

ANNE XE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Torisel 30 mg solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de solution à diluer pour solution pour perfusion contient :
30 mg de temsirolimus

Après la première dilution de la solution à diluer avec 1,8 ml de solvant, la concentration de temsirolimus est de 10 mg/ml (voir rubrique 4.2).

Excipients à effet notoire

1 flacon de solution à diluer contient 474 mg d'éthanol anhydre
1,8 ml de solvant fourni contiennent 358 mg d'éthanol anhydre

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion (solution à diluer stérile).

La solution à diluer est un liquide limpide, incolore à jaune pâle, exempt de particules visibles.

Le solvant est un liquide limpide à légèrement trouble, de couleur jaune pâle à jaune, exempt de particules visibles.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Carcinome rénal

Torisel est indiqué en traitement de première intention du carcinome rénal (CR) avancé chez les patients adultes présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique (voir rubrique 5.1).

Lymphome des cellules du manteau

Torisel est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome des cellules du manteau (LCM) en rechute et/ou réfractaire (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Ce médicament doit être administré sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux.

Posologie

Une prémédication avec 25 mg à 50 mg de diphenhydramine en injection intraveineuse (ou un antihistaminique comparable) doit être instaurée environ 30 minutes avant le début de chaque perfusion de temsirolimus (voir rubrique 4.4).

Le traitement par Torisel doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Carcinome rénal

Dans le CR avancé, la posologie recommandée du temsirolimus est de 25 mg, administrés en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 à 60 minutes une fois par semaine.

Le traitement 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.

Lymphome des cellules du manteau

Dans le LCM, le schéma posologique recommandé du temsirolimus est de 175 mg, administrés en perfusion 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 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.

Le traitement 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

<u>Palier de réduction de doses</u>	<u>Dose initiale</u> 175 mg	<u>Dose continue^a</u> 75 mg
-1	75 mg	50 mg
-2	50 mg	25 mg

^a Dans l'essai clinique LCM, deux paliers de réduction de doses au plus étaient admis par patient.

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

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

^a 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 cellules/mm³) et d'une numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/l$ (50 000 cellules/mm³). 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.

Abréviation : NPN = numération des polynucléaires neutrophiles.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique spécifique n'est recommandé chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez l'insuffisant rénal. Le temsirolimus doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Le temsirolimus doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique. (voir rubrique 4.4).

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients ayant un CR avancé et une insuffisance hépatique légère à modérée. Pour les patients ayant un CR et une insuffisance hépatique sévère, la dose recommandée lorsque ces patients ont une numération plaquettaire de base $\geq 100 \times 10^9/l$ est de 10 mg en intraveineux une fois par semaine administrés en perfusion d'une durée de 30 à 60 minutes (voir rubrique 5.2).

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints de LCM présentant une insuffisance hépatique légère. Temsirolimus ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de LCM présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

L'utilisation du temsirolimus dans la population pédiatrique dans les indications du CR et du LCM 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 (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Torisel est réservé à l'administration par voie intraveineuse. La solution diluée doit être administrée en perfusion intraveineuse.

Le flacon de solution à diluer doit tout d'abord être dilué avec 1,8 ml de solvant fourni pour atteindre la concentration de temsirolimus de 10 mg/ml. La quantité nécessaire de mélange de temsirolimus-solvant (10 mg/ml) doit être prélevée et injectée rapidement dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%).

Pour les instructions concernant la dilution et la préparation du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au temsirolimus, à ses métabolites (notamment le sirolimus), au polysorbate 80 ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Utilisation du temsirolimus chez les patients atteints de LCM présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions 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 dans la population pédiatrique (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.1).

Personnes âgées

Les résultats d'une étude de phase 3 dans le CR montrent que les patients âgés (≥ 65 ans) seraient plus

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

Altération de la fonction rénale/insuffisance rénale

L'élimination du temsirolimus par les reins est négligeable, aucune étude n'a été réalisée chez des patients présentant différents degrés d'insuffisance rénale (voir rubriques 4.2 et 5.2). Le temsirolimus n'a pas été étudié chez les patients sous hémodialyse.

Des cas d'insuffisance rénale (dont certains d'issue fatale) ont été observés chez des patients traités par temsirolimus pour un CR avancé et/ou avec une insuffisance rénale pré-existante (voir rubrique 4.8).

Insuffisance hépatique

Torisel doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Le temsirolimus est éliminé principalement par le foie. Au cours d'une étude de phase 1 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'aspartate aminotransférase (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'événements 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 1 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 intraveineux une fois par semaine administrés en perfusion d'une durée de 30 à 60 minutes (voir rubrique 4.2).

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 (voir rubrique 4.8). Les patients traités par temsirolimus qui développent une thrombocytopénie sont à plus haut risque de saignement, notamment d'épistaxis (voir rubrique 4.8). 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 (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de surveiller la numération formule sanguine 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 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

Des cas de cataractes ont été observés chez certains patients traités par une association de temsirolimus et d'interféron- α (IFN- 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 (voir rubrique 4.8). 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.

En cas d'apparition d'une réaction d'hypersensibilité pendant la perfusion de temsirolimus 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 (diphenhydramine ou antihistaminique comparable) et d'un antagoniste des récepteurs H2 (administration intraveineuse de famotidine 20 mg ou de ranitidine 50 mg) dans les 30 minutes précédant la reprise de la perfusion de temsirolimus. 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 temsirolimus 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 angioedèmes, des dermatites exfoliatives et des vascularites, ont été associées à l'administration orale du sirolimus.

Hyperglycémie/Intolérance au glucose/Diabète

Les patients doivent être prévenus que le traitement avec le temsirolimus peut être associé à une élévation de la glycémie chez les patients diabétiques et non-diabétiques. Dans l'essai clinique de phase 3 dans le CR, une hyperglycémie a été rapportée chez 26 % des patients comme événement

indésirable. Dans l'essai clinique LCM, un essai clinique de phase 3 dans le LCM, parmi les événements indésirables, une hyperglycémie a été rapportée chez 11 % des patients. 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

Des cas de pneumopathie interstitielle non spécifique, pouvant être fatale, ont été rapportés sous traitement par temsirolimus en perfusion intraveineuse une fois par semaine. Certains de ces patients étaient asymptomatiques ou avaient des symptômes mineurs, la pneumopathie inflammatoire 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 du temsirolimus 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 thoracique avant le début du traitement par temsirolimus. 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, l'administration de temsirolimus peut être interrompue jusqu'à disparition des symptômes et amélioration des signes radiographiques liés à la pneumopathie inflammatoire. 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

L'utilisation du temsirolimus a été associée à une élévation des triglycérides et du cholestérol sériques. Dans l'essai clinique Carcinome Rénal, des événements indésirables à type d'hyperlipidémie ont été observés chez 27 % des patients. Dans l'essai clinique 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 par temsirolimus. L'association connue entre le temsirolimus et l'hyperlipidémie peut prédisposer à un infarctus du myocarde.

Complications de la cicatrisation

L'utilisation de temsirolimus a été associée à une cicatrisation anormale. Le temsirolimus doit donc être utilisé avec prudence durant 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 (UV) doit être limitée ; il est dès lors conseillé aux patients de porter des vêtements de protection et d'appliquer une crème solaire à indice de protection élevé.

Administration concomitante du temsirolimus et du sunitinib

L'association du temsirolimus et du sunitinib a entraîné une toxicité dose-limitante. Des toxicités dose-limitantes (éruption maculopapuleuse érythémateuse de grade 3/4, goutte ou cellulite/phlegmon nécessitant une hospitalisation) ont été observées chez 2 patients sur 3 traités dans la première cohorte

d'une étude de phase 1, à une posologie de temsirolimus de 15 mg par voie intraveineuse 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) (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et/ou d'inhibiteurs calciques

La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante de temsirolimus et d'IEC (par ex. ramipril) et/ou d'inhibiteurs calciques (par ex. amlodipine). Un risque accru d'œdème angioneurotique (notamment des réactions retardées survenant deux mois après le début du traitement) est possible chez les patients traités de façon concomitante par le temsirolimus et un IEC et/ou un inhibiteur calcique (voir rubriques 4.5 et 4.8).

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 substances médicamenteuses actives, le temsirolimus et son métabolite, le sirolimus. Par conséquent, chez les patients atteints d'un CR, 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 LCM, il est recommandé d'éviter la coadministration d'inducteurs du CYP3A4/5, en raison d'une augmentation des doses de temsirolimus (voir rubrique 4.5).

Inhibiteurs du CYP3A

Les agents tels que les antiprotéases (nelfinavir, ritonavir), les antifongiques (par exemple itraconazole, kétoconazole, voriconazole), et la néfazodone sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et sont susceptibles d'augmenter les concentrations sanguines des substances médicamenteuses 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 (par exemple aprépitant, érythromycine, fluconazole, vérapamil, jus de pamplemousse) ne doit être administré avec prudence que chez les patients recevant 25 mg, et doit être évité chez les patients recevant des doses de temsirolimus supérieures à 25 mg (voir rubrique 4.5). Des traitements alternatifs avec des agents sans potentiel d'inhibition du CYP3A4 devront être envisagés (voir rubrique 4.5).

Vaccinations

Les immunosuppresseurs peuvent modifier les réponses à la vaccination. Durant le traitement par temsirolimus, la vaccination pourra être moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants (par exemple : ROR, polio oral, Bacille de Calmette et Guérin (BCG), fièvre jaune, varicelle, typhoïde TY21) doit être évitée pendant toute la durée du traitement par temsirolimus.

Excipients

Après la première dilution de la solution à diluer avec 1,8 ml du solvant fourni, le mélange solution à diluer-solvant contient 35 % d'éthanol (alcool) en volume, c'est-à-dire jusqu'à 0,693 g par dose de 25 mg de temsirolimus, soit l'équivalent de 17,6 ml de bière ou de 7,3 ml de vin par dose. Les patients auxquels on administre la dose plus élevée de 175 mg de temsirolimus pour le traitement initial du LCM peuvent recevoir jusqu'à 4,85 g d'éthanol (l'équivalent de 123 ml de bière ou 51 ml de vin par dose).

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 l'appétit à conduire ou à utiliser des machines (voir rubrique 4.7).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction.

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

Administration concomitante du temsirolimus et du sunitinib

L'association du temsirolimus et du sunitinib a entraîné une 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 1, par l'association de temsirolimus à la posologie de 15 mg par voie intraveineuse une fois par semaine et de sunitinib à la posologie de 25 mg par voie orale une fois par jour (des jours J1 à J28, suivis par une pause thérapeutique de 2 semaines) (voir rubrique 4.4).

Administration concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et/ou d'inhibiteurs calciques

Une incidence accrue d'œdème angioneurotique (notamment des réactions retardées survenant deux mois après le début du traitement) a été observée chez les patients traités de façon concomitante par le temsirolimus ou d'autres inhibiteurs de la protéine mTOR et un IEC (par ex. ramipril) et/ou un inhibiteur calcique (par ex. amlodipine) (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Inducteurs du CYP3A

L'administration intraveineuse concomitante de temsirolimus et de rifampicine, puissant inducteur du CYP3A4/5, n'a eu aucun effet significatif sur la concentration maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (ASC) du temsirolimus ; toutefois, par rapport au temsirolimus en monothérapie, cette association a réduit la C_{max} et l'ASC du sirolimus respectivement de 65 % et 56 %. L'administration concomitante d'agents possédant un potentiel d'induction du CYP3A4/5 doit donc être évitée (par exemple la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifampicine et le millepertuis) (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs du CYP3A

L'administration concomitante de temsirolimus 5 mg et de kétoconazole, puissant inhibiteur du CYP3A4, n'a eu aucun effet significatif sur la C_{max} 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'ASC_{som} (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. Les substances fortement inhibitrices de l'activité du CYP3A4 (par exemple le nelfinavir, le ritonavir, l'itraconazole, le kétoconazole, le voriconazole, la néfazodone), entraînent donc une augmentation des concentrations sanguines de sirolimus. L'administration concomitante de temsirolimus avec ces agents doit donc être évitée (voir rubrique 4.4).

Un traitement concomitant avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple le diltiazem, le vérapamil, la clarithromycine, l'érythromycine, l'aprépitant, l'amiodarone) ne doit être administré avec prudence que chez les patients recevant 25 mg, et doit être évité chez les patients recevant des doses de temsirolimus supérieures à 25mg.

Interaction avec des médicaments métabolisés par le CYP2D6 ou le CYP3A4/5

Chez 23 sujets sains, la concentration de désipramine, un substrat du CYP2D6, n'a été aucunement affectée par l'administration concomitante de 25 mg de temsirolimus. 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. Aucun effet cliniquement significatif n'est attendu lors d'administration concomitante de temsirolimus avec des médicaments métabolisés par le CYP2D6.

L'effet d'une dose de 175 ou de 75 mg de temsirolimus sur les substrats du CYP3A4/5 n'a pas été étudié. Cependant, les résultats des études *in vitro* sur les microsomes hépatiques humains menées sur des modèles pharmacocinétiques physiologiques, indiquent que les concentrations sanguines obtenues après une dose de 175 mg de temsirolimus sont plus susceptibles d'entraîner une inhibition significative du CYP3A4/5 (voir rubrique 5.2). 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.

Interactions avec les médicaments substrats de la glycoprotéine-P

Dans une étude *in vitro*, le temsirolimus inhibait le transport des substrats de la glycoprotéine-P (P-gP) avec une valeur de l'IC₅₀ de 2 µM. *In vivo*, l'inhibition de la P-gP n'a pas été évaluée dans une étude clinique d'interaction médicamenteuse, cependant des données préliminaires récentes d'une étude de phase 1 portant sur l'association du lénalidomide (à la dose de 25 mg) et du temsirolimus (à la dose de 20 mg) semblent soutenir les données *in vitro* et suggèrent une augmentation des événements indésirables. Par conséquent, lors de l'administration simultanée de temsirolimus avec des médicaments substrats de la P-gP (par exemple : digoxine, vincristine, colchicine, dabigatran, lénalidomide et paclitaxel) une surveillance étroite des effets indésirables liés aux médicaments co-administrés doit être faite.

Agents amphiphiles

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. Bien qu'il n'ait pas été montré de risque de développer une phospholipidose pour les patients recevant du temsirolimus, il est possible que l'administration combinée de temsirolimus avec d'autres agents amphiphiles, tels que l'amiodarone ou les statines, entraîne une élévation du risque de toxicité pulmonaire amphiphile.

4.6 Fertilité, grossesse et 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 (voir rubrique 5.3).

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/foetotoxicité 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 (voir rubrique 5.3).

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.

Fertilité

Chez le rat mâle, une fertilité diminuée et une réduction partiellement réversible de la quantité de spermatozoïdes ont été rapportées (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Selon les données disponibles, le temsirolimus n'a aucune influence ou une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Pour les patients recevant la dose plus élevée de 175 mg en intraveineux de temsirolimus pour le traitement du LCM, la quantité d'éthanol dans ce médicament peut altérer l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les réactions les plus graves observées avec le temsirolimus dans les essais cliniques sont : 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, 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 dans le CR et le LCM sont : anémie, 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.

Des cas de cataractes ont été observés chez certains patients traités par une association de temsirolimus et d'IFN- α .

Les résultats des études de phase 3 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 évaluant le temsirolimus dans le CR, mais pas dans les essais cliniques évaluant le temsirolimus dans le LCM 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 évaluant le temsirolimus dans le LCM, mais pas dans les essais cliniques évaluant le temsirolimus dans le CR sont : thrombocytopénie et neutropénie (y compris neutropénie fébrile).

Voir rubrique 4.4 pour des informations complémentaires concernant les effets indésirables graves,

notamment les mesures appropriées à prendre en cas d'apparition de certaines réactions.

La fréquence des effets indésirables survenus après une dose de 175 mg de temsirolimus par semaine dans le LCM, par exemple infections ou thrombocytopénie de grade 3 ou 4, est supérieure à celle observée soit avec une dose 75 mg de temsirolimus par semaine soit avec une chimiothérapie conventionnelle.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez des patients atteints de CR et de LCM dans les études de phase 3 sont listés ci-dessous (tableau 1), classés par organe, par fréquence et par grade de sévérité (NCI-CTCAE). Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables issus des essais cliniques dans le CR (essai 3066K1-304) et le LCM (essai 3066K1-305)

<i>Classe de systèmes d'organes</i>	<i>Fréquence</i>	<i>Effets indésirables</i>	<i>Tout grade n (%)</i>	<i>Grade 3 et 4 n (%)</i>
Infections et infestations	Très fréquent	Infections bactériennes et virales (notamment infection, infection virale, cellulite, zona, herpès oral, grippe, herpès simplex, zona ophtalmique, infection virale à herpès, infection bactérienne, bronchite*, abcès, infection des plaies, infection des plaies postopératoires)	91 (28,3)	18 (5,6)
		Pneumonie ^a (notamment pneumopathie interstitielle)	35 (10,9)	16 (5,0)
	Fréquent	Sepsis* (notamment choc septique)	5 (1,6)	5 (1,6)
		Candidose (notamment candidose orale et anale) et infection fongique/infections cutanée fongique	16 (5,0)	0 (0,0)
		Infection des voies urinaires (notamment cystite)	29 (9,0)	6 (1,9)
		Infection des voies respiratoires supérieures	26 (8,1)	0 (0,0)
		Pharyngite	6 (1,9)	0 (0,0)
		Sinusite	10 (3,1)	0 (0,0)
		Rhinite	7 (2,2)	0 (0,0)
	Peu fréquent	Folliculite	4 (1,2)	0 (0,0)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Laryngite	1 (0,3)	0 (0,0)
		Neutropénie	46 (14,3)	30 (9,3)
		Thrombocytopénie**	97 (30,2)	56 (17,4)
	Fréquent	Anémie	132 (41,1)	48 (15)
		Leucopénie **	29 (9,0)	10 (3,1)
Affections du système immunitaire	Fréquent	Lymphopénie	25 (7,8)	16 (5,0)
		Réaction d'hypersensibilité / hypersensibilité médicamenteuse	24 (7,5)	1 (0,3)

<i>Classe de systèmes d'organes</i>	<i>Fréquence</i>	<i>Effets indésirables</i>	<i>Tout grade n (%)</i>	<i>Grade 3 et 4 n (%)</i>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Hyperglycémie	63 (19,6)	31 (9,7)
		Hypercholestérolémie	60 (18,7)	1 (0,3)
		Hypertriglycéridémie	56 (17,4)	8 (2,5)
		Diminution de l'appétit	107 (33,3)	9 (2,8)
		Hypokaliémie	44 (13,7)	13 (4,0)
	Fréquent	Diabète	10 (3,1)	2 (0,6)
		Déshydratation	17 (5,3)	8 (2,5)
		Hypocalcémie	21 (6,5)	5 (1,6)
		Hypophosphatémie	26 (8,1)	14 (4,4)
		Hyperlipidémie	4 (1,2)	0 (0,0)
Affections psychiatriques	Très fréquent	Insomnie	45 (14,0)	1 (0,3)
	Fréquent	Dépression	16 (5,0)	0 (0,0)
		Anxiété	28 (8,7)	0 (0,0)
Affections du système nerveux	Très fréquent	Dysgueusie	55 (17,1)	0 (0,0)
		Céphalée	55 (17,1)	2 (0,6)
	Fréquent	Etourdissement	30 (9,3)	1 (0,3)
		Paresthésie	21 (6,5)	1 (0,3)
		Somnolence	8 (2,5)	1 (0,3)
		Agueusie	6 (1,9)	0 (0,0)
	Peu fréquent	Hémorragie intracrânienne	1 (0,3)	1 (0,3)
Affections oculaires	Fréquent	Conjonctivite (notamment conjonctivite, trouble lacrymal)	16 (5,0)	1 (0,3)
	Peu fréquent	Hémorragie oculaire***	3 (0,9)	0 (0,0)
Affections cardiaques	Peu fréquent	Epanchement péricardique	3 (0,9)	1 (0,3)
Affections vasculaires	Fréquent	Thromboembolie veineuse (notamment thrombose veineuse profonde, thrombose veineuse)	7 (2,2)	4 (1,2)
		Thrombophlébite	4 (1,2)	0 (0,0)
		Hypertension	20 (6,2)	3 (0,9)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Dyspnée ^a	79 (24,6)	27 (8,4)
		Epistaxis **	69 (21,5)	1 (0,3)
		Toux	93 (29,0)	3 (0,9)
	Fréquent	Maladie pulmonaire interstitielle ^{a****}	16 (5,0)	6 (1,9)
		Epanchement pleural ^{a,b}	19 (5,9)	9 (2,8)
	Peu fréquent	Embolie pulmonaire ^a	2 (0,6)	1 (0,3)
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausée	109 (34,0)	5 (1,6)
		Diarrhée	109 (34,0)	16 (5,0)
		Stomatite	67 (20,9)	3 (0,9)
		Vomissements	57 (17,8)	4 (1,2)
		Constipation	56 (17,4)	0 (0,0)
		Douleur abdominale	56 (17,4)	10 (3,1)
	Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale (notamment hémorragie anale, rectale, hémorroïdale, de la lèvre, et de la bouche, saignement gingival)	16 (5,0)	4 (1,2)
		Gastrite **	7 (2,1)	2 (0,6)

<i>Classe de systèmes d'organes</i>	<i>Fréquence</i>	<i>Effets indésirables</i>	<i>Tout grade n (%)</i>	<i>Grade 3 et 4 n (%)</i>
		Dysphagie	13 (4,0)	0 (0,0)
		Distension abdominale	14 (4,4)	1 (0,3)
		Stomatite aphteuse	15 (4,7)	1 (0,3)
		Douleur orale	9 (2,8)	1 (0,3)
		Gingivite	6 (1,9)	0 (0,0)
	Peu fréquent	Perforation intestinale ^a /duodénale	2 (0,6)	1 (0,3)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Eruption (notamment éruption, éruption pruritique, éruption maculopapulaire, éruption généralisée, éruption maculaire, éruption papulaire)	138 (43,0)	16 (5,0)
		Prurit (notamment prurit généralisé)	69 (21,5)	4 (1,2)
		Sécheresse cutanée	32 (10,0)	1 (0,3)
	Fréquent	Dermatite	6 (1,9)	0 (0,0)
		Eruption exfoliative	5 (1,6)	0 (0,0)
		Acné	15 (4,7)	0(0,0)
		Affection de l'ongle	26 (8,1)	0 (0,0)
		Ecchymose***	5 (1,6)	0 (0,0)
	Pétéchie***	4 (1,2)	0 (0,0)	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgie	50 (15,6)	2 (0,6)
		Douleurs dorsales	53 (16,5)	8 (2,5)
	Fréquent	Myalgie	19 (5,9)	0 (0,0)
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Insuffisance rénale ^a	5 (1,6)	0 (0,0)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue	133 (41,4)	31 (9,7)
		Oedème (notamment oedème généralisé, oedème facial, oedème périphérique, oedème scrotal, oedème génital)	122 (38,0)	11 (3,4)
		Asthénie ^a	67 (20,9)	16 (5,0)
		Inflammation des muqueuses	66 (20,6)	7 (2,2)
		Fièvre	91 (28,3)	5 (1,6)
		Douleur	36 (11,2)	7 (2,2)
		Frissons	32 (10,0)	1 (0,3)
		Douleur thoracique	32 (10,0)	1 (0,3)
	Peu fréquent	Complication de la cicatrisation des plaies	2 (0,6)	0 (0,0)
Investigations	Très fréquent	Elévation de la créatinine sanguine	35 (10,9)	4 (1,2)
	Fréquent	Elévation de l'aspartate aminotransférase	27 (8,4)	5 (1,6)
	Fréquent	Elévation de l'alanine aminotransférase	17 (5,3)	2 (0,6)

a : un cas fatal.

b : un cas d'épanchement pleural fatal est survenu dans le bras à faible dose (175/25 mg) de l'essai clinique LCM.

* La plupart des effets de grade 3 et plus (selon la classification NCI-CTC) ont été observés dans les essais cliniques évaluant le temsirolimus dans le LCM.

** La plupart des effets de tout grade (selon la classification NCI-CTC) ont été observés dans les essais cliniques évaluant le temsirolimus dans le LCM.

*** Tous les effets de grade 1 et 2 (selon la classification NCI-CTC) ont été observés dans les essais

cliniques évaluant le temsirolimus dans le LCM.

**** La maladie pulmonaire interstitielle est définie par un groupe de termes préférentiels apparentées: maladie pulmonaire interstitielle (n = 6), pneumonie^a (n = 7), alvéolite (n = 1), alvéolite allergique (n = 1), fibrose pulmonaire (n = 1) et pneumonie à éosinophiles (n = 0).

Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation sont listés ci-dessous (tableau 2).

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation

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

Description d'effets indésirables sélectionnés

Effets indésirables observés depuis la commercialisation

Des réactions à type d'œdème angioneurotique ont été rapportées chez certains patients traités de façon concomitante par du temsirolimus et des IEC.

Des cas de PPC, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Au cours d'un essai de phase 1/2, 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/m² à 150 mg/m² (voir rubrique 5.1).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été hématologiques (anémie, leucopénie, neutropénie et thrombocytopénie), métaboliques (hypercholestérolémie, hyperlipémie, hyperglycémie, augmentation des taux plasmatiques d'aspartate aminotransférase (ASAT) et d'alanine aminotransférase (ALAT)), et digestifs (inflammation de la muqueuse, stomatite, nausée, et vomissement).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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 – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de traitement spécifique d'un surdosage de temsirolimus. Le temsirolimus a été administré en toute sécurité à des patients atteints d'un cancer du rein à raison de doses intraveineuses répétées pouvant atteindre 220 mg/m², cependant, dans le LCM, deux administrations de 330 mg de temsirolimus par semaine chez un patient a entraîné un saignement rectal de grade 3 et une diarrhée de grade 2.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, code ATC : L01XE09

Mécanisme d'action

Le temsirolimus est un inhibiteur sélectif de la protéine mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères). Le temsirolimus se lie à une protéine intracellulaire (FKBP-12), puis le complexe protéine/temsirolimus se lie à son tour à la protéine mTOR et en inhibe l'activité, qui consiste à réguler la division cellulaire. *In vitro*, à concentrations élevées (10 à 20 μM), le temsirolimus peut se lier à la protéine mTOR et l'inhiber en l'absence de FKBP-12. Une relation dose-effet biphasique a été observée pour l'inhibition de la croissance cellulaire. Les fortes concentrations ont entraîné une inhibition complète de la croissance cellulaire *in vitro*, tandis que l'inhibition médiée par le complexe FKBP-12/temsirolimus seul a entraîné une diminution d'environ 50 % de la prolifération cellulaire. L'inhibition de l'activité de la protéine mTOR se traduit, à des concentrations nanomolaires, par un retard de croissance au stade G1 des cellules tumorales traitées, et, à des concentrations micromolaires, par l'arrêt de la croissance de ces cellules au stade G1, arrêt consécutif à l'interruption sélective de la traduction des protéines régulatrices du cycle cellulaire que sont par exemple les cyclines de type D, c-myc et l'ornithine décarboxylase. Une fois l'activité de la protéine mTOR inhibée, sa capacité de phosphorylation, et par conséquent son aptitude à contrôler l'activité des facteurs de traduction des protéines (4E-BP 1 et S6K, tous deux en aval de mTOR dans la voie PI3 kinase/AKT) qui régulent la division cellulaire, se trouve bloquée.

Outre la régulation des protéines du cycle cellulaire, la protéine mTOR peut également réguler la traduction des facteurs inductibles par l'hypoxie HIF-1 et HIF-2 alpha. Ces facteurs de transcription régulent la capacité des tumeurs à s'adapter aux microenvironnements hypoxiques et à produire le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) responsable de l'angiogenèse. L'action antitumorale du temsirolimus peut donc également résulter, du moins en partie, de sa capacité à abaisser fortement les concentrations en HIF et VEGF au sein de la tumeur ou dans le microenvironnement de celle-ci, compromettant ainsi la formation des vaisseaux sanguins qui nourrissent la tumeur.

Efficacité et sécurité clinique

Carcinome rénal

La tolérance et l'efficacité du temsirolimus dans le traitement du CR avancé ont été étudiées dans le cadre des deux essais cliniques randomisés suivants :

Essai clinique CR 1

L'essai clinique CR 1 a consisté en un essai de phase 3, multicentrique, en ouvert, randomisé et à 3 bras, mené chez des patients porteurs d'un CR avancé, naïfs de tout traitement et présentant au moins 3 facteurs de risque pronostique sur les 6 présélectionnés (moins d'un an entre le diagnostic initial du CR et la randomisation, indice de Karnofsky égal à 60 ou 70, hémoglobininémie au dessous de la limite inférieure de la normale, calcémie corrigée supérieure à 10 mg/dl, lactate déshydrogénase > 1,5 fois la limite supérieure de la normale, plus d'un site métastatique). Le critère de jugement principal de l'étude était la survie globale (SG). Les critères secondaires étaient la survie sans progression (SSP), le taux de réponse objective (RO), le taux de bénéfice clinique, le temps jusqu'à échec thérapeutique (TET) et la survie ajustée selon la qualité de vie. Les patients ont été stratifiés en fonction de leur statut de néphrectomisés/non-néphrectomisés au sein des 3 zones géographiques et se sont vu attribuer par randomisation (1/1/1) soit l'interféron alfa (IFN- α) en monothérapie (n = 207), soit le temsirolimus en monothérapie (25 mg par semaine, n = 209), ou l'association IFN- α plus temsirolimus (n = 210).

Dans l'essai clinique CR 1, le temsirolimus 25 mg a été associé à un avantage statistiquement

significatif par rapport à l'IFN- α au niveau du critère de jugement principal, à savoir la Survie Globale (SG), lors de la seconde analyse intermédiaire pré-spécifiée (n = 446 événements, p = 0,0078). Le bras temsirolimus a montré un allongement de la SG médiane de 49 % comparativement au bras IFN- α . Quant aux critères secondaires SSP, TET et taux de bénéfice clinique, le temsirolimus a également été associé à des avantages statistiquement significatifs par rapport à l'IFN- α .

L'association de temsirolimus 15 mg plus IFN- α n'a pas entraîné un allongement significatif de la survie globale par rapport à l'IFN- α en monothérapie, ni lors de l'analyse intermédiaire (médiane 8,4 vs. 7,3 mois, risque relatif = 0,96, p = 0,6965), ni lors de l'analyse finale (médiane 8,4 vs. 7,3 mois, risque relatif = 0,93, p = 0,4902). Le traitement avec l'association temsirolimus plus IFN- α a entraîné une augmentation statistiquement significative de l'incidence de certains événements indésirables de grade 3-4 (perte de poids, anémie, neutropénie, thrombocytopénie, inflammation des muqueuses) comparé aux événements indésirables observés dans les bras IFN- α seul et temsirolimus seul.

Résumé des résultats d'efficacité dans l'essai clinique CR 1 temsirolimus

Paramètre	Temsirolimus n = 209	IFN- α n = 207	Valeur p ^a	Risque relatif (IC 95%) ^b
Analyse intermédiaire pré-spécifiée				
Survie globale médiane Mois (IC 95%)	10,9 (8,6 ; 12,7)	7,3 (6,1 ; 8,8)	0,0078	0,73 (0,58 ; 0,92)
Analyse finale				
Survie globale médiane Mois (IC 95 %)	10,9 (8,6 ; 12,7)	7,3 (6,1 ; 8,8)	0,0252	0,78 (0,63 ; 0,97)
Survie médiane sans progression par évaluation indépendante Mois (IC 95%)	5,6 (3,9 ; 7,2)	3,2 (2,2 ; 4,0)	0,0042	0,74 (0,60 ; 0,91)
Survie médiane sans progression par évaluation de l'investigateur Mois (IC 95%)	3,8 (3,6 ; 5,2)	1,9 (1,9 ; 2,2)	0,0028	0,74 (0,60 ; 0,90)
Réponse globale par évaluation indépendante % (IC 95%)	9,1 (5,2 ; 13,0)	5,3 (2,3 ; 8,4)	0,1361 ^c	NA

IC = intervalle de confiance. NA = sans objet.

^aCalculée sur la base du test du *log-rank* stratifiée en fonction du statut de néphrectomisé/non-néphrectomisé et de la région.

^bCalculé sur la base du modèle de risque proportionnel de Cox stratifié en fonction du statut de néphrectomisé / non-néphrectomisé et de la région.

^cCalculé à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié en fonction du statut de néphrectomisé/non-néphrectomisé et de la région.

Dans l'essai clinique CR 1, 31% des patients ayant reçu du temsirolimus avaient plus de 65 ans. Chez les patients âgés de moins de 65 ans, la médiane de survie globale était de 12 mois (IC 95% : 9,9 - 14,2) avec un risque relatif de 0,67 (IC 95% : 0,52 - 0,87) par rapport à ceux traités par l'IFN- α . Chez les patients âgés de 65 ans et plus, la médiane de survie globale était de 8,6 mois (IC 95% : 6,4 - 11,5) avec un risque relatif de 1,15 (IC 95% : 0,78 - 1,68) par rapport à ceux traités par l'IFN- α .

Essai clinique CR 2

L'essai clinique CR 2 a consisté en un essai multicentrique en ambulatoire, randomisé et en double aveugle, ayant pour objectifs d'évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de trois paliers de dose de temsirolimus administrés à des patients porteurs d'un CR avancé déjà traités. Le principal critère de jugement de l'efficacité était le taux de réponse objective (RO), et la SG était aussi évaluée. Cent onze (111) patients ont été randomisés, dans la proportion de 1/1/1, pour recevoir 25 mg, 75 mg

ou 250 mg de temsirolimus en intraveineux une fois par semaine. Dans le bras 25 mg (n = 36), tous les patients étaient porteurs d'une forme métastatique ; 4 (11 %) d'entre eux n'avaient jamais reçu de chimio ou d'immunothérapie, 17 (47 %) avaient déjà reçu un traitement et 15 (42 %) au moins 2 traitements pour le CR avancé. Vingt-sept (27,75 %) des patients avaient subi une néphrectomie. Vingt-quatre (24,67 %) présentaient un indice de performance ECOG (pour *Eastern Cooperative Oncology Group* - Groupe coopératif d'experts en oncologie de la Côte Est [des États Unis]) = 1 et 12 autres (33%) un indice ECOG = 0.

Pour les patients traités une fois par semaine avec 25 mg de temsirolimus, la médiane de survie globale (SG) a été de 13,8 mois (IC 95% : 9,0-18,7 mois), et la réponse objective (RO) de 5,6 % (IC 95% : 0,7-18,7 %).

Lymphome des cellules du manteau

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'administration intraveineuse de temsirolimus pour le traitement du LCM en rechute et/ou réfractaire ont été étudiées dans l'étude clinique de phase 3 suivante.

Essai clinique LCM

L'essai clinique LCM consiste en un essai multicentrique en ambulatoire, en ouvert, randomisé et contrôlé, comparant deux schémas posologiques différents de temsirolimus avec une thérapie au choix de l'investigateur, chez des patients atteints de LCM en rechute et/ou réfractaire. Étaient éligibles pour cette étude les sujets atteints de LCM (confirmé par histologie, immunophénotype, et analyse de la cycline D1) ayant reçu 2 à 7 traitements antérieurs, dont des anthracyclines et des agents alkylants, et le rituximab (et pouvant inclure la greffe de cellules souches hématopoïétiques), et dont la maladie était en rechute et/ou réfractaire. Les sujets ont été randomisés dans la proportion 1:1:1 pour recevoir 175 mg de temsirolimus en intraveineux (3 doses hebdomadaires successives) suivi par 75 mg une fois par semaine (n = 54), 175 mg de temsirolimus en intraveineux (3 doses hebdomadaires successives) suivi par 25 mg une fois par semaine (n = 54), ou la monothérapie au choix de l'investigateur (telle que spécifiée dans le protocole ; n = 54). Les thérapies au choix de l'investigateur étaient les suivantes : gemcitabine (intraveineux: 22 [41,5 %]), fludarabine (intraveineux: 12 [22,6 %] ou oral : 2 [3,8 %]), chlorambucil (oral : 3 [5,7 %]), cladribine (intraveineux: 3 [5,7 %]), étoposide (intraveineux : 3 [5,7 %]), cyclophosphamide (oral : 2 [3,8 %]), thalidomide (oral : 2 [3,8 %]), vinblastine (intraveineux: 2 [3,8 %]), alemtuzumab (intraveineux: 1 [1,9 %]), et lénalidomide (oral : 1 [1,9 %]). Le critère primaire de jugement de l'étude était la SSP, évaluée par un radiologue indépendant et un examen oncologique. Les critères secondaires d'efficacité étaient la SG et le RO.

Les résultats de l'essai clinique LCM sont résumés dans le tableau suivant. Le temsirolimus 175/75 (175 mg de temsirolimus une fois par semaine pendant 3 semaines, suivi par 75 mg une fois par semaine) a entraîné une amélioration statistiquement significative de la SSP par rapport au choix de l'investigateur chez les patients atteints de LCM en rechute et/ou réfractaire (risque relatif = 0,44 ; valeur p = 0,0009). La médiane de la SSP dans le groupe temsirolimus 175/75 mg (4,8 mois) a été prolongée de 2,9 mois par rapport au groupe choix de l'investigateur (1,9 mois). La SG a été similaire.

Sur le critère secondaire du RO, le temsirolimus a également été associé à des avantages statistiquement significatifs par rapport au choix de l'investigateur. Les évaluations de la SSP et du taux de RO étaient basées sur une évaluation radiologique indépendante de la réponse tumorale effectuée en aveugle, en utilisant les critères définis par l'International Workshop Criteria.

Résumé des résultats d'efficacité dans l'essai clinique LCM temsirolimus

Paramètre	Temsirolimus 175/75 mg n = 54	Choix de l'investigateur (choix inv.) n = 54	Valeur p	Risque relatif (IC 97,5%) ^a
Survie médiane sans progression ^b Mois (IC 97,5%)	4,8 (3,1 ; 8,1)	1,9 (1,6 ; 2,5)	0,0009 ^c	0,44 (0,25 ; 0,78)
Taux de réponse objective ^b % (IC 95%)	22,2 (11,1 ; 33,3)	1,9 (0,0 ; 5,4)	0,0019 ^d	NA
Survie globale Mois (IC 95%)	12,8 (8,6 ; 22,3)	10,3 (5,8 ; 15,8)	0,2970 ^c	0,78 (0,49 ; 1,24)
Taux de survie à un an % (IC 97,5%)	0,47 (0,31 ; 0,61)	0,46 (0,30 ; 0,60)		

^aComparé au choix de l'investigateur sur la base du modèle de risque proportionnel de Cox.

^bL'évaluation de la maladie est basée sur une évaluation radiographique par des radiologistes indépendants et sur une évaluation des données cliniques par des oncologistes indépendants.

^cComparé au choix de l'investigateur sur la base du test du *log-rank*.

^dComparé au choix de l'investigateur seul sur la base du test exact de Fisher.

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; NA = sans objet.

Le bras de traitement temsirolimus 175 mg (3 doses hebdomadaires successives) puis 25 mg par semaine n'a pas entraîné une augmentation significative de la SSP par rapport au choix de l'investigateur (médiane : 3,4 versus 1,9 mois ; risque relatif = 0,65 ; IC = 0,39 à 1,10 ; p = 0,0618).

Dans l'essai clinique LCM, il n'y a pas eu de différence en termes d'efficacité concernant l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la région géographique ou les caractéristiques de la maladie à l'inclusion des patients.

Population pédiatrique

Au cours d'un essai de phase 1/2 de sécurité et d'évaluation exploratoire de l'efficacité, 71 patients (59 patients âgés de 1 à 17 ans et 12 patients âgés de 18 à 21 ans) ont reçu du temsirolimus en perfusion intraveineuse de 60 minutes une fois par semaine sur des cycles de 3 semaines. Au cours de la phase 1, 14 patients âgés de 1 à 17 ans atteints de tumeurs solides avancées récidivantes/réfractaires ont reçu du temsirolimus à des doses allant de 10 mg/m² à 150 mg/m². Au cours de la phase 2, 45 patients âgés de 1 à 17 ans présentant un rhabdomyosarcome récidivant/en rechute, un neuroblastome, ou un gliome de haut grade ont reçu du temsirolimus à la dose de 75 mg/m² une fois par semaine. Les effets indésirables ont été généralement similaires à ceux observés chez les adultes (voir rubrique 4.8).

Le temsirolimus a été jugé inefficace chez les patients pédiatriques présentant un neuroblastome, un rhabdomyosarcome et un gliome de haut grade (n=52). Chez les sujets présentant un neuroblastome, le taux de réponse objective a été de 5,3% (IC à 95% : 0,1% ; 26,0%). 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 rempli les critères permettant de passer à la seconde étape de l'étude selon la méthode de Simon.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Torisel dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le LCM (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration d'une dose intraveineuse unique de 25 mg de temsirolimus chez des patients cancéreux, la C_{max} moyenne dans le sang total a été de 585 ng/ml (coefficient de variation [CV] = 14 %) et l'ASC moyenne de 1 627 ng·h/ml (CV = 26 %). Pour les patients traités par 175 mg une fois par semaine pendant 3 semaines suivi par 75 mg une fois par semaine, la C_{max} estimée dans le sang total à la fin de la perfusion a été de 2457 ng/ml pendant la semaine 1, et de 2574 ng/ml pendant la semaine 3.

Distribution

Une décroissance polyexponentielle des concentrations de temsirolimus est observée dans le sang total et sa distribution est la résultante de sa liaison préférentielle à la protéine FKBP-12 dans les cellules sanguines. La constante de dissociation (K_d) moyenne \pm écart type (ET) de la liaison est de $5,1 \pm 3,0$ ng/ml, soit la concentration à laquelle 50 % des sites de liaison sont occupés. La distribution du temsirolimus est dose-dépendante avec une liaison spécifique maximale moyenne (10^e, 90^e percentiles) dans les cellules sanguines de 1,4 mg (0,47 à 2,5 mg). Après une dose intraveineuse unique de 25 mg de temsirolimus, le volume de distribution à l'équilibre moyen dans le sang total de patients cancéreux est de 172 litres.

Biotransformation

Le sirolimus, métabolite équipotent du temsirolimus, s'est avéré être le principal métabolite chez l'homme après injection intraveineuse. Les études *in vitro* du métabolisme du temsirolimus ont révélé la présence de sirolimus, séco-temsirolimus et séco-sirolimus, avec hydroxylation, réduction et déméthylation comme voies métaboliques supplémentaires. Après administration intraveineuse d'une dose unique de 25 mg chez des patients cancéreux, l'ASC du sirolimus s'est avérée 2,7 fois supérieure à celle du temsirolimus, la cause principale en étant la demi-vie plus longue du sirolimus.

Élimination

Après administration intraveineuse unique d'une dose de 25 mg de temsirolimus, la clairance systémique moyenne (CV) du temsirolimus dans le sang total était de $11,4 \pm 2,4$ l/h. Les demi-vies moyennes du temsirolimus et du sirolimus étaient respectivement de 17,7 heures et 73,3 heures. Après administration de temsirolimus marqué au ¹⁴C, l'excrétion était principalement dans les fèces (78 %), l'élimination rénale de la substance active et de ses métabolites représentant 4,6 % de la dose administrée. Les conjugués sulfate ou glucuronide n'étaient pas détectés dans les échantillons de fèces humaines, suggérant que la sulfatation et la glucuronidation ne semblent pas être les voies majeures impliquées dans l'excrétion du temsirolimus. Par conséquent, les inhibiteurs de ces voies métaboliques ne devraient pas affecter l'élimination du temsirolimus.

Les valeurs de la clairance plasmatique prédites par le modèle indiquent que les concentrations minimales du temsirolimus et de son métabolite, le sirolimus, étaient respectivement égales à environ 1,2 ng/ml et 10,7 ng/ml, après l'administration d'une dose de 175 mg pendant 3 semaines, puis de 75 mg pendant 3 semaines.

Il a été montré que le temsirolimus et le sirolimus sont des substrats pour la glycoprotéine-P *in vitro*.

Relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques

Inhibition des isoformes des CYP

Dans des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains, le temsirolimus inhibait l'activité catalytique des CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C9 et CYP2C8 avec des valeurs de K_i de respectivement 3,1, 1,5, 14 et 27 μ M.

Les valeurs d'IC₅₀ sur l'inhibition des CYP2B6 et CYP2E1 par le temsirolimus étaient respectivement de 48 et 100 µM. En se basant sur une concentration C_{max} moyenne de temsirolimus dans le sang total de 2,6 µM chez les patients LCM ayant reçu la dose de 175 mg, des interactions pourraient potentiellement survenir avec des médicaments substrats du CYP3A4/5 administrés de façon concomitante chez les patients traités par la dose de 175 mg de temsirolimus (voir rubrique 4.5). Les modèles pharmacocinétiques physiologiques ont montré qu'après quatre semaines de traitement par temsirolimus, l'ASC de midazolam administré quelques heures après le début de la perfusion de temsirolimus, peut augmenter de 3 à 4 fois et la C_{max} d'environ 1,5 fois. Cependant, il est peu probable que les concentrations de temsirolimus dans le sang total après une administration intraveineuse de temsirolimus puissent inhiber la clairance métabolique de médicaments substrats des CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 ou CYP2E1 administrés de façon concomitante.

Populations spéciales

Insuffisance hépatique

Le temsirolimus doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Le temsirolimus est éliminé principalement par le foie.

Les propriétés pharmacocinétiques du temsirolimus et du sirolimus ont été étudiées dans une étude d'escalade de doses en ouvert sur 110 sujets présentant des maladies malignes à un stade avancé et une fonction hépatique soit normale soit altérée. Pour 7 patients ayant une insuffisance hépatique sévère (classification ODWG, groupe D) et ayant reçu la dose de 10 mg de temsirolimus, l'ASC moyenne du temsirolimus était environ 1,7 fois supérieure à celle de 7 patients ayant une insuffisance hépatique légère (classification ODWG, groupe B). Pour les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, une réduction de la dose de temsirolimus à 10 mg est recommandée afin d'obtenir des concentrations plasmatiques de temsirolimus et sirolimus (ASC_{som} moyenne d'environ 6510 ng·h/ml ; n=7) se rapprochant de celles obtenues après une dose de 25 mg (ASC_{som} moyenne d'environ 6580 ng·h/ml ; n=6) chez les patients ayant une fonction hépatique normale (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Les ASC_{som} de temsirolimus et sirolimus observées au Jour 8 chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée et ayant reçu 25 mg de temsirolimus étaient similaires à celles observées chez les patients sans insuffisance hépatique et ayant reçu 75 mg (ASC_{som} moyenne : insuffisance hépatique légère : environ 9770 ng·h/ml, n=13 ; insuffisance hépatique modérée : environ 12380 ng·h/ml, n=6 ; normale: environ 10580 ng·h/ml, n=4).

Sexe, poids, origine ethnique, âge

Les propriétés pharmacocinétiques du temsirolimus et du sirolimus ne sont pas affectées significativement par le sexe des patients. Aucune différence significative n'a été constatée en comparant les données obtenues sur la population Caucasienne avec celles obtenues sur les populations Japonaise et Noire.

Dans une analyse de données basées sur la pharmacocinétique de population, une augmentation du poids corporel (entre 38,6 et 158,9 kg) a été associée à une variation d'un facteur 2 des concentrations minimales de sirolimus dans le sang total.

Des données pharmacocinétiques du temsirolimus et du sirolimus sont disponibles pour des patients âgés jusqu'à 79 ans. L'âge ne semble pas modifier significativement les propriétés pharmacocinétiques du temsirolimus et du sirolimus.

Population pédiatrique

La clairance du temsirolimus a été plus faible et l'exposition (ASC) plus importante dans la population pédiatrique que chez l'adulte. A l'opposé, l'exposition au sirolimus a été proportionnellement diminuée chez les patients pédiatriques, si bien que l'exposition nette, telle que mesurée par la somme des ASC de temsirolimus et sirolimus (ASC_{total}), était comparable à celle observée chez l'adulte.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les effets indésirables non observés au cours des études cliniques mais constatés chez l'animal à des niveaux d'expositions comparables à l'exposition clinique voire plus faibles, et susceptibles d'être cliniquement pertinents, ont été les suivants : vacuolisation des cellules des îlots pancréatiques (rat), dégénérescence tubulaire testiculaire (souris, rat et singe), atrophie lymphoïde (souris, rat et singe), inflammation des cellules mixtes du caecum / colon (singe), phospholipidose pulmonaire (rat).

Des singes ont présenté une diarrhée avec inflammation de cellules mixtes du caecum ou du côlon qui a été associée à une réponse inflammatoire et peut avoir pour origine une rupture de la flore intestinale normale.

Des réponses inflammatoires généralisées, révélées par l'augmentation des taux de fibrinogène et de neutrophiles et/ou des variations de la protidémie, ont été observées chez la souris, le rat et le singe, bien que dans certains cas, ces modifications pathologiques cliniques aient été imputées à une inflammation cutanée ou intestinale telle que décrite ci-dessus. Chez certains animaux, aucune observation clinique ni aucun remaniement histologique spécifiques n'évoquaient une inflammation.

Une batterie de tests tant *in vitro* (mutation bactérienne inverse sur *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*, mutation directe sur cellules lymphomateuses de souris et aberrations chromosomiques sur cellules ovariennes de hamster chinois) qu'*in vivo* (micronucleus chez la souris) a démontré l'absence de génotoxicité du temsirolimus.

Le temsirolimus n'a fait l'objet d'aucune étude de carcinogénèse. Cependant le sirolimus, principal métabolite du temsirolimus chez l'être humain, a été carcinogène chez la souris et le rat. Les effets suivants ont été rapportés chez la souris et/ou le rat dans les études de carcinogénèse conduites : leucémie granulocytaire, lymphome, adénome et carcinome hépatocellulaires, et adénome testiculaire.

Des réductions du poids des testicules et/ou des lésions histologiques (par exemple atrophies tubulaires et cellules tubulaires géantes) ont été observées chez la souris, le rat et le singe. Chez le rat, ces changements étaient accompagnés d'une réduction du poids des organes sexuels accessoires (épididymes, prostate, vésicules séminales). Les études de toxicité de la reproduction chez l'animal ont montré une fertilité diminuée et une réduction partiellement réversible de la quantité de spermatozoïdes chez le rat mâle. Les expositions chez l'animal étaient plus faibles que celles observées chez l'homme recevant des doses cliniquement pertinentes de temsirolimus.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Solution à diluer

Éthanol anhydre
Tous-rac- α -tocophérol (E 307)
Propylèneglycol
Acide citrique (E 330)

Solvant

Polysorbate 80 (E 433)
Macrogol 400
Éthanol anhydre

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

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 solvant fourni avant toute adjonction à la solution pour perfusion. Le mélange solution à diluer-solvant 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 figurant aux rubriques 4.2 et 6.6 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.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture du flacon

3 ans.

Après la première dilution de Torisel 30 mg solution à diluer avec 1,8 ml du solvant fourni
24h si conservé à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de la lumière.

Après dilution supplémentaire du mélange solution à diluer-solvant dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%)
6h si conservé à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver les flacons à l'abri de la lumière, dans l'emballage extérieur.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution à diluer

Flacon de verre transparent (de type I), avec bouchon en caoutchouc butyl et capsule arrachable en plastique cerclée d'aluminium contenant 1,2 ml de solution à diluer.

Solvant

Flacon de verre transparent (de type I), avec bouchon en caoutchouc butyl et capsule arrachable en plastique cerclée d'aluminium contenant 2,2 ml de solvant.

Présentation : 1 flacon de solution à diluer et 1 flacon de solvant.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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 et, par conséquent, du matériel approprié pour l'administration doit être utilisé (voir rubriques 6.1 et 6.2).

Les poches et conditionnements venant au contact de Torisel doivent être fabriqués en verre, en polyoléfine ou en polyéthylène.

La solution à diluer et le solvant de Torisel doivent être inspectés visuellement avant administration afin de déceler la présence de particules et/ou une coloration anormale.

Ne pas utiliser en présence de particules et/ou de coloration anormale. Utiliser un nouveau flacon.

Dilution

La solution à diluer pour solution pour perfusion doit être diluée avec le solvant fourni, puis injectée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%), avant administration.

Note : Pour le LCM, 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-solvant 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%] (voir rubrique 4.2).

Le mélange solution à diluer-solvant doit être inspecté visuellement afin de déceler la présence de particules et/ou une coloration anormale.

Ne pas utiliser en présence de particules et/ou de coloration anormale.

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 LA SOLUTION À DILUER POUR SOLUTION POUR PERFUSION AVEC LE SOLVANT FOURNI

- Prélever 1,8 ml du solvant fourni.
- Injecter les 1,8 ml de solvant dans le flacon de Torisel 30 mg solution à diluer.
- Mélanger soigneusement la solution à diluer et le solvant 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 solvant fourni, on obtient un volume total de 3,0 ml, et une concentration de temsirolimus de 10 mg/ml. Le mélange solution à diluer-solvant est stable à une température ne dépassant pas 25°C pendant un maximum de 24 heures.

ETAPE 2 : INJECTION DU MELANGE SOLUTION À DILUER POUR SOLUTION POUR PERFUSION-SOLVANT DANS UNE SOLUTION INJECTABLE DE CHLORURE DE SODIUM À 9 MG/ML (0,9 %)

- Prélever dans le flacon la quantité nécessaire de mélange solution à diluer-solvant (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 diluée finale dans la poche ou le flacon doit être inspectée visuellement avant administration afin de détecter la présence de particules ou une coloration anormale. 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.

Pour le LCM, plusieurs flacons sont nécessaires pour chaque dose supérieure à 25 mg.

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 utilisé 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 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 » (voir rubriques 6.1 et 6.2).
- Après dilution, Torisel, contient du polysorbate 80 et, par conséquent, le matériel recommandé pour l'administration doit être utilisé (voir rubriques 6.1 et 6.2). Le respect des recommandations figurant à la rubrique 4.2 est impératif.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/424/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 novembre 2007

Date de dernier renouvellement : 13 juillet 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Wyeth Lederle S.r.l.
Via Franco Gorgone
Zona Industriale
95100 Catania
Italie

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Torisel 30 mg solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion
temsirolimus

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de 1,2 ml de solution à diluer pour solution pour perfusion contient 30 mg de temsirolimus.

Après la première dilution de la solution à diluer avec 1,8 ml du solvant fourni, la concentration de temsirolimus est de 10 mg/ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

La solution à diluer contient aussi : éthanol anhydre, tous-*rac*- α -tocophérol (E 307), propylèneglycol et acide citrique (E 330).

Le solvant contient : polysorbate 80 (E 433), macrogol 400 et éthanol anhydre.

Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion.

Un flacon de 1,2 ml de solution à diluer.

Un flacon de 2,2 ml de solvant.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

À diluer avant utilisation.
Administration en perfusion.

Lire la notice avant utilisation et pour les instructions de dilution.
Voie intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique : à manipuler avec précaution.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Lire la notice pour la durée de conservation après dilution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver les flacons à l'abri de la lumière, dans l'emballage extérieur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/424/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIREs**

FLACON DE SOLUTION A DILUER

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Torisel 30 mg solution à diluer stérile
temsirolimus
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Diluer avant utilisation

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1,2 ml

6. AUTRES

Cytotoxique

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON DE SOLVANT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour Torisel
Voie IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voir notice.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2,2 ml

6. AUTRES

Contient : polysorbate 80 (E 433), macrogol 400, éthanol anhydre.

B. NOTICE

Notice : information du patient

Torisel 30 mg solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion temsirolimus

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Torisel et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Torisel
3. Comment utiliser Torisel
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Torisel
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Torisel et dans quels cas est-il utilisé

Torisel contient la substance active temsirolimus.

Torisel est un inhibiteur sélectif de l'enzyme mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères), qui bloque la croissance et la division des cellules tumorales.

Torisel est utilisé dans le traitement des types de cancer suivants chez l'adulte :

- Cancer du rein avancé (cancer rénal).
- Lymphome des cellules du manteau (un type de cancer touchant les ganglions lymphatiques) pour lequel vous avez été traité antérieurement.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Torisel

N'utilisez jamais Torisel :

- si vous êtes allergique au temsirolimus, au polysorbate 80 ou à l'un des autres composants mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous êtes allergique au sirolimus (utilisé pour prévenir le rejet d'une greffe rénale par l'organisme), du sirolimus étant libéré dans le corps à partir du temsirolimus.
- si vous avez un lymphome des cellules du manteau et des problèmes de foie.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Torisel :

- **si vous êtes allergique aux antihistaminiques ou si vous ne pouvez pas utiliser d'antihistaminiques** pour d'autres raisons médicales. Les antihistaminiques sont donnés pour essayer d'éviter une réaction allergique au Torisel, notamment certaines réactions allergiques

pouvant menacer le pronostic vital ou être rarement fatales. Discutez des alternatives avec votre médecin.

- **si vous avez ou avez eu une tumeur dans le cerveau ou dans la moelle épinière, des problèmes de saignements ou de bleus, ou si vous prenez des médicaments pour empêcher votre sang de coaguler (comme la warfarine et l'acénocoumarole).** Torisel peut conduire à un risque plus élevé de saignement dans votre cerveau. Informez votre médecin si vous prenez des médicaments anticoagulants ou si vous avez un quelconque saignement ou des bleus pendant votre traitement par Torisel.
- **si vous avez un essoufflement, de la toux et/ou de la fièvre.** Torisel peut affaiblir votre système immunitaire. Vous pouvez être à risque de contracter une infection du sang, de la peau, des voies respiratoires supérieures (notamment pneumonie), et/ou des voies urinaires pendant votre traitement par Torisel. Informez votre médecin si vous ressentez de nouveaux symptômes ou une aggravation des symptômes, ou si vous prenez ou avez pris récemment des médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire.
- **si vous avez ou avez eu une inflammation des poumons.** Torisel peut causer une pneumopathie interstitielle non spécifique. Certains patients n'avaient pas ou que peu de symptômes. C'est pourquoi votre médecin peut vous recommander un examen des poumons par scanner ou radiographie thoracique avant et pendant votre traitement par Torisel. Veuillez informer rapidement votre médecin de tout nouveau symptôme ou aggravation de symptôme respiratoire comme un essoufflement ou une difficulté à respirer.
- **si vous buvez de l'alcool ou êtes alcoolique.** Torisel contient de l'alcool et peut nuire à ceux qui boivent de l'alcool ou souffrent d'alcoolisme. Si vous avez un problème d'alcool ou consommez de l'alcool (voir rubrique « Torisel contient de l'éthanol [alcool] »), veuillez en informer votre médecin.
- **si vous avez ou avez eu des problèmes de reins.** Votre médecin contrôlera votre fonction rénale.
- **si vous avez ou avez eu des problèmes de foie.** Informez votre médecin si l'un des signes et symptômes de problème au foie suivants apparaît pendant votre traitement par Torisel : démangeaisons, yeux ou peau jaune, urines foncées, douleur ou inconfort au niveau de la zone supérieure droite de votre estomac. Votre médecin devra faire des tests sanguins pour vérifier votre fonction hépatique et pourra alors décider de diminuer la dose de Torisel.
- **si vous avez ou avez eu un taux de cholestérol élevé.** Torisel peut augmenter votre taux de triglycérides et/ou de cholestérol, et il peut être alors nécessaire de vous prescrire un traitement avec des agents hypolipémiants (médicaments utilisés pour réduire le taux de cholestérol dans le sang).
- **si vous devez subir une intervention chirurgicale ou si vous avez été opéré récemment.** Torisel peut accroître le risque de problèmes de cicatrisation. En général, vous arrêterez Torisel si vous devez subir une opération. Votre médecin décidera quand reprendre Torisel.
- **si vous prévoyez de vous faire vacciner pendant la durée de votre traitement avec Torisel.** Il se peut que la vaccination soit moins efficace ou l'utilisation de certains vaccins doit être évitée pendant un traitement avec Torisel.
- **si vous êtes âgé de plus de 65 ans.** Vous pouvez être plus susceptible de développer certains effets secondaires, notamment : gonflement du visage, diarrhées, pneumonie, anxiété, dépression, essoufflement, diminution du nombre de globules blancs dans le sang, douleur musculaire, modification de la perception du goût, infection des voies respiratoires supérieures, présence anormale de liquide entre le poumon et la membrane entourant le poumon, douleurs et inflammations buccales et/ou du tube digestif, rhinite, sensations vertigineuses et infections.
- **Torisel peut entraîner une augmentation du taux de glucose sanguin et aggraver le diabète sucré.** Cet effet peut nécessiter un traitement par insuline et/ou un antidiabétique oral. Si vous constatez que vous avez une soif excessive ou que vous urinez de façon plus fréquente et abondante qu'à l'habitude, veuillez en informer votre médecin.
- **Torisel peut entraîner une diminution du nombre de cellules sanguines qui aident à la coagulation et à la résistance aux infections.** Ceci peut accroître le risque de saignements/bleus et d'infections (voir rubrique « Effets indésirables éventuels »).
- **si vous avez ou avez eu des problèmes aux yeux comme la cataracte.** Votre médecin pourra vous prescrire un examen ophtalmologique avant et pendant votre traitement par Torisel.

- **si vous recevez Torisel**, vous pouvez présenter un risque accru de cancers tels que des cancers de la peau et des cancers des ganglions lymphatiques (lymphomes).
- **si vous recevez Torisel**, vous pouvez présenter un risque accru de crise cardiaque. Informez votre médecin si vous ressentez des symptômes tels que douleurs ou sensations de pression dans la poitrine, le bras, les épaules ou la mâchoire, essoufflement, nausées, anxiété, sueurs ou sensations vertigineuses.

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

Enfants et adolescents

Ce médicament n'est pas destiné à être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans car le cancer du rein avancé et le lymphome des cellules du manteau ne concernent pas ces patients et il n'a pas marché dans d'autres cancers.

Autres médicaments et Torisel

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament.

Certains médicaments peuvent interférer avec la dégradation, ou le métabolisme de Torisel et par conséquent un ajustement de la dose de Torisel peut être nécessaire. Vous devez en particulier indiquer à votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- antiprotéases utilisées dans le traitement de l'infection due au Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)
- antibiotiques (notamment la rifampicine) ou antifongiques (notamment l'itraconazole, le kétoconazole et le voriconazole) utilisés dans le traitement des infections
- néfazodone ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) utilisés pour traiter la dépression
- médicaments anti-épileptiques, notamment carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital
- rifabutine, utilisée pour traiter une infection chez les personnes contaminées par le VIH et d'autres maladies
- plantes médicinales ou remèdes naturels contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) utilisé pour traiter la dépression légère
- inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'angiotensine (IEC) (notamment énalapril, ramipril, lisinopril) ou inhibiteurs calciques (notamment amlodipine) utilisés pour traiter l'hypertension et d'autres problèmes cardio-vasculaires
- médicaments amphiphiles (notamment l'amiodarone) utilisés pour traiter les arythmies cardiaques ou les statines pour traiter les hypercholestérolémies
- sunitinib, utilisé pour traiter le cancer du rein
- médicaments substrats de la P-gp (notamment la digoxine, la vincristine, la colchicine, le dabigatran, le lénalidomide, le paclitaxel)

Torisel avec des aliments et boissons

Le pamplemousse et le jus de pamplemousse peuvent augmenter les concentrations sanguines de Torisel et doivent être évités.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.

Torisel n'a pas été étudié chez la femme enceinte et ne doit pas être utilisé pendant une grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

Les femmes en âge de procréer doivent éviter toute grossesse en utilisant une méthode contraceptive

fiable et efficace pendant la durée du 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.

Les femmes ne doivent pas allaiter durant le traitement par Torisel, car ce médicament peut interférer sur la croissance et le développement du bébé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Torisel ait une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les nausées et les vomissements, et des difficultés à s'endormir ou à rester endormi sont des effets indésirables très fréquents. Si vous vous sentez malade (nausées et vomissements) ou si vous avez des difficultés à vous endormir ou à rester endormi, prenez des précautions particulières en conduisant des véhicules ou en utilisant des machines.

Pour les patients recevant la dose plus élevée de Torisel pour le traitement du lymphome des cellules du manteau, la quantité d'alcool dans ce médicament peut altérer votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines (voir rubrique ci-dessous « Torisel contient de l'éthanol [alcool] »).

Torisel contient de l'éthanol (alcool)

Ce médicament contient de l'éthanol (alcool), l'équivalent de 17,6 ml de bière ou de 7,3 ml de vin par dose de 25 mg. Les patients recevant la dose plus élevée de 175 mg de Torisel pour le traitement du lymphome des cellules du manteau reçoivent une dose d'éthanol qui peut aller jusqu'à 123 ml de bière ou 51 ml de vin par dose. Cela est dangereux si vous souffrez d'alcoolisme et c'est à 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 diminuer votre aptitude à conduire des véhicules ou altérer les effets d'autres médicaments (voir rubriques « Avertissements et précautions » et « Conduite de véhicules et utilisation de machines »).

3. Comment utiliser Torisel

Torisel sera toujours préparé et administré par un médecin ou un autre professionnel de santé par perfusion intraveineuse (dans une de vos veines).

Un antihistaminique devra vous être administré (pour essayer d'éviter une réaction allergique à Torisel), par voie intraveineuse, environ 30 minutes avant l'administration de la dose de Torisel.

La solution à diluer de Torisel doit tout d'abord être diluée avec 1,8 ml du solvant fourni pour atteindre une concentration de 10 mg/ml, puis injecté dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), avant administration (voir les instructions de dilution à la fin de la notice).

Pour le cancer rénal, la dose recommandée est de 25 mg en perfusion d'une durée de 30 à 60 minutes, une fois par semaine.

Pour le lymphome des cellules du manteau, la dose recommandée est de 175 mg en perfusion d'une durée de 30 à 60 minutes une fois par semaine pendant 3 semaines, suivi de doses uniques de 75 mg une fois par semaine en perfusion d'une durée de 30 à 60 minutes.

Le traitement par Torisel doit continuer jusqu'à ce que la thérapie ne vous apporte plus de bénéfices ou que des effets indésirables intolérables se produisent.

Ce médicament étant préparé et administré par un professionnel de santé, il est peu probable que vous receviez une dose trop importante ou que vous oubliiez une dose.

Si vous avez un doute à ce propos, veuillez en informer immédiatement votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables peuvent être plus prononcés avec la dose plus élevée de 175 mg par semaine, administrée lors de la phase de traitement initiale du lymphome des cellules du manteau.

Les effets indésirables les plus importants que vous pouvez ressentir pendant votre traitement par Torisel sont listés ci-dessous. Si vous ressentez l'un de ces effets, veuillez en informer immédiatement votre médecin.

Réactions allergiques

Vous devez **informer immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère** si vous présentez des symptômes d'angioedème tels que gonflement du visage, de la langue ou du pharynx, et des difficultés à respirer.

Si vous présentez l'un de ces effets pendant l'administration de Torisel, le médecin ou l'infirmier/ère arrêtera la perfusion.

Saignements dans le cerveau

Vous devez **immédiatement demander un avis médical** si vous vous sentez désorienté, inhabituellement fatigué, si vous avez des difficultés à parler ou avaler, et si vos pupilles sont de tailles différentes. Ces symptômes peuvent être dus à des saignements dans le cerveau.

Perforation, déchirure, trous au niveau intestinal

Vous devez **immédiatement demander un avis médical** si vous présentez une douleur aiguë au niveau abdominal, de la fièvre élevée, des nausées et des vomissements, ou du sang dans les selles. Ces symptômes peuvent être dus à une perforation de votre intestin.

Insuffisance rénale

Vous devez **immédiatement demander un avis médical** si vous présentez un gonflement généralisé, un essoufflement ou de la fatigue. Ces symptômes peuvent être dus à une diminution soudaine de votre fonction rénale.

Embolie pulmonaire

Vous devez **immédiatement demander un avis médical** si vous présentez un essoufflement, une douleur à la poitrine, une toux sanglante, des battements du cœur rapides, des nausées, un évanouissement, des sueurs, un râle, et la peau moite ou bleuâtre. Ces symptômes peuvent être dus à un caillot sanguin dans vos poumons.

Vous devez aussi avertir votre médecin immédiatement

- si vous avez de la toux, une douleur à la poitrine, des difficultés à respirer. Votre médecin pourrait vous prescrire une radiographie thoracique.
- si le nombre de globules blancs dans votre sang a diminué. Cela peut augmenter le risque d'avoir de la fièvre et de contracter des infections.
- si le nombre de plaquettes (cellule sanguine qui aide votre sang à coaguler) a diminué. Cela peut augmenter le risque de saignement dans votre corps.

- si vos taux sanguins de cholestérol et de triglycérides ont augmenté.
- si vous ressentez une soif excessive ou si vous urinez de façon plus fréquente et abondante qu'à l'habitude. Votre médecin pourrait vous prescrire de l'insuline et/ou un médicament antidiabétique oral.
- si vous avez récemment eu une intervention chirurgicale. Votre médecin pourrait retarder l'administration de Torisel jusqu'à ce que la plaie soit totalement rétablie car ce médicament peut modifier la façon dont vos plaies cicatrisent.

Les autres effets indésirables avec Torisel peuvent inclure:

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10) :

Sensation générale de faiblesse, frissons, œdèmes dû à une rétention de liquides, douleur (notamment abdominale, lombaire, thoracique et articulaire), sensation d'être malade au niveau de l'estomac (nausées et vomissements), diarrhées, constipation, mal de tête, fièvre, douleurs et inflammations buccales et/ou du tube digestif, toux, pneumonie, saignement de nez, éruption, prurit, sécheresse cutanée, diminution de l'appétit, essoufflement, baisse du potassium dans le sang (peut être à l'origine d'une faiblesse musculaire), diminution du nombre de globules rouges, diminution du nombre d'un type de globules blancs associés à une augmentation du risque d'infections, taux de sucre sanguin élevé, cholestérol élevé, triglycérides élevés, abcès, infections (notamment infection de l'œil, grippe, infections virales, bronchites), fonction rénale anormale (notamment insuffisance rénale), anomalies des tests de la fonction rénale, modification de la perception du goût, difficultés à s'endormir, faible nombre de plaquettes qui peut entraîner des saignements et des bleus.

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

Rhinite, rougeurs et gonflements des gencives, douleurs buccales (notamment lésions buccales), gonflement de l'estomac, maux de gorge, hypertension artérielle, yeux rouges pouvant être accompagnés de larmoiement, perte du goût, rougeurs et gonflements des follicules cutanés, réactions allergiques, desquamation cutanée sévère, augmentation de la coagulation sanguine (notamment thrombose veineuse), baisse du taux de calcium dans le sang, baisse du taux de phosphate dans le sang, infection des voies respiratoires supérieures, inflammation des poumons, épanchement liquidien dans la cage thoracique, infection dans le sang, déshydratation, agitation, dépression, engourdissement et fourmillement de la peau, sensations vertigineuses, somnolence, saignements (des lèvres, de la bouche, de l'estomac ou des intestins), inflammation de la paroi de l'estomac, trouble de la déglutition, saignements de la peau (hématomes), petites taches rouges sous la peau, affections de l'ongle, acné, mycose, infection fongique, infection des voies urinaires, cystite, anomalies des tests de la fonction hépatique, lipides sanguins autres que les triglycérides élevés, diabète, douleur musculaire.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

Epanchement péricardique (liquide autour du cœur qui peut nécessiter un drainage et affecter la circulation du sang).

Saignements dans le cerveau chez les patients ayant des tumeurs du cerveau ou qui prennent des anticoagulants, saignements oculaires.

Embolie pulmonaire, perforation intestinale, problème de cicatrisation post-opératoire, inflammation et gonflement du larynx.

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

Infection pulmonaire due au micro-organisme *Pneumocystis jiroveci* (pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* ou pneumocystose).

Effets indésirables pour lesquels la fréquence n'est pas connue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

Gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge, pouvant entraîner des difficultés à respirer.

Réactions graves de la peau et/ou des muqueuses incluant des cloques douloureuses et de la fièvre (*syndrome de Stevens-Johnson*).

Douleur inexplicable, sensibilité ou faiblesse musculaires qui pourraient indiquer une atteinte musculaire (*rhabdomyolyse*).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Torisel

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C - 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver les flacons à l'abri de la lumière, dans l'emballage extérieur.

Après la première dilution de la solution à diluer avec 1,8 ml du solvant fourni, le mélange peut être conservé pendant un maximum de 24 heures à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de la lumière avant toute nouvelle dilution.

Après dilution supplémentaire du mélange solution à diluer-solvant dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%), la solution peut être conservée pendant un maximum de 6 heures à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Torisel

- La substance active est le temsirolimus.

Chaque flacon de solution à diluer contient 30 mg de temsirolimus.

Après la première dilution de la solution à diluer avec 1,8 ml du solvant fourni, la concentration de temsirolimus est de 10 mg/ml.

- Les autres composants de la solution à diluer sont : éthanol anhydre, tous-*rac*- α -tocophérol (E 307), propylèneglycol et acide citrique (E 330). Le solvant contient du polysorbate 80 (E 433), du macrogol 400 et de l'éthanol anhydre (voir rubrique « Torisel contient de l'éthanol [alcool] »).

Comment se présente Torisel et contenu de l'emballage extérieur

Torisel est une solution à diluer et un solvant pour solution pour perfusion.

La solution à diluer est une solution limpide, incolore ou jaune pâle. Le solvant est une solution limpide à légèrement trouble, jaune-pâle à jaune. Les solutions sont totalement exemptes de particules visibles.

Chaque boîte de Torisel contient un flacon en verre de 1,2 ml de solution à diluer et un flacon en verre de 2,2 ml de solvant.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

Fabricant

Wyeth Lederle S.r.l.
Via Franco Gorgone
Zona Industriale
95100 Catania
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Pfizer S.A./ N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A./ N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 3700

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel: +48 22 335 61 00

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal
Lda
Tel: +351 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za
svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti,
Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}>

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

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.

Les poches et conditionnements venant au contact de Torisel doivent être fabriqués en verre, en polyoléfine ou en polyéthylène.

Les poches et dispositifs médicaux en chlorure de polyvinyle (PVC) ne doivent pas être utilisés pour l'administration de préparations contenant du polysorbate 80, car le polysorbate 80 libère du di-2-éthylhexylphthalate (DEHP) à partir du PVC.

La solution à diluer et le solvant de Torisel doivent être inspectés visuellement avant administration afin de déceler la présence de particules et/ou une coloration anormale.

Ne pas utiliser en présence de particules et/ou de coloration anormale. Utiliser un nouveau flacon.

Dilution

La solution à diluer pour solution pour perfusion doit être diluée avec le solvant fourni, puis injectée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), avant administration.

Note : 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-solvant 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%] (voir rubrique 4.2).

Le mélange solution à diluer-solvant doit être inspecté visuellement afin de déceler la présence de particules et/ou une coloration anormale.

Ne pas utiliser en présence de particules et/ou de coloration anormale.

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 LA SOLUTION À DILUER POUR SOLUTION POUR PERFUSION AVEC LE SOLVANT FOURNI

- Prélever 1,8 ml du solvant fourni.
- Injecter les 1,8 ml de solvant dans le flacon de Torisel 30 mg solution à diluer.
- Mélanger soigneusement la solution à diluer et le solvant 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 solvant fourni, on obtient un volume total de 3,0 ml, et une concentration de temsirolimus de 10 mg/ml. Le mélange solution à diluer-solvant est stable à une température ne dépassant pas 25°C pendant un maximum de 24 heures.

ETAPE 2 : INJECTION DU MELANGE SOLUTION À DILUER POUR SOLUTION POUR PERFUSION-SOLVANT DANS UNE SOLUTION INJECTABLE DE CHLORURE DE SODIUM À 9 MG/ML (0,9 %)

- Prélever dans le flacon la quantité nécessaire de mélange solution à diluer-solvant (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 diluée finale dans la poche ou le flacon doit être inspectée visuellement avant administration afin de déceler la présence de particules et/ou une coloration anormale. 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.

Pour le lymphome des cellules du manteau, plusieurs flacons sont nécessaires pour chaque dose supérieure à 25 mg.

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.
- Du matériel d'administration approprié doit être utilisé 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 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, et, par conséquent, du matériel d'administration approprié doit être utilisé. Le respect des recommandations figurant aux rubriques 4.2 et 6.6 du RCP est impératif.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.