </ul>
<p><b>高血脂症</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 可能需要配合使用降血脂藥物治療或是增加降血脂藥物的劑量。</li> <li>➤ 應在病人開始接受 TORISEL 治療前及治療期間，抽血檢查三酸甘油脂與膽固醇的變化。</li> <li>➤ 在使用 TORISEL 治療之前或期間應監測血中膽固醇及三酸甘油脂。</li> </ul>
<p><b>腸道穿孔</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 患者的症狀包括：發燒、腹部疼痛、代謝性酸中毒、血便、腹瀉，及/或急性腹痛等。</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 提醒患者如有新的腹部不適症狀、腹痛加劇或血便時，應主動立即通知醫護人員。</li> </ul>
<b>腎衰竭</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 曾有末期腎細胞癌病人接受 TORISEL 治療後出現腎臟疾病急速惡化、甚至急性腎臟衰竭致死的個案；其中的部分病人是屬於無法透析治療的病人。</li> </ul>
<b>傷口癒合不良的併發症</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 在 TORISEL 治療期間，可能會導致傷口癒合不良。因此，在手術前後接受治療時，應特別謹慎</li> </ul>
<b>顱內出血</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 在接受 TORISEL 治療及/或接受抗凝血劑治療，若病人併有中樞神經系統的腫瘤疾患（無論是原發性或轉移性）時，可能會增加顱內出血風險，甚至有致死的可能。</li> </ul>

#### 特殊人群用藥對應措施

特殊人群	對應措施
<b>疫苗接種</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 患者在接受 TORISEL 治療期間，應避免與接種活菌疫苗的人接觸，同時亦應避免接種活菌疫苗</li> </ul>
<b>懷孕</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 懷孕風險分級為 D 級。</li> <li>➤ 在懷孕期間必須接受治療、或在接受治療期間懷孕，都應告知患</li> </ul>

	<p>者 temsirolimus 對於胎兒可能產生的嚴重危害</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 具生殖能力的男性病人，必須與其生育年齡的伴侶採取有效的避孕措施，並建議持續至 TORISEL 療程結束三個月後</li> </ul>
老年人	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 尚無法評估老年人與年輕人接受 TORISEL 的治療的差異</li> <li>➤ 老年病患可能較容易發生某些不良反應，包括腹瀉、水腫及肺炎</li> </ul>
哺乳	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 由於動物試驗顯示 sirolimus ( TORISEL 的活性代謝物 ) 具有致癌毒性，因此婦女在評估 TORISEL 治療的必要性後，決定是否中斷 TORISEL 治療或終止哺乳行為</li> </ul>
兒童	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 尚未建立患有晚期復發/難治型實體腫瘤的兒童病人，使用 temsirolimus 的療效。</li> </ul>
腎功能不全的病人	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 目前並沒有血液透析的腎臟患者接受 TORISEL 治療的臨床試驗資料</li> </ul>
藥物過量	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 目前治療靜脈注射過量 TORISEL 並沒有特殊的特殊方式</li> <li>➤ 曾有癌症病人在第一期與第二期臨床試驗中接受多次靜脈注射 TORISEL 220 mg/m<sup>2</sup></li> <li>➤ 若注射 TORISEL 劑量高於 25 mg 時，可能引起的嚴重不良反應包括血栓、腸穿孔、間質性肺部疾病 ( interstitial lung disease ; ILD )、癲癇症、精神疾病等，且發生率與劑量有關</li> </ul>