

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

TEMSIROLIMUS

Nom commercial :

TORISEL®

MEDICAMENT ORPHELIN

OMEDIT IDF 2016

Version : 9

Création : Avril 2008

Révision : Mars 2016

Plan de gestion des risques (PGR)

**Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de protéine kinase,
Code ATC : L01XE09**

MAJ 03/2016- 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

Torisel® doit être administré sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans l'utilisation d'agents anticancéreux.

« **Torisel® 30 mg solution à diluer et diluant pour solution pour perfusion** »

- Le flacon de Torisel® solution à diluer *doit tout d'abord être dilué avec 1,8 ml* de diluant prélevé du flacon fourni pour atteindre la concentration de temsirolimus de 10 mg/ml.
- Prélever la quantité nécessaire de mélange de temsirolimus-diluant (10 mg/ml) et l'injecter ensuite rapidement dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

MODALITES DE PRESCRIPTION

-Liste I

-Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

-Médicament orphelin

POSOLOGIE

- ✚ **Une prémédication** avec 25 à 50 mg de diphenhydramine en intraveineuse (ou un antihistaminique comparable) doit être instaurée environ **30 minutes avant** le début de chaque perfusion de temsirolimus.
- ✚ Le traitement par Torisel® doit être poursuivi tant que le patient en retire un bénéfice clinique ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

➤ **Carcinome rénal avancé :**

La posologie recommandée est de **25 mg**, administrés en **perfusion intraveineuse** d'une durée de **30 à 60 minutes une fois par semaine**.

La prise en charge d'effets indésirables suspectés peut nécessiter une **interruption temporaire** du traitement avec le temsirolimus **et/ou une réduction de la dose administrée**. Si un effet indésirable suspecté ne peut être résolu par un espacement des perfusions, la dose de temsirolimus pourra alors être réduite par paliers de 5 mg/semaine.

➤ **Lymphomes des cellules du manteau**

Le schéma posologique recommandé de temsirolimus est de **175 mg, administré en perfusion d'une durée de 30 à 60 minutes une fois par semaine pendant 3 semaines**,

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

TEMSIROLIMUS

Nom commercial :

TORISEL®

OMEDIT IDF 2016

Version : 9

Création : Avril 2008

Révision : Mars 2016

MEDICAMENT ORPHELIN

suivi par des **doses hebdomadaires de 75 mg**, administrées en perfusion d'une durée de 30 à 60 minutes.

La posologie initiale de 175 mg s'est accompagnée d'une **fréquence significative d'événements indésirables**, et a nécessité une réduction des doses ou un espacement des perfusions chez la majorité des patients. La contribution des doses initiales de 175 mg aux résultats d'efficacité n'est actuellement pas connue.

La prise en charge des effets indésirables suspectés peut nécessiter une **interruption temporaire du traitement avec le temsirolimus et/ou une réduction de la dose administrée**, conformément aux recommandations dans les tableaux suivants.

Si un effet indésirable suspecté ne peut être résolu par un espacement des perfusions et/ou un traitement médicamenteux optimal, la **dose de temsirolimus devra alors être réduite** conformément au tableau de réduction des doses ci-dessous.

Paliers de Réduction de Doses

Palier de Réduction de Doses	Dose initiale 175 mg	Dose continue ¹ 75 mg
-1	75mg	50mg
-2	50mg	25mg

Modifications de doses basées sur la numération des polynucléaires neutrophiles (NPN) hebdomadaire et la numération plaquettaire

NPN	Plaquettes	Dose de Temsirolimus
$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$	100 % de la dose prévue
$< 1,0 \times 10^9/l$	$< 50 \times 10^9/l$	Pause ²

POPULATIONS PARTICULIERES

- *Population âgée* : Aucun ajustement posologique spécifique recommandé.
- *Patients présentant une insuffisance rénale* :
 - **IR sévère: UTILISER avec prudence**
 - **Autre cas** : Aucun ajustement posologique recommandé.
- *Patients présentant une insuffisance hépatique (IH)*
 - **A UTILISER avec prudence**
 - **IH légère à modérée** : aucun ajustement posologique en cas de carcinome rénal avancé (CRA).
 - **IH sévère** : **Dose recommandée = 10 mg en IV, une fois par semaine, en perfusion d'une durée de 30 à 60 minutes** en cas de carcinome rénal avancé (CRA) et quand ces patients ont une numération plaquettaire de base $\geq 100 \times 10^9/l$.

¹ Dans l'essai Clinique LCM, deux paliers de réduction de doses ou moins étaient admis par patient.

² Les doses devront être réduites au palier de dose inférieur suivant, conformément au tableau ci-dessus, dès récupération d'une NPN $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ($1\ 000\ \text{cellules}/\text{mm}^3$) et d'une numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/l$ ($50\ 000\ \text{cellules}/\text{mm}^3$). Si la NPN ne peut pas être maintenue à une valeur $> 1,0 \times 10^9/l$ et la numération plaquettaire à une valeur $> 50 \times 10^9/l$ avec le nouveau palier de réduction de dose, la dose inférieure suivante ne devra alors être administrée que lorsque les numérations auront été restaurées.

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

TEMSIROLIMUS

Nom commercial :

TORISEL®

MEDICAMENT ORPHELIN

OMEDIT IDF 2016

Version : 9

Création : Avril 2008

Révision : Mars 2016

- *Population pédiatrique*

L'utilisation du temsirolimus dans la population pédiatrique dans l'indication du traitement du carcinome rénal et du lymphome des cellules du manteau **n'est pas appropriée. Le temsirolimus ne doit pas être utilisé dans la population pédiatrique** pour le traitement des neuroblastomes, rhabdomyosarcomes et gliomes de haut grade en raison de problèmes d'efficacité, sur la base des données disponibles

MODALITES D'ADMINISTRATION

- ✚ **Carcinome rénal avancé**

Posologie recommandée = 25 mg, administrés en perfusion IV d'une durée de 30 à 60 minutes, une fois par semaine

- ✚ **Lymphome des cellules du manteau**

Schéma posologique recommandée =

- 175 mg, administrés en perfusion IV d'une durée de 30 à 60 minutes une fois par semaine pendant 3 semaines,
- suivis par des doses hebdomadaires de 75 mg, administrées en perfusion IV d'une durée de 30 à 60 minutes

MODALITES DE PREPARATION/INCOMPATIBILITES

ANSM 27/01/2012 : Torisel® 30 mg (temsirolimus), solution à diluer et diluant pour solution pour perfusion : **risque de contamination potentielle par des particules d'acier inoxydable** - Lettre aux professionnels de santé. Voir « IATROGENIE »

<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>

- ✚ Pendant la manipulation et la préparation des solutions, Torisel® doit être tenu à **l'abri d'une lumière** ambiante excessive et de la lumière du soleil.
- ✚ Après dilution, Torisel® contient du polysorbate 80, connu pour augmenter le taux d'extraction du di-(2-éthylhexyl)phthalate (DEHP) à partir du chlorure de polyvinyle (PVC).
- ✚ Par conséquent, les poches et dispositifs médicaux en PVC ne doivent **pas être utilisés** pour la préparation, la conservation et l'administration de solutions pour perfusions de Torisel®.
- ✚ Les poches et conditionnements venant au contact de Torisel® doivent être fabriqués en **verre, en polyoléfine ou en polyéthylène**.

DILUTION

Torisel® 30 mg solution à diluer doit être **dilué avec le diluant fourni**, puis **injecté dans une poche de chlorure de sodium pour perfusion, avant administration**.

NB: Pour le lymphome des cellules du manteau, plusieurs flacons sont nécessaires pour chaque dose supérieure à 25 mg. Chaque flacon de Torisel® doit être dilué selon les instructions ci-dessous. La quantité nécessaire de mélange solution à diluer-diluant de chaque flacon doit être réunie dans une seringue, puis injectée rapidement dans 250 ml de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml [0,9%].

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

TEMSIROLIMUS

Nom commercial :

TORISEL®

OMEDIT IDF 2016

Version : 9

Création : Avril 2008

Révision : Mars 2016

MEDICAMENT ORPHELIN

La préparation de la solution implique le respect du processus suivant en deux étapes, en conditions d'asepsie conformément aux standards nationaux pour manipuler les médicaments cytotoxiques/cytostatiques :

- **ETAPE 1 : DILUTION DE TORISEL 30 MG, SOLUTION A DILUER AVEC LE DILUANT FOURNI**
 - Prélever 1,8 ml du diluant fourni
 - Injecter les 1,8 ml de diluant dans le flacon de Torisel® 30 mg solution à diluer.
 - Mélanger soigneusement la solution à diluer et le diluant par renversement du flacon. Un temps de repos suffisant doit permettre l'élimination des bulles d'air. La solution obtenue est transparente à légèrement trouble, incolore à jaune pâle ou jaune, totalement **exempte de particules visibles**.
 - Un flacon de Torisel® solution à diluer contient 30 mg de temsirolimus : en mélangeant 1,2 ml de solution à diluer avec 1,8 ml de diluant prélevé, on obtient un volume total de 3,0 ml, et une concentration de temsirolimus de 10 mg/ml. Le mélange solution à diluer-diluant est stable à une température ne dépassant pas 25°C pendant un maximum de 24 heures.
- **ETAPE 2 : INJECTION DU MELANGE SOLUTION A DILUER-DILUANT DANS UNE POCHE DE CHLORURE DE SODIUM POUR PERFUSION**
 - Prélever dans le flacon la quantité nécessaire de mélange solution à diluer-diluant (contenant 10 mg/ml de temsirolimus) : c'est-à-dire 2,5 ml pour une dose de 25 mg de temsirolimus.
 - Injecter rapidement le volume prélevé dans 250 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) afin de bien mélanger. La totalité de la solution diluée doit être mélangée par renversement de la poche ou du flacon pour perfusion afin d'éviter des secousses excessives et éviter la formation de mousse.
 - La solution obtenue doit être **inspectée visuellement** avant administration afin de déceler la présence de particules ou une coloration, chaque fois que la solution et son contenant le permettent. La solution de Torisel® diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) doit être conservée à l'abri d'une lumière ambiante excessive et de la lumière du soleil.

ADMINISTRATION

- L'administration de la solution diluée finale doit être **achevée dans les six heures suivant la dilution** de Torisel® dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).
- Administrer la perfusion de Torisel® sur une période de 30 à 60 minutes, une fois par semaine. Il est recommandé d'utiliser une **pompe à perfusion** pour assurer une délivrance précise du médicament.
- Le matériel recommandé pour l'administration doit être constitué de **verre, de polyoléfine ou de polyéthylène** afin d'éviter une déperdition excessive de médicament et de réduire le taux d'extraction de DEHP. Le matériel pour perfusion doit se composer de **tubulures exemptes de DEHP et de PVC**, munies d'un **filtre adéquat**. Il est recommandé d'utiliser un filtre en ligne en polyéthersulfone avec un diamètre de pores de **5 microns** ou inférieur pour éviter que des particules plus grandes que 5

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :
TEMSIROLIMUS

Nom commercial :
TORISEL®

OMEDIT IDF 2016

Version : 9

Création : Avril 2008
Révision : Mars 2016

MEDICAMENT ORPHELIN

microns ne soient perfusées. Si le système pour perfusion n'a pas de filtre en ligne incorporé, un filtre doit être ajouté à la fin du système (c'est-à-dire un filtre terminal ou « end-filter ») avant que la solution n'atteigne la veine du patient. Différents filtres terminaux ou « end-filters » peuvent être utilisés allant d'une taille de pores de filtre de 0,2 microns à 5 microns. Il **n'est pas recommandé d'utiliser à la fois un filtre en ligne et un filtre terminal ou « end-filter »**.

- Après dilution, Torisel®, contient du **polysorbate 80**, connu pour augmenter le taux d'extraction de DEHP à partir du PVC. Il convient de tenir compte de ce phénomène pendant la préparation et l'administration de Torisel® après reconstitution. Le respect des recommandations est impératif.

INCOMPATIBILITES

- ✚ Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.
- ✚ Torisel® 30 mg solution à diluer **ne doit pas être ajouté directement à des solutions pour perfusion aqueuses**. L'adjonction directe de Torisel® 30 mg solution à diluer à des solutions aqueuses entraîne la **précipitation** du médicament.
- ✚ Veiller à toujours diluer Torisel® 30 mg solution à diluer avec 1,8 ml de diluant fourni avant toute adjonction à la solution pour perfusion. Le mélange solution à diluer-diluant doit être uniquement injecté dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).
- ✚ Après dilution, Torisel® contient du polysorbate 80, connu pour augmenter le taux d'extraction du di-(2-éthylhexyl)phthalate (DEHP) à partir du chlorure de polyvinyle (PVC). Il convient de **tenir compte de cette incompatibilité** pendant la préparation et l'administration de Torisel®. Le respect des recommandations est impératif.
- ✚ Les poches et dispositifs médicaux en **PVC ne doivent pas être utilisés** pour l'administration de préparations contenant du polysorbate 80, car le polysorbate 80 libère du DEHP à partir du PVC.

CONTRE-INDICATIONS

- ✚ L'utilisation du temsirolimus chez les patients atteints de lymphome des cellules du manteau présentant une **insuffisance hépatique modérée ou sévère n'est pas recommandée**

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

La fréquence et la sévérité des effets indésirables sont dose-dépendantes. Les patients recevant la dose initiale de 175 mg une fois par semaine pour le traitement du LCM doivent faire l'objet d'une **étroite surveillance**, afin de décider le cas échéant d'une réduction ou d'un espacement des doses.

- ✚ **Population pédiatrique** : L'utilisation du temsirolimus est **déconseillée**.

Le temsirolimus ne doit pas être utilisé dans cette population pour le traitement des neuroblastomes, rhabdomyosarcomes et gliomes de haut grade en raison de problèmes d'efficacité, sur la base des données disponibles. Il a été jugé inefficace chez ces patients (n=52). Chez les sujets présentant un neuroblastome, le taux de réponse objective a été de 5,3%. Aucune réponse n'a été observée chez les sujets présentant un rhabdomyosarcome et un gliome de haut grade après 12 semaines de traitement. Aucune de ces 3 cohortes n'a

MEDICAMENT ORPHELIN

rempli les critères permettant de passer à la seconde étape de l'étude selon la méthode de Simon

⚡ Population âgée :

- Les résultats d'une phase 3 dans le carcinome rénal montrent que les patients âgés (≥ 65 ans) seraient **plus à risque** de développer certains effets indésirables (**œdèmes, diarrhées, pneumonies...**)
- Les résultats d'une phase 3 dans le lymphome des cellules du manteau montrent que les patients âgés (≥ 65 ans) seraient plus à risque de développer certains effets indésirables (**épanchement pleural, anxiété, dépression, insomnie, dyspnée, leucopénie, lymphopénie, myalgie, arthralgie, perte du goût, sensations vertigineuses, infection des voies respiratoires supérieures, mucite, rhinite...**)

⚡ Altération de la fonction rénale :

- L'élimination par les reins est négligeable,
- Aucune étude n'a été réalisée chez des patients présentant différents degrés d'insuffisance rénale.
- Pas d'étude chez les patients sous hémodialyse.

⚡ **Insuffisance rénale : Cas d'insuffisance rénale (pouvant entraîner la mort)** chez des patients traités pour un cancer rénal avancé et/ou avec une insuffisance rénale pré-existante.

⚡ **Insuffisance hépatique :** Prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

- Le temsirolimus est éliminé principalement par le foie.
- Au cours d'une étude de phase I en ouvert d'escalade de doses sur 110 sujets présentant des maladies malignes à un stade avancé et une fonction hépatique soit normale soit altérée, les concentrations de temsirolimus et de son métabolite le sirolimus étaient augmentées chez les patients avec des taux **d'ASAT ou de bilirubine élevés. L'évaluation des taux d'ASAT et de bilirubine est recommandée avant** l'instauration d'un traitement par temsirolimus puis de **façon périodique ensuite. Un taux plus élevé d'évènements fatals** a été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique **modérée et sévère**. Les événements fatals ont inclus ceux dus à la progression de la maladie; cependant, une relation de causalité ne peut être exclue.
- Les résultats de cette étude de phase I ont montré qu'aucun ajustement posologique de temsirolimus n'est recommandé chez les patients avec un **carcinome rénal avancé (CRA)** et ayant une numération plaquettaire de base $\geq 100 \times 10^9/l$, et une insuffisance hépatique légère à modérée (bilirubine totale jusque 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN] avec anomalie des ASAT, ou telle que définie selon la classe A ou B de Child-Pugh).
- Pour les patients avec un **CRA et une insuffisance hépatique sévère** (bilirubine totale > 3 fois la LSN avec anomalie des ASAT, ou telle que définie selon la classe C de Child-Pugh), la dose recommandée lorsque ces patients ont une numération plaquettaire de base $\geq 100 \times 10^9/l$ est de 10 mg en IV une fois par semaine administrés en perfusion d'une durée de 30 à 60 minutes.

MEDICAMENT ORPHELIN

- ✚ **Saignements intracérébraux :** Les patients présentant des **tumeurs** du système nerveux central (tumeurs primaires du SNC ou métastases) **et/ou recevant un traitement anticoagulant** peuvent présenter un risque majoré de développer des saignements intracérébraux (pouvant entraîner la mort) lorsqu'ils reçoivent en même temps du temsirolimus.
- ✚ **Thrombocytopénie, neutropénie et anémie:** Des cas de thrombocytopénie et/ou de neutropénie de **grades 3 et 4** ont été observés dans l'essai clinique LCM. Les patients traités par temsirolimus qui développent une thrombocytopénie sont à plus haut risque de saignement, notamment d'épistaxis. Les patients traités par temsirolimus et souffrant initialement d'une neutropénie sont à risque de développer une **neutropénie fébrile**. **Des cas d'anémie ont été rapportés dans le CRA et le LCM. Il est recommandé de surveiller la NFS avec taux de plaquettes avant de commencer un traitement par temsirolimus et régulièrement par la suite.**
- ✚ **Infections :** Une immunodépression est possible et la survenue d'infections, notamment **d'infections opportunistes**, doit faire l'objet d'une **surveillance attentive**.
 - Chez les patients recevant une dose de 175 mg par semaine pour le traitement du LCM, les infections (notamment de grade 3 et 4) ont été substantiellement plus nombreuses comparativement à ceux recevant des doses inférieures et ceux traités par une chimiothérapie conventionnelle.
 - **Des cas de pneumonie à Pneumocystis jiroveci (PPC), dont certains d'issue fatale**, ont été rapportés chez des patients qui recevaient le temsirolimus, beaucoup d'entre eux ayant également reçu des corticostéroïdes ou d'autres agents immunosuppresseurs. Une **prophylaxie de la pneumonie à Pneumocystis jiroveci (PPC) doit être envisagée** pour les patients qui nécessitent un traitement concomitant par des corticostéroïdes ou d'autres agents immunosuppresseurs conformément à la pratique médicale standard actuelle.
- ✚ **Cataractes :** Cas observés chez certains patients traités par une association de temsirolimus et d'interféron- α .
- ✚ **Hypersensibilité/réactions liées à la perfusion :**
 - Des réactions d'hypersensibilité et de réactions liées à la perfusion (notamment des réactions mettant en jeu le pronostic vital et de rares réactions 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, hypersensibilité et anaphylaxie**
 - Ces réactions peuvent survenir très précocement lors de la **première perfusion** mais peuvent également survenir lors des perfusions suivantes.
 - Les patients doivent être surveillés précocement pendant la perfusion et un traitement symptomatique approprié doit être mis à disposition.
 - La perfusion de temsirolimus doit être **interrompue chez tous les patients ayant des réactions sévères à la perfusion** et un traitement médical approprié doit être administré.
 - Une évaluation du bénéfice-risque doit être faite avant de continuer le traitement par temsirolimus chez les patients ayant eu des réactions sévères ou mettant en jeu leur pronostic vital.

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

TEMSIROLIMUS

Nom commercial :

TORISEL®

OMEDIT IDF 2016

Version : 9

Création : Avril 2008

Révision : Mars 2016

MEDICAMENT ORPHELIN

- En cas d'apparition d'une réaction d'hypersensibilité pendant la perfusion de Torisel® en dépit de la prémédication, la perfusion doit être aussitôt **interrompue** et le patient maintenu en observation pendant un minimum de 30 à 60 minutes (selon la sévérité de la réaction).
 - Le médecin pourra décider de reprendre le traitement après administration d'un antagoniste des récepteurs H1 et d'un antagoniste des récepteurs H2 dans les 30 minutes précédant la reprise de la perfusion de TORISEL®.
 - L'administration de **corticoïdes** peut être envisagée bien que l'efficacité du traitement corticoïde dans ce contexte n'ait pas été établie.
 - La perfusion peut être reprise à un rythme plus lent (jusqu'à 60 minutes) et doit être achevée dans les six heures suivant la dilution de TORISEL dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).
 - La prémédication des patients avec un **antihistaminique H1** étant recommandée avant le début de la perfusion intraveineuse de temsirolimus, le temsirolimus sera utilisé avec prudence en cas d'antécédents d'hypersensibilité à cette classe d'antihistaminique ou de contre-indication médicale au traitement antihistaminique.
 - Des réactions **d'hypersensibilité**, notamment des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, des angioœdèmes, des dermatites exfoliatives et des vascularites, ont été associées à l'administration orale du sirolimus.
- ✚ **Hyperglycémie/Intolérance au glucose/Diabète**
- Prévenir les patients que le traitement peut être associé à une **élévation de la glycémie** chez les patients diabétiques et non-diabétiques.
 - ✚ 26 % des patients avec une hyperglycémie rapportée (essai de phase 3 dans le carcinome rénal)
 - ✚ 11 % des patients avec une hyperglycémie rapportée (essai de phase 3 dans le lymphome des cellules du manteau)
 - Ce phénomène peut imposer l'instauration d'un traitement par insuline et/ou un agent hypoglycémiant ou l'augmentation de la dose habituelle de ces médicaments. Les patients seront informés qu'ils doivent signaler toute sensation de soif excessive ou toute augmentation du volume ou de la fréquence des mictions.
- ✚ **Pneumopathie interstitielle**
- Cas de pneumonie interstitielle non spécifique, **pouvant être fatale**, sous traitement par Torisel® en perfusion IV une fois par semaine (16 cas rapportés dont 6 de grade 3-4 (revue des données des études 3066K1-304 and 3066K1-305 (n=321))
 - Certains de ces patients étaient asymptomatiques ou avaient des symptômes mineurs, la pneumonie ayant été détectée par tomodensitométrie ou radiographie thoracique.
 - D'autres présentaient des symptômes de type dyspnée, toux et fièvre. Certains patients ont nécessité l'arrêt de Torisel® ou une corticothérapie et/ou une antibiothérapie, tandis que d'autres patients ont pu continuer le traitement sans autre intervention.
 - **Il est recommandé que les patients subissent une évaluation radiographique initiale par tomodensitométrie ou radiographie**

MEDICAMENT ORPHELIN

thoracique avant le début du traitement. Des évaluations de suivi périodiques doivent être envisagées.

- Il est recommandé de suivre les patients avec attention pour la survenue de symptômes cliniques respiratoires ; les patients doivent être informés de signaler rapidement toute apparition ou aggravation de symptômes respiratoires.
- Si des symptômes respiratoires significatifs surviennent, envisager l'arrêt de l'administration de Torisel® jusqu'à disparition des symptômes et amélioration des signes radiographiques liés à la pneumonie.
- Les infections opportunistes telles que la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (PPC) doivent être envisagées lors du diagnostic différentiel. Un traitement empirique par corticostéroïdes et/ou antibiotiques doit être envisagé. Pour les patients qui nécessitent un traitement par des corticostéroïdes, une prophylaxie de la PPC doit être envisagée conformément à la pratique médicale standard actuelle.
- ✚ **Hyperlipidémie: élévation des triglycérides et du cholestérol sériques.**
 - Dans l'essai Carcinome Rénal, des événements indésirables à type d'hyperlipidémie ont été observés chez 27 % des patients. Dans l'essai LCM, une hyperlipidémie a été rapportée comme événement indésirable chez 9,3 % des patients.
 - La survenue d'un tel événement peut nécessiter l'instauration d'un traitement hypolipémiant ou l'augmentation de la dose habituelle de ce traitement.
 - Un dosage des triglycérides et du cholestérol sériques doit être effectué avant et pendant la durée du traitement.
 - L'association connue entre le temsirolimus et l'hyperlipidémie peut prédisposer à un infarctus du myocarde.
- ✚ **Complications de la cicatrisation :** L'utilisation de Torisel® a été associée à une mauvaise cicatrisation. Il doit donc être utilisé avec prudence dans la phase péri-opératoire.
- ✚ **Pathologies malignes :** Le développement possible d'un lymphome ou d'autres pathologies malignes, en particulier de la peau, peut être dû à une immunosuppression. Comme c'est généralement le cas pour les patients présentant un risque accru de cancer de la peau, 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).
- ✚ + **Sunitinib : toxicité dose-limitante.** Des toxicités dose-limitantes (éruption maculopapuleuse érythémateuse de grade 3, goutte ou cellulite/phlegmon nécessitant une hospitalisation) ont été observées chez deux patients sur trois traités dans la première cohorte d'une étude de phase 1, à une posologie de temsirolimus de 15 mg par voie IV une fois par semaine, et de sunitinib de 25 mg par voie orale une fois par jour (pendant 28 jours, suivis par une pause thérapeutique de 2 semaines).
- ✚ + **IEC :** Des réactions à type d'œdème angioneurotique (notamment des réactions retardées survenant deux mois après le début du traitement) ont été observées.
- ✚ + **Inducteurs du CYP3A :** Les agents tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifampicine et le millepertuis sont de puissants inducteurs du cytochrome CYP3A4/5 et sont susceptibles de réduire l'exposition totale aux

MEDICAMENT ORPHELIN

fractions actives, le temsirolimus et son métabolite, le sirolimus. Par conséquent, chez les patients atteints d'un carcinome rénal, l'administration continue au-delà de 5 à 7 jours avec des **agents possédant un potentiel d'induction du CYP3A4/5 doit être évitée**. Chez les patients atteints d'un lymphome des cellules du manteau, il est recommandé **d'éviter la coadministration d'inducteurs du CYP3A4/5**, en raison d'une augmentation des doses de temsirolimus.

- + **Inhibiteurs du CYP3A** : Les agents tels que les antiprotéases (nelfinavir, ritonavir), les antifongiques (ex :itraconazole, kétoconazole, voriconazole), et la néfazodone sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et sont susceptibles d'augmenter les concentrations sanguines des fractions actives, le temsirolimus et son métabolite le sirolimus. **L'administration concomitante** d'agents possédant un fort potentiel d'inhibition du CYP3A4 doit donc être **évitée**. Un traitement concomitant avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (ex : aprépitant, érythromycine, fluconazole, vérapamil, jus de pamplemousse) ne doit être administré avec **prudence** que chez les patients recevant 25 mg, et doit être **évitée chez les patients recevant des doses de temsirolimus supérieures à 25 mg**. Des traitements alternatifs avec des agents sans potentiel d'inhibition du CYP3A4 devront être envisagés.
- + **Vaccinations** : Les immunosuppresseurs peuvent **modifier les réponses** à la vaccination. Durant le traitement la vaccination pourra être moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants (ex: ROR, polio oral, BCG, fièvre jaune, varicelle, typhoïde TY21) doit être évitée pendant toute la durée du traitement.
- + **Excipients** : Après la première dilution de Torisel® 30 mg solution à diluer avec 1,8 ml de diluant prélevé, le mélange solution à diluer-diluant **contient 35 % d'éthanol (alcool) en volume, c'est-à-dire jusqu'à 0,693 g par dose de 25 mg de Torisel®**. Les patients auxquels on administre la dose plus élevée de 175 mg de Torisel® pour le traitement initial du LCM peuvent recevoir jusqu'à **4,85 g d'éthanol**.
 - Dangereux pour les patients souffrant d'alcoolisme.
 - A prendre en compte chez les **femmes enceintes ou qui allaitent**, les enfants et les groupes à haut risque tels que les patients atteints d'une maladie du foie ou d'épilepsie. La quantité d'alcool dans ce médicament peut modifier les effets d'autres médicaments.
 - La quantité d'alcool dans ce médicament peut **altérer votre aptitude** à conduire ou à utiliser des machines.

Centres experts (version 2012)

Source : INCA/HAS : **Structuration de l'offre de soins pour patients adultes atteints de K rares**

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/ald_30_gm_cancer_rein_web.pdf

http://www.e-cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/cancers-rares/les-cancers-rares-pris-en-charge/cat_view/2232-e-cancer-soins/2279-e-cancer-soins--prise-en-charge-specifique/2505-e-cancer-soins--prise-en-charge-specifique--prise-en-charge-des-cancers-rares/3392-maladie-de-von-hippel-lindau-vhl-et-predispositions-hereditaires-au-cancer-du-rein

L'INCA indique que sous la dénomination « Maladie de Von Hippel Lindau (VHL) et prédispositions héréditaires au cancer du rein », sont regroupées les maladies suivantes : Maladie de VHL ; Cancer papillaire héréditaire de type 1 ; Syndrome de Birt-Hogg-Dubé ; Léiomyomatose héréditaire avec cancer papillaire du rein ; Cancer sur rein à cellules claires lié à des translocations ; Formes familiales de cancer du rein à cellules claires non liées au gène VHL ; Sclérose tubéreuse de Bourneville et cancer du rein ; Diabète MODY 5 et cancer rein

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

TEMSIROLIMUS

Nom commercial :

TORISEL®

MEDICAMENT ORPHELIN

OMEDIT IDF 2016

Version : 9

Création : Avril 2008

Révision : Mars 2016

Centres experts de la maladie de Von Hippel Lindau et des prédispositions héréditaires au cancer du rein de l'adulte

- **Paris CHU Bicêtre, AP-HP, PREDIR / Pr Stéphane RICHARD : Centre expert national multisite** comprenant aussi les hôpitaux de l'Ile de France suivants (APHP et CLCC) : Necker, Hôpital européen Georges Pompidou, Beaujon, Lariboisière, Cochin et l'Institut Gustave Roussy).
- En province, il existe des centres experts dans les hôpitaux suivants :
 - **CHU** : Amiens ; Angers ; Besançon ; Bordeaux ; Brest ; Caen ; Grenoble ; Lille ; Limoges ; Lyon ; Marseille ; Montpellier ; Nancy ; Nantes, Nice ; Poitiers ; Reims ; Rouen ; Strasbourg ; Toulouse ; Tours
 - **CLCC** : Clermont-Ferrand ; Jean Perrin ; Montpellier ; Val d'Aurelle
 - **CHR** : Orléans ; Saint- Pierre de la Réunion