

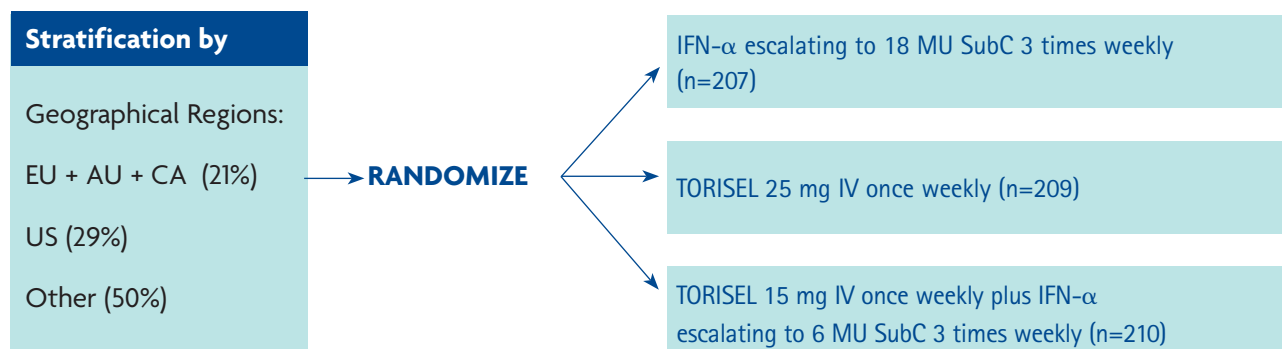


**Proven overall survival
with TORISEL (temsirolimus)**



 **TORISEL[®]**
(temsirolimus) injection

Patient randomization in the phase 3 study (N=626)¹



Disease Characteristics ^{2,3}		
Characteristic	TORISEL 25 mg (%) n=209	IFN- α up to 18 MU 3x weekly (%) n=207
Primary cell type		
Clear	80.9	82.1
Other	19.1	17.9
Prior nephrectomy		
No	33.5	32.9
Yes	66.5	67.1

TORISEL studied for the treatment of advanced RCC in patients with multiple prognostic risk factors

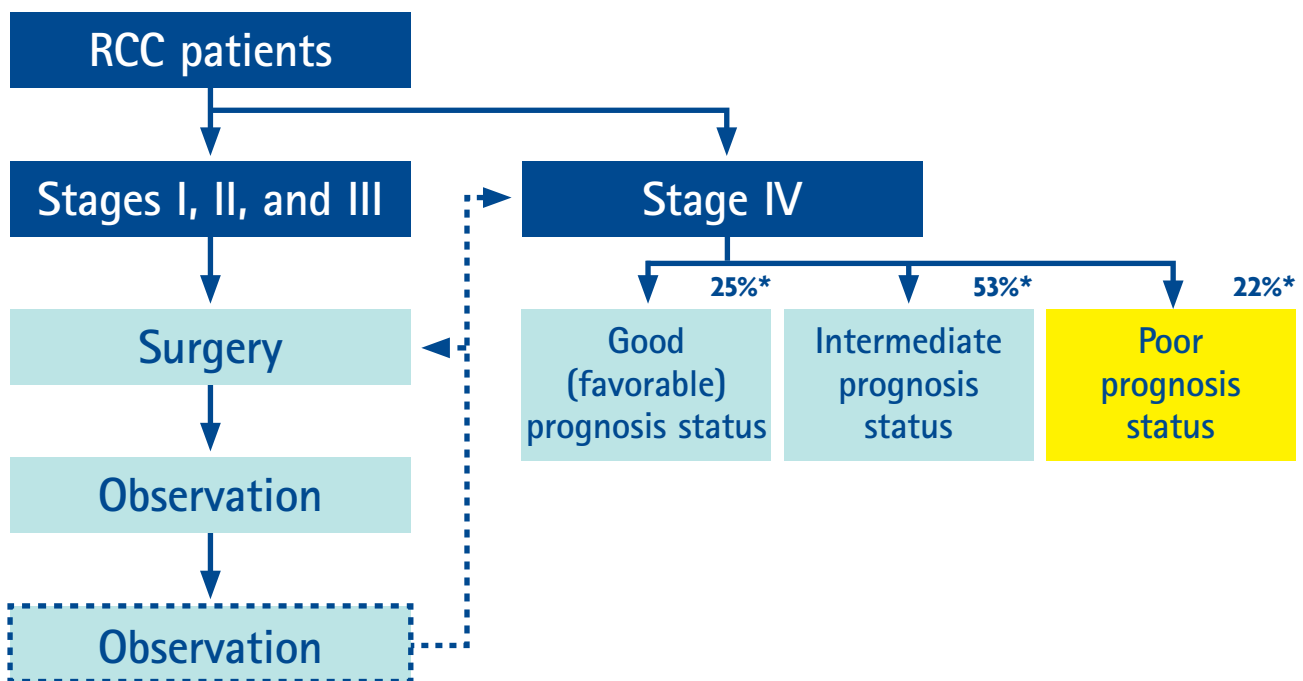
In a phase 3 clinical trial, TORISEL was studied as a first-line treatment for advanced RCC in patients with ≥ 3 of 6 preselected prognostic risk factors.

Prognostic Risk Factors

- Karnofsky performance status of 60 or 70
- >1 metastatic organ site
- Hemoglobin less than the lower limit of normal
- <1 year from time of initial RCC diagnosis to randomization
- Corrected calcium >10 mg/dL
- Lactate dehydrogenase >1.5 times the upper limit of normal

Most patients (94%) had ≥ 3 of 6 prognostic risk factors at randomization.¹ In the Torisel phase III study an extra risk factor (>more than 1 metastatic site) was added compared to the Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) risk factors.

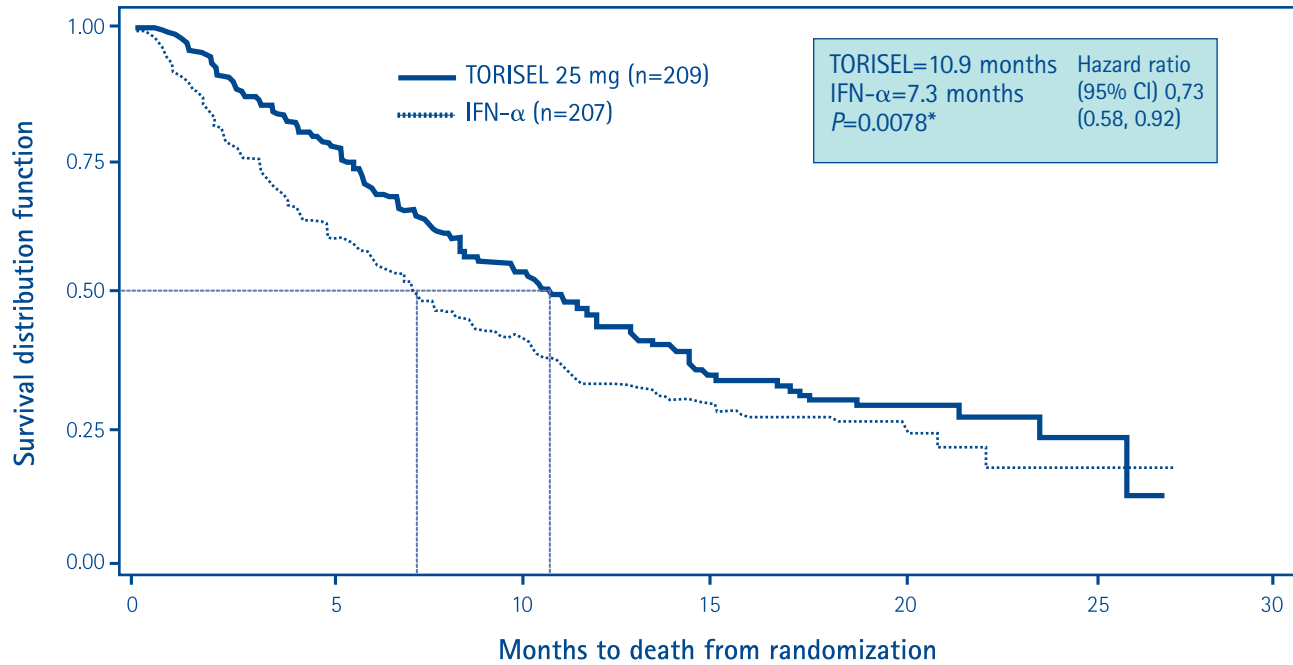
According to Motzer* 22% of all stage IV patients have poor prognosis status.



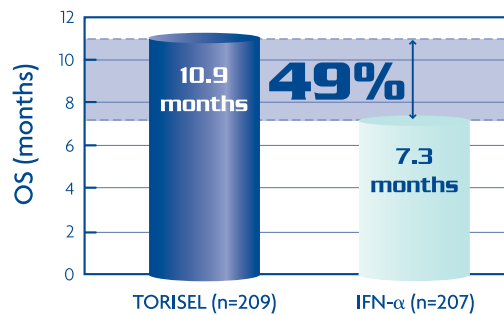
* Motzer et al, Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma, Journal of Clinical Oncology 1999;17:2530-40

Torisel - proven overall survival benefit

Kaplan-Meier curves for OS in the phase 3 clinical study



Median OS time in patients receiving TORISEL versus patients receiving IFN-α



Secondary end points

- TORISEL demonstrated a significant 77% increase in median progression-free survival (PFS) compared with IFN α (P=0.0001†)
 - TORISEL and IFN α demonstrated median PFS of 5.5 months and 3.1 months, respectively (Hazard Ratio [95% CI] = 0.66 [0.53, 0.81])

Duration of treatment

- The median duration of treatment in the TORISEL arm was 17 weeks (range 1-126 weeks)
- The median duration of treatment in the IFN α arm was 8 weeks (range 1-124 weeks)

CI=confidence interval.

* A comparison is considered statistically significant if the P-value is <0.0159 (O'Brien-Fleming boundary at 446 deaths).

† Based on log-rank test stratified by prior nephrectomy and region.

‡ Based on Cox proportional hazard model stratified by prior nephrectomy and region.

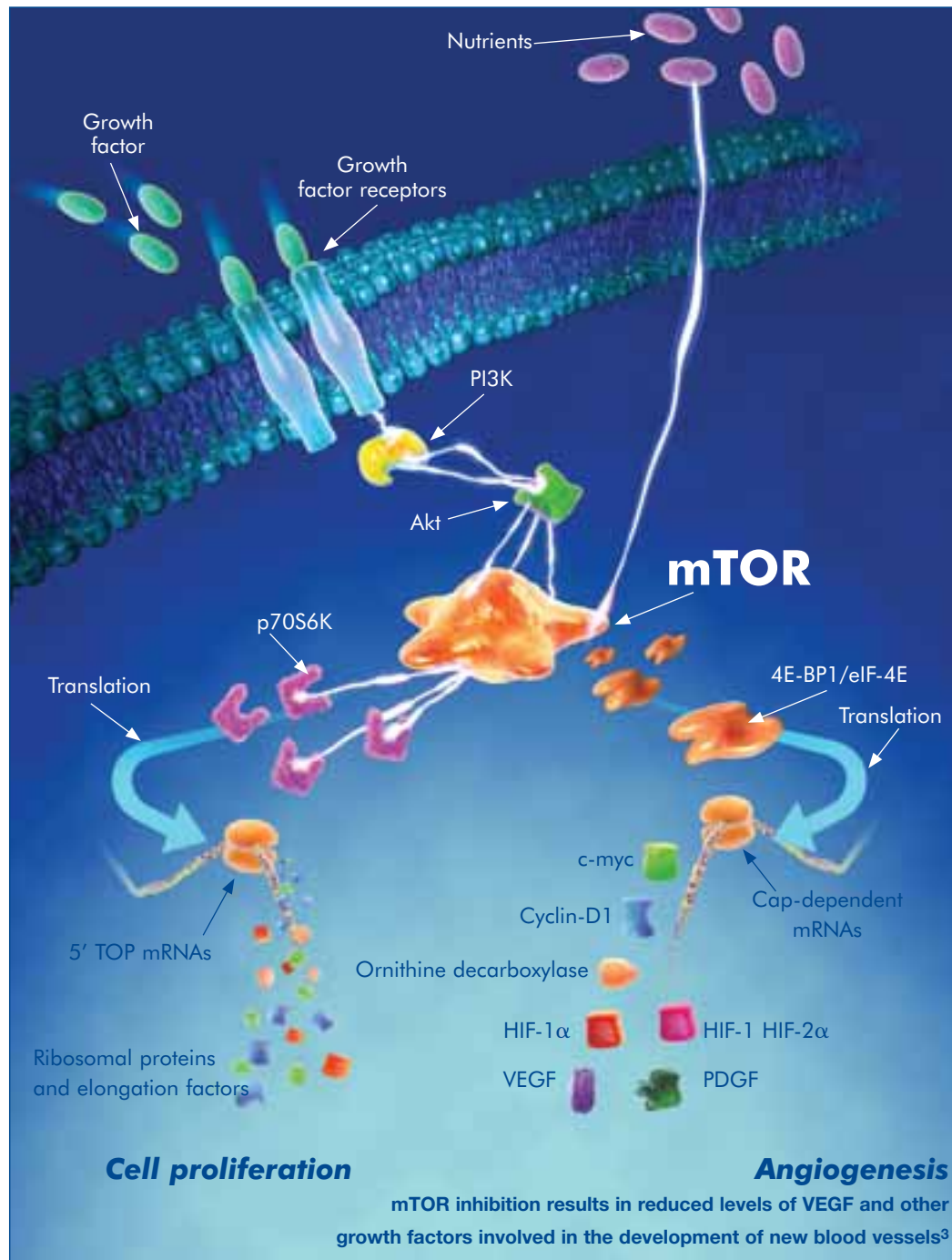
§ Time from randomization to death.

|| Time from randomization to disease progression or death, censored at the last tumor evaluation date. The evaluation of PFS was based on blinded independent radiologic assessment of tumor response using RECIST-based criteria.

¶ Not adjusted for multiple comparisons.

The first mTOR inhibitor for the treatment of advanced RCC

mTOR functions as an important regulator of cell proliferation, cell growth, and cell survival³



The first mTOR inhibitor for the treatment of advanced RCC

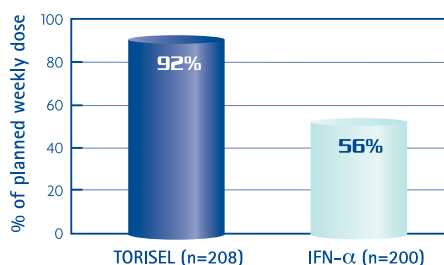
- The accumulation of HIF-1 α leads to the subsequent overexpression and increased levels of VEGF, which promotes angiogenesis 4,5
- mTOR is an intracellular protein that has been implicated in multiple growth-related cellular functions²
- TORISEL is an inhibitor of mTOR
- The inhibition of mTOR blocks 2 downstream pathways, p70S6K and 4E-BP1,
- In in vitro studies using RCC cell lines, TORISEL inhibited the activity of mTOR and resulted in reduced expression of hypoxia-inducible factors HIF-1 α and HIF-2 α and vascular endothelial growth factor (VEGF)

Adverse event (AE) profile

Fewer patients experienced Grade 3 or 4 AEs compared with IFN- α (67% vs 78%, respectively)

- The incidence of certain metabolic abnormalities was higher with TORISEL compared with IFN- α , including hyperglycemia, hypophosphatemia, hypokalemia, hyperlipemia, increased creatinine, and elevated alkaline phosphatase¹

On average, patients receiving TORISEL received 92% of the planned weekly 25 mg dose¹



TORISEL mean weekly dose was 23 mg, and the max planned weekly dose was 25 mg. IFN- α mean weekly dose was 30 MU, and the max planned weekly dose was 54 MU¹

The following common adverse reactions of all grades* occurred with an incidence \geq 30% in patients receiving TORISEL¹

Adverse Reaction	Percent of Patients (n=208)	
	All Grades	Grades 3&4
Asthenia	51%	11%
Rash [†]	47%	5%
Mucositis [†]	41%	3%
Nausea	37%	2%
Edema [‡]	35%	3%
Anorexia	32%	3%

- Approximately 18% of patients receiving TORISEL discontinued treatment due to AEs compared with 31% of patients receiving IFN- α ¹

The following severe (Grade 3 or 4)* adverse reactions and lab abnormalities occurred with an incidence \geq 10% in patients receiving TORISEL¹

Grade 3 or 4 Adverse Reaction or Lab Abnormality	Percent of Patients (n=208)
Hypertriglyceridemia	44%
Anemia	20%
Hypophosphatemia	18%
Lymphopenia	16%
Hyperglycemia	16%
Asthenia	11%

Adverse reactions reported in at least 10% of patients who received TORISEL or IFN- α

Adverse reaction	All Grades*		Grades 3&4*	
	TORISEL 25 mg IV once weekly n=208 (%)	IFN- α up to 18 MU 3x weekly n=200 (%)	TORISEL 25 mg IV once weekly n=208 (%)	IFN- α up to 18 MU 3x weekly n=200 (%)
Any	100	100	67	78
General disorders				
Asthenia	51	64	11	26
Edema [†]	35	11	3	1
Pain	28	16	5	2
Pyrexia	24	50	1	4
Weight loss	19	25	1	2
Headache	15	15	1	0
Chest pain	16	9	1	1
Chills	8	30	1	2
Gastrointestinal disorders				
Mucositis [‡]	41	10	3	0
Anorexia	32	44	3	4
Nausea	37	41	2	5
Diarrhea	27	20	1	2
Abdominal pain	21	17	4	2
Constipation	20	18	0	1
Vomiting	19	29	2	3
Infections				
Infections [§]	20	10	3	2
Urinary tract infection	15	12	1	2
Pharyngitis	12	2	0	0
Rhinitis	10	2	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Back pain	20	14	3	4
Arthralgia	18	15	1	1
Myalgia	8	15	1	1
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders				
Dyspnea	28	24	9	6
Cough	26	15	1	0
Epistaxis	12	4	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash [¶]	47	7	5	0
Pruritus	19	8	1	0
Nail disorder	14	1	0	0
Dry skin	11	7	1	0
Acne	10	1	0	0
Nervous system disorders				
Dysgeusia [#]	20	9	0	0
Insomnia	12	15	1	0
Depression	4	14	0	2

† Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 3.0.

‡ Includes edema, facial edema, and peripheral edema.

|| Includes aphthous stomatitis, glossitis, mouth ulceration, mucositis, and stomatitis.

¶ Includes infections not otherwise specified (NOS) and the following infections that occurred infrequently as distinct entities: abscess, bronchitis, cellulitis, herpes simplex, and herpes zoster.

Includes cystitis, dysuria, hematuria, urinary frequency, and urinary tract infection.

**Includes eczema, exfoliative dermatitis, maculopapular rash, pruritic rash, pustular rash, rash (NOS), and vesiculobullous rash.

†† Includes taste loss and taste perversion.

C Torisel Wyeth

Proteinkinasehemmer.

ATC-nr.: L01X E09

KONSENTRAT OG VÆSKE TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning 25 mg/ml: Hvert sett inneh.: I) Hetteglass: Temsirolimus 30 mg, vannfri etanol 474 mg, helracemisk alfatokoferol, propylenglykol, vannfri sitronsyre. II) Oppløsningsvæske: Polysorbat 80, makrogol 400, vannfri etanol 358 mg.

Indikasjoner: Nyrcelelekarinon: Indisert for førstelinjebehandling av pasienter med langtkommet nyrcelelekarinon (RCC) som har minst 3 av prognostiske risikofaktorer. Mantelcellelymfom: Indisert for behandling av voksne pasienter med residierende og/eller refraktær mantelcellelymfom (MCL).

Dosering: Skal gis under veiledning av lege med erfaring med bruk av antineoplastiske midler. Totalt volum (1,2 ml) av 1 hetteglass Torisel 25 mg/ml konsentrat skal fortynnes med 1,8 ml opptrukket væske for å oppnå en konsentrasjon av temsirolimus på 10 mg/ml. Den nødvendige mengde av temsirolimus 10 mg/ml blandingen trekkes opp og injiseres raskt inn i natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injeksjonsvæske, oppløsning. Pasienten bør gis i.v. difenhydramin 25-50 mg (eller tilsvarende antihistamin) ca. 30 minutter før oppstart av hver dose med temsirolimus. Behandling med temsirolimus bør fortsette til pasienten ikke lenger har klinisk effekt av behandlingen, eller til det oppstår uakseptabel toksisitet. Det kreves ingen spesielle doseendringer for de populasjonene som er undersøkt (f.eks. kjønn, eldre). Nyrcelelekarinon: Anbefalt dosering er 25 mg i.v. infundert i løpet av 30-60 minutter 1 gang i uken (se Andre opplysninger). Håndtering av mistenkte bivirkninger kan kreve midlertidig avbrudd og/eller dosereduksjon. Dersom reaksjonen ikke kan håndteres med dette, kan temsirolimusedosen reduseres med 5 mg/uke. Mantelcellelymfom: Anbefalt dosering er 175 mg infundert i løpet av 30-60 minutter 1 gang i uken i 3 uker, etterfulgt av ukentlige doser på 75 mg, infundert i løpet av 30-60 minutter. Startdosen på 175 mg var assosiert med et betydelig antall bivirkninger, og krevede dosereduksjoner/forsinkelser hos flertallet av pasientene. Bidraget til de initiale 175 mg-dosene målt i effekt er for tiden ukjent. Håndtering av mistenkte bivirkninger kan kreve midlertidig avbrudd og/eller dosereduksjon av temsirolimusbehandling iht. retningsskjemaene i de etterfølgende tabellene. Hvis en mistenkt reaksjon ikke kan håndteres med dette og/eller optimal medisinsk behandling, bør temsirolimusedosen reduseres iht. dosereduksjonstabellen under.

Dosereduksjonsnivå	Startdosen	Etterfølgende dose ¹
-1	175 mg	75 mg
-2	75 mg	50 mg
-3	50 mg	25 mg

¹I den kliniske MCL-studien, var opptil 2 dosereduseringsnivåer tillatt pr. pasient.

Dosejusteringer av temsirolimus basert på ukentlig ANC og antall blodplater:

ANC	Blodplater	Temsirolimusedose
$\geq 1 \times 10^9$ /liter	$\geq 50 \times 10^9$ /liter	100% av planlagt dose
$< 1 \times 10^9$ /liter	$< 50 \times 10^9$ /liter	Vent!

²Dosene bør modifiseres til det neste, lavere dosenivået iht. tabellen over ved gjenvinning av ANC til $\geq 1 \times 10^9$ /liter (1000 celler/mm³) og blodplater til $\geq 50 \times 10^9$ /liter (50 000 celler/mm³). Dersom pasienten ikke klarer å opprettholde ANC $\geq 1 \times 10^9$ /liter og blodplater $\geq 50 \times 10^9$ /liter ved det nye dosereduksjonsnivået, skal den neste, lavere dosen først gis når antallet er gjenopprettet. Forkortelse: ANC = absolutt antall nøytrofile.

Barn og ungdom: Erfaring er begrenset. Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Bruk anbefales derfor ikke før ytterligere informasjon vedrørende effekt og sikkerhet er tilgjengelig. **Eldre:** Ingen spesifikk dosejustering nødvendig. **Nedsatt nyrefunksjon:** Dosejustering anbefales ved nedsatt nyrefunksjon. Bør brukes med forsiktighet ved sterk nedsatt nyrefunksjon. **Nedsatt leverfunksjon:** Bør brukes med forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon. Bruk av temsirolimus ved moderat (total bilirubin $> 1,5$ - 3 ganger øvre normalgrense (ULN) og ASAT > 3 ganger ULN) eller sterk (total bilirubin > 3 ganger ULN og ASAT > 3 ganger ULN) nedsatt leverfunksjon anbefales ikke.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for temsirolimus, metabollittene (inkl. sirolimus) eller noen av hjelpestoffene. Bruk av temsirolimus ved mantelcellelymfom og moderat eller sterk nedsatt leverfunksjon anbefales ikke.

Forsiktighetsregler: Insidens og alvorlighetsgrad av bivirkninger er doseavhengig. Pasienter som får en startdose på 175 mg ukentlig for behandling av MCL, må følges nøye for å bestemme ev. dosereduksjoner/forsinkelser. Pasienter som har svulster i sentralnervesystemet (primære CNS-svulster eller metastaser) og/eller får antiokagulasjonsbehandling kan ha økt risiko for utvikling av intracerebral blødning (inkl. fatale utfall) mens de får temsirolimusbehandling. Grad 3 og 4 trombotiske og/eller nøytropeni er observert i den kliniske MCL-studien. Pasienter som får temsirolimus og som utvikler trombotisitet kan ha økt risiko for blødningshendelser, inkl. neseblødning. Pasienter som får temsirolimus og som har baselinje nøytropeni, kan være i risikozonen for utvikling av febril nøytropeni. Pasienten kan være immunosupprimert og bør observeres nøye for forekomst av infeksjoner, inkl. opportunistiske infeksjoner. Blant pasienter som fikk 175 mg/uke for behandling av MCL, var det en betraktelig økning av infeksjoner (inkl. grad 3 og 4 infeksjoner) sammenlignet med lavere doser og sammenlignet med konvensjonell kjemoterapi. Nyrsvikt (inkl. fatale utfall) er sett hos pasienter som får temsirolimus ved langtkommet nyrcelelekarinon og/eller med underliggende nyreinsuffisient. Overfølsomhet/infusjonsreaksjoner (inkl. enkelte livstruende og sjeldne, fatale reaksjoner), inkl. og ikke begrenset til rødmig, brystmerter, dyspne, hypotensjon, apné, bevisstløshet, overfølsomhet og anafylaksi, har vært forekommet med bruk av temsirolimus. Disse reaksjonene kan forekomme svært tidlig under den første infusjonen, men kan også forekomme ved etterfølgende infusjoner. Pasienter bør observeres tidlig under infusjonen og passende støttebehandling bør være tilgjengelig. Infusjon av temsirolimus bør avbrytes hos alle pasienter med alvorlige infusjonsreaksjoner og gis passende medisinsk behandling.

Hos pasienter med alvorlige eller livstruende reaksjoner, bør en fordel/risiko-analyse utføres før behandling med temsirolimus fortsetter. Ved utvikling av overfølsomhetsreaksjon, til tross for premedisinering, skal infusjonen stoppes og pasienten observeres i minst 30-60 minutter (avhengig av reaksjonens alvorlighetsgrad). Legen kan velge å gjenoppta behandlingen etter administrering av en H₁-reseptorantagonist (difenhydramin eller lignende antihistamin), og en H₂-reseptorantagonist (i.v. famotidin 20 mg eller i.v. ranitidin 50 mg) ca. 30 minutter før temsirolimusinfusjonen restartes. Administrering av kortikosteroider kan vurderes, men effekten av kortikosteroidbehandling i denne sammenheng er imidlertid ikke fastslått. Infusjonen kan da gjenopptas med langsommere hastighet (inntil 60 minutter) og bør fullføres innen 6 timer fra det tidspunkt Torisel først overføres til natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injeksjonsvæske, oppløsning. Temsirolimus bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent overfølsomhet for H₁-antihistamin og hos pasienter som av andre medisinske årsaker ikke kan få antihistaminet. Overfølsomhetsreaksjoner, inkl. anafylaktiske/anafylaktoid reaksjoner, angiondem, eksofatiiv dermatitt og overfølsomhetsvaskulitt er forbundet med oral bruk av sirolimus. Pasienten bør informeres om at temsirolimusbehandling kan være forbundet med økt blodkuler. Hyperglykemi er rapportert hos 26% av pasientene. Dette kan medføre behov for dosejustering, eller oppstart med insulin og/eller blodglukose senkende midler. Pasienten bør rådes til å rapportere sterke tørste og økt urinutløp eller vannlatingsspyppighet. Tilfeller av ikke-spesifikk interstiell pneumonitt, inkl. sjeldne fatale tilfeller, hos pasienter som fikk temsirolimus ukentlig, er sett. Enkelte er asymptomatiske med pneumonitt påvist ved computertomografi eller røntgen thorax. Andre har symptomer som dyspne, hoste og feber. Enkelte har behov for seponering eller behandling med kortikosteroider og/eller antibiotika, mens andre kan fortsette temsirolimusbehandling uten andre tiltak. Pasienten bør følges opp mhp. kliniske respirasjonssymptomer. Temsirolimusbehandling er forbundet med økte serumtriglyserider og kolesterol. Hyperlipidemi er rapportert hos 27%. Dette kan kreve oppstart med, eller dosejustering av lipidsenkende midler. Serumkolesterol og triglyserider bør måles før og under temsirolimusbehandling. Unormal sørltheling er sett, og forsiktighet bør derfor utvises ved bruk i perioden rundt kirurgi. Kombinasjonen av temsirolimus og sunitinib resulterte i dosebegrensende toksisitet. Dosebegrensende toksisitet (grad 3/4 erythematos makulopapulært utslett, postagocellulitt som krevede sykehusinnleggelse) ble observert hos 2 av 3 pasienter som ble behandlet i den første kohorten i en fase 1-studie med i.v. temsirolimusdoser på 15 mg pr. uke og peroral sunitinib 25 mg pr. dag (dagene 1-28 etterfulgt av 2-ukers pause). Angionevrotisk ødemlignende reaksjoner (inkl. forsinkede reaksjoner som forekommer 2 måneder etter behandlingsstart) er sett hos enkelte som fikk temsirolimus og ACE-hemmere samtidig. Dette legemidlet inneholder 35% (v/v) etanol, dvs. opptil 693,5 mg pr. dose, tilsv. 17,6 ml øl, 7,3 ml vin pr. dose. Skadelig for personer med alkoholproblemer. Bør tas hensyn til hos gravide og ammende, barn og høyriskogrupper som pasienter med leversykdom eller epilepsi.

Interaksjoner: ACE-hemmere: Angionevrotisk ødemlignende reaksjoner (inkl. forsinkede reaksjoner som forekommer 2 måneder etter behandlingsstart) er sett hos enkelte pasienter som fikk temsirolimus og ACE-hemmere samtidig. CYP 3A4-indusere: Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin, rifabutin, rifapentin og johannesurt er sterke CYP 3A4/5-indusere og kan redusere samlet eksponering for aktive substanser, temsirolimus og metabollittene sirolimus. Sammenhengende bruk i mer enn 5-7 dager av CYP 3A4/5-indusere bør derfor unngås ved nyrcelelekarinon. Det anbefales at samtidig bruk av CYP 3A4/5-induktorer bør unngås ved mantelcellelymfom pga. den høyere dosen av temsirolimus. Samtidig administrering av rifampicin har ingen signifikant effekt på temsirolimus C_{max} eller AUC etter i.v. administrering, men reduserer sirolimus C_{max} og AUC med hhv. 65% og 56%, sammenlignet med behandling med temsirolimus alene. Samtidig behandling bør derfor unngås. CYP 3A4-hemmere: Proteasehemmere (indinavir, nelfinavir, ritonavir), antitykocytika (f.eks. itraconazol, ketokonazol, vorikonazol), kalsiumantagonister (f.eks. diltiazem, verapamil), makrolidantibiotika (f.eks. klaritromycin, erytromycin), cimetidin, grapefruktjuice, aprepitant, fluvoksamin og nefazodon er sterke CYP 3A4-hemmere og kan øke blodkonsentrasjonen av de aktive substansene, temsirolimus og metabollittene sirolimus. Samtidig behandling med sterke CYP 3A4-hemmere bør derfor unngås. Samtidig behandling med moderate CYP 3A4-hemmere bør skje med forsiktighet. Moderate CYP 3A4-hemmere (f.eks. aprepitant, erytromycin, flukonazol, verapamil, grapefruktjuice) bør kun administreres med forsiktighet hos pasienter som får 25 mg og bør unngås hos pasienter som får temsirolimusdoser > 25 mg. Alternative behandlinger med ikke CYP 3A4-hemmere bør vurderes. Samtidig administrering av temsirolimus 5 mg og ketokonazol har ingen signifikant effekt på temsirolimus C_{max} eller AUC, men sirolimus AUC øker 3,1 ganger og AUC₀₋₂₄ (temsirolimus + sirolimus) øker 2,3 ganger sammenlignet med temsirolimus alene. Effekten på ubundet sirolimuskonsentrasjon er ikke fastslått, men den ventes å være større enn effekten på fullblodskonsentrasjonen pga. mettabar binding til røde blodceller. Effekten kan også være mer

uttalt med temsirolimus 25 mg. Potente CYP 3A4-hemmere (f.eks. nelfinavir, ritonavir, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, nefazodon) øker blodkonsentrasjonen av sirolimus. CYP 2D6-substrater: Det ventes ingen klinisk signifikant effekt når temsirolimus gis samtidig med CYP 2D6-substrater hos pasienter med nyrcelelekarinon. Effekten av en dose med 175 mg eller 75 mg temsirolimus på CYP 2D6- eller 3A4-substrater er ikke studert hos pasienter med mantelcellelymfom. P-glykoprotein: Temsirolimus hemmer in vitro-transporten av P-glykoproteinsubstrater med IC₅₀-verdier på 2 µM. Klinisk relevans er ukjent. Amfilin legemidler: Temsirolimus er forbundet med fosfolipidose hos rotter. Fosfolipidose er ikke sett hos mus eller aper, heller ikke hos pasienter behandlet med temsirolimus. Det er mulig at kombinasjon av temsirolimus og andre amfilin legemidler som amidonoren eller statiner kan gi økt risiko for amfilin lungetoksisitet. **Vaksinering:** Immunsuppressiva kan påvirke responsen på vaksinering. Ved temsirolimusbehandling kan vaksinering være mindre effektivt. Bruk av levende vakciner bør unngås under temsirolimusbehandling. **Graviditet/Amning:** **Øvergang i placenta:** Utilstrekkelige data fra bruk hos gravide. Øyrestudier viser reproduksjonstoksiske effekter. I Øyrestudier gir temsirolimus embryofostertoksitet, vist som mortalitet og redusert fostervekt (med forsinket skjellteforbening) hos rotter og kaniner. Teratogene effekter (navlebrokk) er sett hos kaniner. Hos hannrotter er nedsatt fertilitet og delvis reversible reduksjoner av spermalt rapportert. Mulig risiko for mennesker er ukjent. Skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke risikoen for fosteret oppveies av den forventede fordelen for moren. Pga. ukjent risiko knyttet til mulig eksponering tidlig i graviditeten, skal kvinner i fertil alder frarådes å bli gravide under behandlingen. Menn med partnere i fertil alder bør bruke sikker prevensjon under behandlingen. **Øvergang i morsmelk:** Ukjent. Utskillelse i melk hos dyr er ikke undersøkt, men hovedmetabolitten sirolimus utskilles i melk hos lakterende rotter. Pga. bivirkningspotensialet hos barn som ammes, bør amning avbrytes ved behandling.

Bivirkninger: Nyrcelelekarinon: Eldre kan være mer utsatt for å få visse bivirkninger, inkl. anksitsødem og pneumoni. Alvorligste bivirkninger observert er overfølsomhets-/infusjonsreaksjoner (inkl. enkelte livstruende og sjeldne fatale reaksjoner), hyperglykemi/ glukoseintoleranse, infeksjoner, interstiell lungesykdom (pneumonitt), hyperlipidemi, intracerebral blødning, nyresvikt, tarmporforasjon og sørlthelingskomplikasjoner. Vanligst ($\geq 30\%$) er anemi, kvalme, utslett (inkl. kløende utslett, makulopapulært utslett, pustuløst utslett), anoreksi, ødem (inkl. anksitsødem, perifer ødem) og asteni. Katarakt er sett ved kombinasjon av temsirolimus og alfa-interferon. **Svært vanlige ($\geq 1/10$):** Blod/lymf: Anemi, trombocytopeni. Gastrointestinale: Abdominale smerter, diaré, kvalme, oppkast, stomatitt. Hud: Akne, kløe, neglsykdom, tørr hud. Utslett (inkl. kløende utslett, makulopapulært utslett, pustuløst utslett). Infeksjoner: Bakterie- og virusinfeksjoner (inkl. cellulitt, Herpes zoster, Herpes simplex, bronkitt, abscess). Faryngitt. Rhinitt. Urinveisinfeksjon (inkl. dysuri, hematuri, cystitt, hyppig vannlating). Luftveier: Dyspne, neseblødning, hoste. Muskel-skjelletteksystemet: Artralgi, ryggmerter. Neurologiske: Forstyrrelse av smaksans. Stoffskifte/ernæring: Anoreksi, hyperglykemi/diabetes mellitus, hypokalemi, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi. Undersøkelser: Økt blodkreatinin, øvrige: Asteni, brystmerter, feber, mukositt, smerter, ødem (inkl. anksitsødem og perifer ødem). **Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):** Blod/lymf: Leukopeni, lymfopeni, nøytropeni. Gastrointestinale: Abdominal distensjon, aftus stomatitt, gingivitt, orale smerter. Hjerte/kar: Hypertensjon, tromboflebit, venøs tromboembolisme (inkl. dyp venetrombose, lungeemboli). Hud: Eksofatiiv dermatitt. Immunsystemet: Allergiske/overfølsomhetsreaksjoner. Infeksjoner: Fokkullitt, pneumoni, øvre luftveisinfeksjoner. Luftveier: Pneumonitt (inkl. fatal pneumonitt), pleuravæske. Neurologiske: Tap av smaksans. Nyre/urinveier: Nyrsvikt (inkl. fatale utfall). Stoffskifte/ernæring: Hypofosfatemi. Undersøkelser: Økt aspartataminotransferase og alaninaminotransferase. Øye: Konjunktivitt (inkl. forstyrrelse i tåreapparatet), øvrige: Svekket sørltheling. **Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$):** Gastrointestinale: Tarmporforasjon. Hjerte/kar: Perikardial effusjon (inkl. hemodynamisk, signifikante perikardiale effusjoner som krever intervensjon). Neurologiske: Intracerebral blødning. **Mantelcellelymfom:** De alvorligste bivirkningene er trombocytopeni, nøytropeni, infeksjoner, interstiell lungesykdom (pneumonitt), tarmporforasjon, overfølsomhetsreaksjoner og hyperglykemi/glukoseintoleranse. De vanligste ($\geq 30\%$) bivirkningene (alle grader) omfatter trombocytopeni, asteni, anemi, diaré, bakterielle og virale infeksjoner, utslett, feber, anoreksi, neseblødning, mukositt, ødem og stomatitt. Forekomsten av bivirkninger etter dosen med 175 mg/uke for behandling av MCL, f.eks. grad 3 eller 4 infeksjoner eller trombocytopeni, er assosiert med en høyere forekomst enn det som er observert for enten 75 mg/uke eller konvensjonell kjemoterapi. **Svært vanlige ($\geq 1/10$):** Blod/lymf: Trombocytopeni, anemi. Gastrointestinale: Abdominale smerter, oppkast, stomatitt (inkl. aftus stomatitt, munnsår, stomatitt, glossitt, orale smerter), diaré, kvalme. Hud: Utslett (inkl. utslett, kløende utslett, makulopapulært utslett, pustuløst utslett, eksem), kløe, neglsykdom, tørr hud. Infeksjoner: Bakterie- og virusinfeksjoner (inkl. infeksjon, cellulitt, Herpes zoster, Herpes simplex, bronkitt, abscess), urinveisinfeksjon (inkl. dysuri, hyppig vannlating, urinveisinfeksjon, blærebetennelse), faryngitt, øvre luftveisinfeksjon. Luftveier: Dyspne, neseblødning, hoste. Muskel-skjelletteksystemet: Ryggmerter, artralgi, myalgi (inkl. muskelkramp, benkramp, myalgi). Neurologiske: Forstyrrelse av smaksans. Psykiske: Insomni. Stoffskifte/ernæring: Hypokalemi, hyperglykemi, hyperkolesterolemi. Øvrige: ødem (inkl. ødem, anksitsødem, perifer ødem), skrotal ødem, ødem i genitaliene, generalisert ødem, asteni, smerter, feber, mukositt, frysninger. **Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):** Blod/lymf: Nøytropeni, leukopeni, lymfopeni. Gastrointestinale: Tarmporforasjon, gastrointestinal blødning (inkl. gastrointestinal blødning, rektal blødning), gingivitt, gastritt, dysfagi. Hjerte/kar: Trombose (inkl. dyp venetrombose, trombose), hypertensjon. Hud: Akne, moniliasis (inkl. moniliasis, oral moniliasis), sopperdermatitt, ekkmose. Immunsystemet: Allergiske/overfølsomhetsreaksjoner. Infeksjoner: Pneumonitt (inkl. interstiell pneumonitt), sepsis (inkl. sepsis, sepsis sjokk), rhinitt, fokkullitt. Luftveier: Pneumonitt. Neurologiske: Parestesi, svimmelhet, tap av smaksans. Psykiske: Angst, depresjon. Stoffskifte/ernæring: Dehydrering, hypofosfatemi, hyperlipidemi, hypokalemi. Undersøkelser: Økt blodkreatinin, økt aspartataminotransferase, økt alaninaminotransferase. Øye: Konjunktivitt, øyebeladning. Øvrige: Brystmerter. Alvorlige bivirkninger som er observert ved langtkommet nyrcelelekarinon, men ikke ved mantelcellelymfom inkluderer anafylaksi, nedsatt sørltheling, nyresvikt med fatale utfall og lungeemboli. **Ukjent frekvens:** Angionevrotisk ødemlignende reaksjoner hos enkelte pasienter som fikk temsirolimus og ACE-hemmer samtidig.

Overdosering/Forgiftning: Ingen spesifikk behandling ved overdosering. Temsirolimus er gitt på en sikker måte til pasienter med nyresvikt i gjenntatte i.v. temsirolimusdoser så høye som 220 mg/m². To administreringer av 330 mg/uke resulterte i grad 3 rektal blødning og grad 2 diaré hos en pasient med MCL.

Egenskaper: **Klassifisering:** Proteinkinasehemmer. Selektivt hemmer av mTOR (mammalian target of rapamycin). **Virkningsmekanisme:** Bindes til et intracellulært protein (FKBP-12). Protein-temsirolimuskomplekset bindes til og hemmer aktiviteten til mTOR som kontrollerer celledeling. Ved høye konsentrasjoner (10-20 µM) in vitro, kan temsirolimus både binde og hemme mTOR i fraværet av FKBP-12. Bifasisk doserespons med hemming av celledelstet er observert. Høye konsentrasjoner resulterte i fullstendig hemming av celledelstet in vitro, mens hemming mediet av FKBP-12/temsirolimus-komplekset alene førte til ca. 50% reduksjon i celledelstet. Hemming av mTOR-aktivitet gir G1-vektorsinkning ved nanomolare konsentrasjoner og veksthemming ved mikromolare konsentrasjoner i behandlede svulstceller som følge av selektivt avbrudd av translasjon av cellykkesyregulerende proteiner, som sykliner av D-type, c-myc og ornitindekarboksylase. I tillegg til å regulere cellykkesyregulerende proteiner, kan mTOR regulere translasjon av de hypoksininduserbare faktorene, HIF-1 og HIF-2 alfa. Disse transkripsjonsfaktorene regulerer svulsters evne til å tilpasse seg hypoksiske mikromiljøer og til å produsere den angionevrotiske faktoren vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF). Effekten mot svulster kan derfor også delvis skyldes evnen til å redusere nivået av HIF og VEGF i svulsten og vaskulære mikromiljøer, og derved hemme karutvikling. **Absorpsjon:** Gjennomsnittlig C_{max} i fullblod 585 ng/ml (variasjonskoeffisient, CV = 14%), og gjennomsnittlig AUC i blod 1267 ng/ml/time (CV = 26%). For pasienter som fikk 175 mg ukentlig i 3 uker etterfulgt av 75 mg ukentlig, var estimert C_{max} i fullblod ved infusjonsuttsett 2457 ng/ml under uke 1 og 2574 ng/ml under uke 3. **Fordeling:** Polyekspansjonstett fall i fullblodskonsentrasjonen kan tilskrives fortrinnsvis binding til FKBP-12 i blodceller. Bindingens gjennomsnittlige disosiasjonskonstant (K_d) er 5,1 (3) ng/ml, som angir konsentrasjonen hvor 50% av bindingsstene i blodceller er besatt. Distribusjon er doseavhengig med en gjennomsnittlig maks. spesifikk binding i blodceller på 1,4 mg (0,47-2,5 mg). Gjennomsnittlig "steady state" distribusjonsvolum i fullblod er 172 liter. **Halveringstid:** Gjennomsnittlig halveringstid for temsirolimus og sirolimus er hhv. 17,7 timer og 73,3 timer. **Metabolisme:** Sirolimus, en ekvipotent metabolitt av temsirolimus, er funnet å være hovedmetabolitten hos mennesker etter i.v. behandling. Ytterligere metabolismeveier er hydroksylering, reduksjon og demetylering. Etter en 25 mg i.v. enkeltdose er sirolimus AUC 2,7 ganger temsirolimus AUC, hovedsakelig grunnet lengre halveringstid for sirolimus. **Utskillelse:** Etter 25 mg i.v. enkeltdose er gjennomsnittlig systemisk temsirolimusclearance fra fullblod 11,4 ± 2,4 liter/time. Etter administrering av [¹⁴C]-merket temsirolimus er utskillelsen hovedsakelig via feces (78%), og nyreutskillelse av virkestoff og metabollitter tilsvarte 4,6% av administrert dose. Modellberegnete verdier for plasmaclearance etter administrering av en 175 mg dose i 3 uker og deretter 75 mg i 3 uker, indikerer temsirolimus og sirolimus bunnkonsentrasjoner på hhv. ca. 1,2 ng/ml og 10,7 ng/ml.

Oppbevaring og holdbarhet: Holdbarhet etter første fortynning av Torisel 25 mg/ml konsentrat med 1,8 ml opptrukket væske: 24 timer ved oppbevaring ved høyst 25°C og beskyttet mot lys. Holdbarhet etter videre fortynning av konsentrat-væskeblandingen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injeksjonsvæske: 6 timer ved oppbevaring ved høyst 25°C og beskyttet mot lys. Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Må ikke fryses. Oppbevar hetteglassene i ytteresken for å beskytte mot lys.

Andre opplysninger: Torisel 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske skal ikke tilsettes direkte til vannholdige infusjonsvæsker. Direkte tilsetning til vannholdige oppløsninger vil gi utfelling av legemiddel. Fortynn alltid Torisel 25 mg/ml konsentrat med vedlagte oppløsningsvæske før tilsetning til infusjonsvæsker. Konsentrasjon etter fortynning: 10 mg/ml. Skal kun administreres i natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injeksjonsvæske etter den første fortynningen av Torisel 25 mg/ml konsentrat med 1,8 ml opptrukket væske. Etter fortynning inneholder infusjonsvæskene polysorbat 80, som er kjent for å øke graden av ekstraksjon av di-(2-etylhexyl) ftalat (DEHP) fra PVC. Denne uforlideligheten skal det tas hensyn til ved tilberedning og administrering. Ved håndtering og tilberedning skal Torisel beskyttes mot sterkt innelys og sollys. Poser/beholdere som kommer i kontakt med Torisel skal være av glass, polyolefin eller polyetylen.

Pakninger og priser: 1 sett (konsentrat 1,2 ml + oppløsningsvæske 1,8 ml) kr 9177,90.

Sist endret: 12.10.2009

References:

- Hudes et al, Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. The New England Journal of Medicine, May 31, 2007. 2271.
- Adjei AA, Hidalgo M. Intracellular signal transduction pathway proteins as targets for cancer therapy. J Clin Oncol. 2005;23:5386-5403.
- Huang S, Houghton PJ. Targeting mTOR signaling for cancer therapy. Curr Opin Pharmacol. 2003;3:371-377.
- Linehan WM, Walther MM, Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney. J Urol. 2003;170:2163-2172.
- Tee AR, Blenis J. mTOR, translational control and human disease. Semin Cell Dev Biol. 2005;16:29-37.



Pfizer AS - Postboks 3 - 1324 Lysaker - Besøksadresse: Lilleakerveien 2 B - Telefon 67526100 - Telefax 67526192 - www.pfizer.no