

***Torisel® fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR)***

**PHARMACOVIGILANCE- ANSM/EMA**

- **EMA** : mise en place de mesures post-autorisation : soumission du rapport clinique final de l'étude 3066K1-4438-WW, étude randomisée comparant 2 schémas de temsirolimus en IV chez des patients présentant un lymphome des cellules du manteau réfractaire, en rechute. (22/07/2015)
- **ANSM 27/01/2012** : Torisel® 30 mg solution à diluer et diluant pour solution pour perfusion : **risque de contamination potentielle par des particules d'acier inoxydable** - *Lettre aux professionnels de santé : Suite à la mise en évidence de risques de présence de particules d'acier inoxydable pour certains produits fabriqués sur le site de production de médicaments injectables Ben Venue (Bedford, Ohio, USA), le laboratoire Pfizer, en accord avec l'ANSM, souhaite vous informer de la nécessité de vérifier l'absence de particules dans les flacons de diluant fourni avec la solution à diluer de Torisel, avant leur mélange pour la préparation de la solution pour perfusion.*

[Lettre d'information du laboratoire Pfizer en date du 20 décembre 2011, à destination des oncologues hématologues et urologues ainsi que des pharmaciens hospitaliers \(27/01/2012\)](#) (26 ko)

- ✚ Les professionnels de santé doivent vérifier l'absence de particule dans les flacons de diluant de Torisel®, avant la dilution et l'administration du médicament reconstitué.
- ✚ Torisel® se présente sous forme de solution à diluer pour solution pour perfusion, fournie avec un diluant. La solution à diluer est un liquide limpide, incolore à jaune pâle. Le diluant est un liquide limpide à légèrement trouble, de couleur jaune pâle à jaune. Il doit être totalement exempt de particules visibles.
- ✚ **Une utilisation d'un filtre en ligne ou terminal avec un diamètre de pores de 5 microns ou inférieur est recommandée.**

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Torisel-30-mg-temsirolimus-solution-a-diluer-et-diluant-pour-solution-pour-perfusion-risque-de-contamination-potentielle-par-des-particules-d-acier-inoxidable-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

- **ANSM 12/01/2009** : Information destinée aux professionnels de santé concernant le délai d'apparition et la surveillance des réactions **d'hypersensibilité associées à la perfusion** de Torisel® (temsirolimus) solution à diluer et diluant pour solution pour perfusion.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Information-importante-de-pharmacovigilance-concernant-Torisel>

**Des réactions d'hypersensibilité/ réactions à la perfusion** (dont certaines pouvant mettre en jeu le pronostic vital voire dans de rares cas être fatales) ont été associées à l'administration de temsirolimus. Ces réactions sont notamment à type de **bouffées vasomotrices, douleur thoracique, dyspnée, hypotension, apnée, perte de conscience et anaphylaxie**. La majorité de ces réactions d'hypersensibilité/ réactions à la perfusion sont survenues **lors de la première perfusion, souvent dans les premières minutes suivant le début de la perfusion**, mais des réactions lors de perfusions suivantes ont aussi été rapportées.

- **Recommandations aux professionnels de santé**
  - ✚ Suivre scrupuleusement les instructions du RCP pour ce qui concerne la prémédication, la dilution et l'administration du produit.

## IATROGENIE

Dénomination Commune Internationale :

**TEMSIROLIMUS**

Nom commercial :

**TORISEL®**

OMEDIT IDF 2016

Version : 6

Création : Janvier 2009

Révision : Avril 2016

- ✚ Une prémédication avec 5 mg à 10 mg de dexchlorphéniramine en intraveineuse (ou un antihistaminique similaire) doit être administrée environ 30 minutes avant le début de chaque perfusion de temsirolimus.
  - ✚ Les patients doivent être étroitement surveillés dès le début de la perfusion.
  - ✚ S'assurer que les patients pourront faire l'objet rapidement d'une prise en charge médicale adaptée si besoin.
  - ✚ La perfusion de temsirolimus doit être interrompue chez tous les patients présentant des réactions sévères à la perfusion, et un traitement médical adapté doit être administré.
  - ✚ Une évaluation du rapport bénéfice-risque doit être faite avant de continuer le traitement par temsirolimus chez les patients ayant présenté des réactions sévères ou mettant en jeu le pronostic vital.
- **Informations complémentaires :**
    - ✚ Torisel® est indiqué en **traitement de première intention du carcinome rénal avancé chez les patients présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique**. Depuis la commercialisation, des notifications de réactions d'hypersensibilité lors de la perfusion ont été rapportées et confirment les données des essais cliniques. A ce jour, un décès lié à une réaction d'hypersensibilité a été signalé depuis la mise sur le marché dans le monde.
    - ✚ La majorité de ces réactions d'hypersensibilité/réactions à la perfusion sont survenues lors de la première perfusion, souvent dans les premières minutes suivant la mise en route de la perfusion, mais des réactions lors de perfusions suivantes ont aussi été rapportées. Certaines réactions ont été rapportées chez des patients malgré une prémédication conforme aux recommandations.
    - ✚ Par conséquent, les patients doivent être **étroitement surveillés dès le début de la perfusion** et un traitement symptomatique approprié doit être mis à disposition. La perfusion de temsirolimus doit être interrompue chez tous les patients en cas de réactions sévères à la perfusion et un traitement médical approprié doit être administré. Une évaluation du rapport bénéfice-risque doit être faite avant de continuer le traitement par temsirolimus chez les patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité sévères ou mettant en jeu le pronostic vital.

**MAJ 04/2016- EXTRAITS EPAR - Source EMA rév 23 du 11/02/2016**

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000799/WC500039912.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000799/WC500039912.pdf)

## EFFETS INDESIRABLES

- ✚ **Résumé du profil de sécurité**
  - **Réactions les plus graves observées** dans les essais cliniques: réactions d'**hypersensibilité/réactions liées à la perfusion** (notamment des réactions mettant en jeu le pronostic vital et de rares réactions fatales), **hyperglycémie/intolérance au glucose, infections, pneumopathie interstitielle, hyperlipidémie, hémorragie intracrânienne, insuffisance rénale, perforation intestinale, complications de la cicatrisation des plaies,**

## IATROGENIE

Dénomination Commune Internationale :

**TEMSIROLIMUS**

Nom commercial :

**TORISEL®**

OMEDIT IDF 2016

Version : 6

Création : Janvier 2009

Révision : Avril 2016

**thrombocytopénie, neutropénie** (notamment neutropénie fébrile), **embolie pulmonaire**.

- Les effets indésirables (de **tous grades**) survenus chez au moins 20 % des patients au cours des études d'enregistrement= anémie ( → **Surveiller la NFS et taux de plaquettes avant de commencer un traitement par temsirolimus et régulièrement par la suite**), nausée, éruption (notamment éruption, éruption pruritique, éruption maculopapulaire, éruption pustulaire), diminution de l'appétit, œdème, asthénie, fatigue, thrombocytopénie, diarrhée, fièvre, épistaxis, inflammation des muqueuses, stomatite, vomissements, hyperglycémie, hypercholestérolémie, dysgueusie, prurit, toux, infection, pneumonie, dyspnée.
- + **interféron-α** : cas de **cataractes décrits**.
- Les résultats des études de phase III montrent que les **patients âgés seraient plus à risque** de développer certains effets indésirables, dont : œdème facial, pneumonie, épanchement pleural, anxiété, dépression, insomnie, dyspnée, leucopénie, lymphopénie, myalgie, arthralgie, agueusie, sensations vertigineuses, infection respiratoire haute, mucite et rhinite.
- Les effets **indésirables graves** observés dans les essais cliniques dans le **carcinome rénal**, mais pas dans les essais cliniques évaluant le temsirolimus dans le lymphome des cellules du manteau sont : **anaphylaxie, complications de la cicatrisation des plaies, insuffisance rénale d'issue fatale et embolie pulmonaire**.
- Les effets **indésirables graves** observés dans les essais cliniques dans le **lymphome des cellules du manteau**, mais pas dans les essais cliniques évaluant le temsirolimus dans le carcinome rénal sont : **thrombocytopénie et neutropénie (y compris neutropénie fébrile)**.
- **La fréquence des effets indésirables survenus après une dose de 175 mg de Torisel® par semaine dans le LCM**, par exemple infection thrombocytopénie de grade 3 ou 4, est **supérieure** à celle observée soit avec une dose 75 mg de Torisel par semaine soit avec une chimiothérapie conventionnelle

🚩 Liste des effets indésirables **rapportés** depuis la commercialisation :

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
<b>Infections</b>	Rare	Pneumonie à Pneumocystis jiroveci
<b>Affections du système immunitaire</b>	Indéterminée	Réaction à type d'œdème angioneurotique
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson
<b>Affections musculosquelettiques et systémiques</b>	Indéterminée	Rhabdomyolyse

-Réactions à type d'œdème angioneurotique chez certains patients traités de façon concomitante par du temsirolimus et des IEC.

-Des cas de pneumonie à Pneumocystis jiroveci, dont **certaines d'issue fatale**, ont été rapportés.

## IATROGENIE

Dénomination Commune Internationale :

**TEMSIROLIMUS**

Nom commercial :

**TORISEL®**

OMEDIT IDF 2016

Version : 6

Création : Janvier 2009

Révision : Avril 2016

- L'association connue entre le temsirolimus et l'hyperlipidémie peut prédisposer à un **infarctus du myocarde**.

- Le développement possible d'un lymphome ou d'autres pathologies malignes, en particulier de la peau, peut être dû à une immunosuppression → **l'exposition aux rayons du soleil et aux rayons ultraviolets doit être limitée** (port de vêtements de protection et application d'une crème solaire à indice de protection élevé).

### 🚫 Population pédiatrique

Au cours d'un essai de phase I/II, 71 patients (59 patients âgés de 1 à 17 ans et 12 patients âgés de 18 à 21 ans) ont reçu du temsirolimus à des doses allant de 10 mg/m<sup>2</sup> à 150 mg/m<sup>2</sup>. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été **hématologiques** (anémie, leucopénie, neutropénie et thrombocytopénie), **métaboliques** (hypercholestérolémie, hyperlipémie, hyperglycémie, augmentation des taux plasmatiques ASAT et ALAT, et **digestifs** (inflammation de la muqueuse, stomatite, nausée, et vomissement).

🚫 La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration

## SURDOSAGE

- 🚫 Pas de traitement spécifique d'un surdosage de Torisel® par injection intraveineuse.
- 🚫 Torisel® a été administré en toute sécurité à des patients atteints d'un cancer du rein à raison de doses IV répétées de temsirolimus pouvant atteindre 220 mg/m<sup>2</sup>, **cependant**, dans le LCM, deux administrations de 330 mg de Torisel® par semaine chez un patient ont entraîné un saignement rectal de grade 3 et une diarrhée de grade 2.

## FECONDITE GROSSESSE ALLAITEMENT

### 🚫 Femmes en âge d'avoir des enfants/ Contraception chez les hommes et les femmes

En l'absence de connaissance quant au risque lié à l'exposition au temsirolimus durant les premières semaines de grossesse, il faut informer les femmes en âge de procréer de ne **pas démarrer une grossesse** pendant le traitement par Torisel®.

Les hommes dont les partenaires sont en âge de procréer doivent utiliser une méthode **contraceptive fiable** et efficace pendant la durée du traitement par Torisel®.

### 🚫 Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du temsirolimus chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une **toxicité sur la reproduction**. Les études de reproduction chez l'animal ont montré l'embryo/fœto toxicité du temsirolimus, qui se manifestait par une augmentation de la mortalité et une réduction du poids fœtal (associé à un retard pour l'ossification du squelette) chez le rat et le lapin. Des effets tératogènes (omphalocèle) ont été observés chez le lapin. Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. Torisel® ne doit **pas être utilisé chez la femme enceinte** à moins que le risque pour l'embryon soit justifié par le bénéfice attendu pour la mère.

### 🚫 Allaitement

On ne sait pas si le temsirolimus est excrété dans le lait maternel. L'excrétion du temsirolimus dans le lait maternel n'a pas été étudiée chez l'animal. Cependant, le sirolimus, le principal métabolite du temsirolimus, est excrété dans le lait de rates allaitantes. En raison du risque

d'effets indésirables provoqués par le temsirolimus chez les enfants allaités, l'allaitement doit être arrêté durant le traitement.

#### **+** Fécondité

Chez le rat mâle, une fertilité diminuée et une réduction partiellement réversible de la quantité de spermatozoïdes ont été rapportées.

## **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES**

Les études d'interaction n'ont été réalisées **que chez l'adulte**.

- +** **Sunitinib : toxicité dose-limitante.** Des toxicités dose-limitantes (**éruption maculopapuleuse érythémateuse de grade 3/4, goutte/cellulite nécessitant une hospitalisation**) ont été observées chez **2 patients sur 3** traités dans la première cohorte d'une étude de phase I, par l'association de temsirolimus à la posologie de 15 mg par voie IV une fois par semaine et de sunitinib à la posologie de 25 mg par voie orale une fois par jour (des jours J1 à J 28, suivis par une pause thérapeutique de 2 semaines).
- +** **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) → risque de réactions à type d'œdème angioneurotique** (notamment des **réactions retardées** survenant deux mois après le début du traitement).
- +** **Inducteurs du CYP3A** (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine et millepertuis) : **administration concomitante à éviter**
  - L'administration IV concomitante de temsirolimus et de rifampicine, puissant inducteur du CYP3A4/5, n'a eu aucun effet significatif sur la Cmax et l'ASC du temsirolimus ;
  - Toutefois, par rapport au temsirolimus en monothérapie, cette association a réduit la Cmax et l'ASC du sirolimus respectivement de 65 % et 56 %.
- +** **Inhibiteurs du CYP3A : administration concomitante à éviter**
  - **+ substances fortement inhibitrices de l'activité du CYP3A4** (ex : nelfinavir, ritonavir, itraconazole, kétoconazole, voriconazole, néfazodone) = **augmentation des concentrations sanguines de sirolimus**. L'administration concomitante de Torisel® avec ces agents **doit donc être évitée**
  - **+ kétoconazole, puissant inhibiteur de CYP3A4**
    - aucun effet significatif sur la Cmax ou l'ASC du temsirolimus ;
    - il a toutefois été constaté une augmentation d'un facteur 3,1 de l'ASC du sirolimus et d'un facteur 2,3 de l'ASCsom (temsirolimus + sirolimus) par rapport au temsirolimus en monothérapie.
    - L'effet sur la concentration de la fraction non liée du sirolimus n'a pas été déterminé, mais il est attendu qu'il soit plus important que celui sur la concentration dans le sang total, à cause de la liaison saturable aux hématies.
    - Cet effet peut être également plus prononcé à la dose de 25 mg.
  - **+ inhibiteurs modérés de CYP3A4** (ex : diltiazem, vérapamil, clarithromycine, érythromycine, aprépitant, amiodarone) :
    - A administrer avec prudence chez les patients recevant 25 mg,
    - A éviter **chez les patients** recevant des doses de temsirolimus > **25mg**.
- +** **Médicaments métabolisés par le CYP2D6 ou le CYP3A4/5**

## IATROGENIE

Dénomination Commune Internationale :

**TEMSIROLIMUS**

Nom commercial :

**TORISEL®**

OMEDIT IDF 2016

Version : 6

Création : Janvier 2009

Révision : Avril 2016

- **CYP2D6** : L'effet de l'inhibition du CYP2D6 après administration d'une dose de 175 mg et de 75 mg de temsirolimus a été étudié chez 36 patients atteints de LCM, dont 4 métaboliseurs lents.
  - L'analyse pharmacocinétique de population reposant sur un petit échantillonnage n'a **pas montré d'effet cliniquement significatif sur l'ASC et la Cmax de la désipramine, substrat du CYP2D6.**
- **CYP3A4/5** : L'effet d'une dose de 175 ou de 75 mg de temsirolimus sur le CYP3A4 n'a pas été étudié.
  - Cependant, **sur la base des résultats des études *in vitro* sur les microsomes hépatiques humains, les concentrations plasmatiques obtenues après une dose de 175 mg de temsirolimus sont susceptibles d'entraîner l'inhibition du CYP3A4/5 \***.
  - Par conséquent, il est **recommandé d'utiliser avec précaution l'administration concomitante de temsirolimus à la dose de 175 mg avec les médicaments majoritairement métabolisés par le CYP3A4/5** et ayant une marge thérapeutique étroite.
- ✚ Il est **peu probable** que les concentrations de temsirolimus dans le sang total après une administration IV de temsirolimus puissent inhiber la clairance métabolique de **médicaments substrats des CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 ou CYP2E1** administrés de façon concomitante.
- ✚ **+ médicaments substrats de la glycoprotéine-P**
  - ***In vitro*, inhibition du transport des substrats de la glycoprotéine-P (P-gP)** avec une valeur de l'IC50 de 2 µM.
  - ***In vivo***, pas d'évaluation dans une étude d'interaction médicamenteuse mais :
    - Données préliminaires récentes d'une phase I portant sur l'association du lénalidomide (25 mg) + temsirolimus (20 mg) suggérant une **augmentation des évènements indésirables.**
    - Par conséquent, si administration de temsirolimus avec des médicaments substrats de la P-gP (ex : digoxine, vincristine, colchicine, dabigatran, lénalidomide et paclitaxel) une **surveillance étroite des effets indésirables liés aux médicaments coadministrés doit être faite.**
- ✚ **Agents amphiphiles : + AMIODARONE ou STATINES** : risque d'**élévation du risque de toxicité pulmonaire amphiphile** bien qu'il n'ait pas été montré de risque de développer une phospholipidose pour les patients recevant du temsirolimus,
  - Le temsirolimus a été associé à des phospholipidoses chez le rat.
  - Il n'a pas été décrit de phospholipidoses chez les souris ou les singes traités par le temsirolimus, ni chez les patients traités par le temsirolimus.