

MONOGRAPHIE

Pr **TORISEL**<sup>MC</sup>

Temsirolimus

Concentré pour injection

25 mg/ml

Inhibiteur de la kinase mTOR – antinéoplasique

© WYETH CANADA  
MONTRÉAL, CANADA

Date de révision :  
le 14 juillet 2008

CETTE MONOGRAPHIE EST LA PROPRIÉTÉ EXCLUSIVE DE WYETH CANADA ET NE PEUT ÊTRE FOURNIE EN RÉFÉRENCE, PUBLIÉE OU REPRODUITE SANS L'AUTORISATION ÉCRITE DE WYETH CANADA.

Numéro de contrôle : 122251

## TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	16
SURDOSAGE .....	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	19
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	22
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	24
ESSAIS CLINIQUES .....	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	29
TOXICOLOGIE .....	31
BIBLIOGRAPHIE .....	43
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....	44

## Pr **TORISEL**<sup>MC</sup>

(Concentré de temsirolimus pour injection)

### **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

#### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et teneur</b>	<b>Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants</b>
Perfusion intraveineuse	Concentré pour injection, 25 mg/ml	Alcool déshydraté
	Diluant	Alcool déshydraté  <i>Pour la liste complète, voir la section <a href="#">FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</a>.</i>

#### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

TORISEL (concentré de temsirolimus pour injection) est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique.

##### **Personnes âgées (65 ans ou plus)**

En matière d'innocuité, aucune différence globale particulière n'a été observée entre les patients âgés de moins et de plus de 65 ans.

La survie globale dans un sous-groupe de patients âgés de 65 ans ou plus (n = 64) traités par TORISEL a été plus courte que celle observée chez les patients de moins de 65 ans (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)). La pertinence clinique de cette analyse de sous-groupe n'est pas claire.

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

##### **Enfants**

L'innocuité et l'efficacité de TORISEL n'ont pas été établies chez l'enfant. On ne dispose pas de données sur l'utilisation de TORISEL chez l'enfant.

## CONTRE-INDICATIONS

TORISEL (concentré de temsirolimus pour injection) est contre-indiqué chez les patients qui ont présenté une anaphylaxie après l'exposition au temsirolimus, au sirolimus ou à tout autre composant de TORISEL (voir [FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

TORISEL doit être prescrit par un professionnel de la santé qualifié ayant de l'expérience dans la prise en charge de l'adénocarcinome rénal métastatique. TORISEL doit être administré dans un milieu approprié, sous la surveillance d'un professionnel de la santé qualifié. Une prise en charge appropriée du traitement et des complications n'est possible que si des installations diagnostiques et thérapeutiques adéquates sont facilement accessibles.

Les manifestations suivantes sont des effets indésirables cliniquement importants :

- Réactions d'hypersensibilité/Réactions associées à la perfusion (voir « [Sensibilité et résistance](#) » ci-dessous)
- Hyperglycémie et intolérance au glucose (voir « [Système endocrinien et métabolisme](#) » ci-dessous)
- Infections (voir « [Infections](#) » ci-dessous)
- Pneumopathie interstitielle (voir « [Appareil respiratoire](#) » ci-dessous)
- Insuffisance rénale (voir « [Dysfonctionnements rénaux et hépatiques](#) » ci-dessous)

### Hémorragie

Les patients ayant des tumeurs du système nerveux central (des tumeurs primitives du SNC ou des métastases) ou recevant un traitement anticoagulant risquent peut-être davantage de faire une hémorragie cérébrale (susceptible d'être mortelle) pendant le traitement par le temsirolimus.

Des hémorragies ont été constatées chez 103 (25 %) patients sous temsirolimus. L'épistaxis a été l'épisode hémorragique le plus fréquent, son incidence étant 3 fois plus élevée dans le groupe sous temsirolimus (12,0 %) que dans celui de l'IFN (3,5 %). La plupart des épisodes hémorragiques étaient de grade 1 ou 2, seulement 13 (3 %) étant de grade 3 ou 4.

### Carcinogénèse et mutagénèse

Aucune étude de carcinogénèse n'a été menée avec le temsirolimus. On sait cependant que le sirolimus, principal métabolite du temsirolimus chez l'humain, a provoqué des lymphomes malins, des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires, et des adénomes testiculaires chez des souris ou des rats. Les patients recevant plusieurs immunosuppresseurs de façon concomitante, y

compris le sirolimus en association, présentent un risque accru d'apparition d'un lymphome ou d'un autre cancer, principalement au niveau de la peau.

### **Appareil cardiovasculaire**

L'effet du temsirolimus sur l'intervalle QTc reste inconnu. Le temsirolimus doit être administré avec prudence aux patients qui présentent ou risquent de présenter un allongement de l'intervalle QTc. Mentionnons les patients atteints d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie, les patients atteints de syndrome congénital du QT long, ceux qui prennent un antiarythmique ou un autre produit médicamenteux causant un allongement du QTc et ceux qui prennent une dose cumulative élevée d'anthracycline.

### **Interactions médicament-médicament**

#### **Agents inducteurs du métabolisme médié par le CYP3A**

Des agents tels que la carbamazépine, la phénytoïne, les barbituriques, la rifabutine, la rifampicine et le millepertuis sont des inducteurs puissants du CYP3A4/5 et peuvent diminuer l'exposition totale aux fractions actives : le temsirolimus et son métabolite, le sirolimus. Par conséquent, il faut éviter un traitement concomitant par un agent susceptible d'induire le CYP3A4/5. Le profil d'innocuité du temsirolimus à des doses supérieures à 25 mg dans le but de compenser la réduction de l'exposition au sirolimus en présence d'un inducteur du CYP3A4/5 n'a pas été évalué (voir [SURDOSAGE](#)).

#### **Agents inhibiteurs du métabolisme médié par le CYP3A**

Les agents tels que les inhibiteurs de la protéase, les antifongiques, les macrolides, la néfazodone et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine sont des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et peuvent augmenter les concentrations sanguines des fractions actives : le temsirolimus et son métabolite, le sirolimus. Par conséquent, il faut éviter un traitement concomitant par un agent susceptible d'inhiber le CYP3A4. L'administration d'un agent qui n'est pas susceptible d'inhiber le CYP3A4 doit être considérée (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

#### **Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques**

L'administration de TORISEL avec le sunitinib, la gemcitabine ou le 5-fluorouracile a été associée à des effets indésirables graves. Des effets mortels ont été observés quand TORISEL était administré avec le 5-fluorouracile.

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### **Hyperglycémie et intolérance au glucose**

L'utilisation de TORISEL chez des patients atteints d'adénocarcinome rénal a été souvent associée à des augmentations de la glycémie. Dans l'étude 1, une hyperglycémie était présente à au moins une occasion chez plus de 82 % des patients sous temsirolimus et a été considérée

comme un effet indésirable (glycémie supérieure à 13,9 mmol/l) chez 15,9 % des patients. Ceci peut nécessiter la mise en route d'une insulinothérapie ou d'un traitement hypoglycémiant oral, ou l'augmentation des doses. Il faut conseiller aux patients de signaler une soif excessive ou toute augmentation du volume ou de la fréquence de leurs mictions.

### **Hyperlipidémie**

L'utilisation de TORISEL chez des patients atteints d'adénocarcinome rénal a été souvent associée à des augmentations des taux sériques de triglycérides et de cholestérol. Dans l'étude 1, une hypercholestérolémie était présente à au moins une occasion chez 80 % des patients sous temsirolimus, et une hypertriglycéridémie était présente chez plus de 83 % des patients. L'une ou l'autre a été considérée comme un effet indésirable (cholestérolémie supérieure à 10,34 mmol/l, triglycéridémie supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale) chez 45,2 % des patients. Ceci peut nécessiter un traitement hypolipémiant. Il faut réaliser un dosage sérique du cholestérol et des triglycérides avant et pendant le traitement par TORISEL.

### **Appareil digestif**

La stomatite et l'inflammation des muqueuses étaient nettement plus fréquentes dans le groupe sous temsirolimus, leur incidence combinée étant de 19 (10 %) dans le groupe de l'IFN et de 86 (41 %) dans celui du temsirolimus. Une stomatite ou une mucite de grade 3 ou 4 a été signalée chez 0 et 6 (3 %) patients de chaque groupe respectivement.

### **Hématologie**

L'anémie était très fréquente dans les groupes de traitement, plus de 90 % des patients ayant présenté au moins un faible taux d'hémoglobine. Une anémie de grade 3 ou 4 a été rapportée chez 43 (21,5 %) et 41 (19,7 %) patients des groupes sous IFN et temsirolimus respectivement. Au moins une unité de sang a été transfusée à 51 (25,5 %) et 63 (30,3 %) patients de chaque groupe respectivement.

La leucopénie, la neutropénie, la lymphopénie et la thrombocytopénie, y compris des cas de grade 3 ou 4, ont été signalées souvent dans tous les groupes de traitement (voir [tableau 2](#)).

### **Système immunitaire**

#### **Infections**

Des épisodes infectieux ont été constatés deux fois plus souvent chez les patients sous temsirolimus que chez ceux sous IFN seulement (31 % vs 15 %). Le temsirolimus peut être immunosuppresseur. La survenue d'infections, y compris d'infections opportunistes, doit faire l'objet d'une surveillance étroite (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

#### **Vaccinations**

L'administration d'un vaccin vivant et un contact étroit avec une personne ayant reçu un vaccin vivant doivent être évités pendant un traitement par le temsirolimus. Ces vaccins comprennent

les vaccins antimorbilleux, antiourlien, antirubéoleux, antipoliomyélitique oral, antiamenthal, antivaricelleux, antityphoïque TY21a et le BCG.

### **Considérations péri-opératoires**

#### **Problèmes de cicatrisation**

L'utilisation de TORISEL a été associée à des anomalies de cicatrisation. Par conséquent, il convient d'être prudent en cas d'utilisation de TORISEL en période péri-opératoire.

#### **Dysfonctionnements rénaux et hépatiques**

Une insuffisance rénale est survenue souvent pendant le traitement. Dans l'étude 1, une créatininémie élevée était présente à au moins une occasion chez 57,2 % des patients sous temsirolimus et 48,5 % des patients sous IFN. Une créatininémie élevée (dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale) était considérée comme un effet indésirable chez 3,4 % des patients recevant le temsirolimus et 1 % des patients recevant l'IFN.

Des cas d'insuffisance rénale aiguë évoluant rapidement, parfois jusqu'à la mort, qui n'étaient pas clairement reliés à la progression du cancer sont survenus chez des patients sous TORISEL.

L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de TORISEL n'a pas été étudié.

Une réduction de la dose et de multiples interruptions du traitement ont été observées chez des patients atteints d'une légère insuffisance hépatique, principalement à cause de thrombocytopénie. La pharmacocinétique de TORISEL n'a pas été étudiée chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou grave.

### **Appareil respiratoire**

#### **Pneumopathie interstitielle**

Des cas de pneumopathie interstitielle, parfois mortels, sont survenus pendant le traitement par TORISEL. Certains patients étaient asymptomatiques, et des infiltrats ont été dépistés à la tomodensitométrie ou sur la radiographie pulmonaire. D'autres présentaient des symptômes tels que dyspnée, toux, hypoxie et fièvre. Chez 22 patients recevant 25 mg de temsirolimus par semaine par voie intraveineuse pour des tumeurs neuroendocriniennes avancées ou un carcinome de l'endomètre avancé, 8 ont présenté des anomalies pulmonaires compatibles avec une pneumopathie inflammatoire médicamenteuse. La moitié d'entre eux étaient asymptomatiques<sup>1</sup>. Certains patients ont dû interrompre le traitement par TORISEL ou recevoir un traitement par des corticostéroïdes ou des antibiotiques, alors que d'autres patients ont poursuivi leur traitement par TORISEL sans intervention supplémentaire. Il faut aviser les patients de signaler rapidement toute nouvelle manifestation ou détérioration de symptômes respiratoires.

## **Sensibilité et résistance**

### **Réactions d'hypersensibilité/Réactions associées à la perfusion**

Les réactions d'hypersensibilité et les réactions associées à la perfusion de TORISEL (dont certaines réactions pouvant menacer la vie du patient de même que de rares réactions mortelles) comprennent, entre autres, des bouffées vasomotrices, des douleurs thoraciques, de la dyspnée, de l'hypotension, de l'apnée, une perte de conscience, une hypersensibilité et une anaphylaxie. Ces réactions peuvent se manifester rapidement au début de la première perfusion, mais elles peuvent aussi survenir lors des perfusions subséquentes. Il faut donc surveiller les patients de près au début de la perfusion, et des soins de soutien appropriés devraient être disponibles. La perfusion de TORISEL doit être interrompue dans tous les cas de réaction grave à la perfusion, et des soins médicaux appropriés doivent être administrés. Chez les patients qui ont présenté une réaction grave ou ayant mis leur vie en danger, on doit procéder à une évaluation des bienfaits et des risques avant la reprise du traitement par TORISEL.

Le sirolimus est le métabolite principal du temsirolimus. C'est pourquoi le temsirolimus doit être administré avec prudence aux patients ayant une hypersensibilité connue au sirolimus.

L'administration d'un antihistaminique H<sub>1</sub> étant recommandée avant le début de la perfusion intraveineuse de temsirolimus, il convient d'utiliser TORISEL avec prudence chez les patients ayant une hypersensibilité connue à un antihistaminique ou chez les patients qui ne peuvent recevoir un antihistaminique pour d'autres raisons médicales.

Si, malgré la prémédication, un patient présente une réaction d'hypersensibilité au cours d'une perfusion de TORISEL, celle-ci doit être arrêtée et il faut garder le patient en observation pendant au moins 30 à 60 minutes (en fonction de la gravité de la réaction). Le traitement peut être repris à la discrétion du médecin, après l'administration d'un antagoniste des récepteurs H<sub>1</sub> (tel que la diphenhydramine), si cela n'a pas été fait ([POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)), ou d'un antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub> (comme une injection intraveineuse de 20 mg de famotidine ou de 50 mg de ranitidine) environ 30 minutes avant la reprise de la perfusion. La perfusion peut alors recommencer à un débit plus faible (pendant un maximum de 60 minutes). La solution diluée de TORISEL doit être administrée dans les 6 heures suivant sa préparation (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### **Peau**

Une éruption cutanée non précisée (tous grades confondus) a été signalée chez 11 (5,5 %) et 77 (37,0 %) patients recevant l'IFN et le temsirolimus respectivement. L'acné était fréquente dans le groupe sous temsirolimus (21 cas ou 10,1 %) par comparaison avec l'IFN (2 cas ou 1,0 %).

## **Populations particulières**

### **Femmes enceintes**

Aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée de TORISEL n'a été menée auprès des femmes enceintes. Dans des études de toxicité animale chez le rat et le lapin, on a observé une augmentation de la mortalité embryonnaire ou fœtale et une diminution de la croissance fœtale (voir [TOXICOLOGIE](#)).

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive acceptable du point de vue médical pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement.

Le temsirolimus ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (voir [TOXICOLOGIE](#)).

En outre, les hommes doivent être conseillés de manière adéquate avant de commencer un traitement par TORISEL et ils doivent comprendre les dangers possibles liés à la prise d'un médicament dont les effets sur le fœtus et le sperme sont inconnus. Les hommes ayant une partenaire en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive acceptable du point de vue médical tout le long du traitement et il leur est recommandé de poursuivre cette contraception pendant 12 semaines après la dernière dose de TORISEL.

### **Femmes qui allaitent**

On ignore si TORISEL est excrété dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments passent dans le lait maternel et comme les effets de l'excrétion du temsirolimus dans le lait maternel n'ont pas été étudiés, il est conseillé aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement par le temsirolimus.

### **Enfants**

L'innocuité et l'efficacité de TORISEL n'ont pas été établies chez l'enfant. On ne dispose pas de données sur l'utilisation de TORISEL chez l'enfant.

### **Personnes âgées (65 ans ou plus)**

En matière d'innocuité, aucune différence globale particulière n'a été observée entre les patients âgés de moins et de plus de 65 ans.

La survie globale dans un sous-groupe de patients âgés de 65 ans ou plus (n = 64) traités par TORISEL a été plus courte que celle qui a été observée chez les patients de moins de 65 ans (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)). La pertinence clinique de cette analyse de sous-groupe n'est pas claire.

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

### **Surveillance et analyses de laboratoire**

Dans l'essai de phase 3 avec répartition aléatoire, la formule sanguine complète a été vérifiée une fois par semaine et les examens biologiques ont été faits toutes les deux semaines. Par ailleurs, il est recommandé de mesurer la glycémie à jeun et les lipides avant d'entreprendre le traitement et régulièrement au cours du traitement. Les analyses de laboratoire doivent être individualisées par le médecin traitant, selon son jugement.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Les effets indésirables graves suivants ont été associés à l'administration de TORISEL (concentré de temsirolimus pour injection) lors d'essais cliniques et sont discutés plus en détail ailleurs dans la monographie (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)) :

- Réactions d'hypersensibilité
- Hyperglycémie et intolérance au glucose
- Infections
- Pneumopathie interstitielle
- Insuffisance rénale

Les effets indésirables observés le plus souvent ( $\geq 30\%$ ) avec TORISEL sont les éruptions cutanées, l'asthénie, la mucite, les nausées, l'œdème et l'anorexie. Les anomalies biologiques observées le plus souvent ( $\geq 30\%$ ) avec TORISEL sont l'anémie, l'hyperglycémie, l'hyperlipidémie, l'hypertriglycéridémie, la lymphopénie, une élévation des phosphatases alcalines, une élévation de la créatininémie, l'hypophosphatémie, la thrombocytopénie, une élévation de l'AST et la leucopénie.

### **Effets indésirables du médicament observés lors des essais cliniques**

L'étude 1 est un essai ouvert, de phase 3, à répartition aléatoire, comportant trois groupes : un groupe recevant de l'interféron alfa (IFN- $\alpha$ ) en monothérapie, un groupe recevant TORISEL en monothérapie et un groupe recevant un traitement associant TORISEL et de l'IFN- $\alpha$ . Au total, 616 patients ont été traités. Deux cents patients ont reçu une dose hebdomadaire d'IFN- $\alpha$ , 208 patients ont reçu 25 mg de TORISEL une fois par semaine et 208 patients ont reçu un traitement associant IFN- $\alpha$  et TORISEL une fois par semaine (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)).

Lorsque les effets indésirables étaient comparés à ceux observés dans les groupes sous monothérapie, le traitement associant 15 mg de TORISEL et de l'IFN- $\alpha$  a entraîné une augmentation statistiquement significative de l'incidence de certains effets indésirables de grade 3 ou 4 (perte de poids, hyperlipidémie, anémie, neutropénie, thrombocytopénie et inflammation des muqueuses). L'association n'a pas produit une augmentation significative de la survie

globale par comparaison à une monothérapie par IFN- $\alpha$  (8,4 vs 7,3 mois, rapport des risques instantanés = 0,96, p = 0,6965).

Sur les 208 patients traités par le temsirolimus seul, 88 (42,3 %) ont souffert de nausées, de vomissements ou des deux. Chez ces 88 patients, 59 (67,0 %) ont reçu au moins un antiémétique durant leur participation à l'étude. La dose de temsirolimus a été réduite, puis le traitement a été abandonné chez un patient à cause de vomissements. Chez les 8 patients qui ont rapporté des nausées ou des vomissements de grade 3 ou 4, 2 patients avaient des antécédents médicaux de nausées ou de vomissements au moment de la sélection et 2 patients n'ont pas reçu d'antiémétique pour maîtriser leurs nausées ou leurs vomissements pendant l'étude.

Le [tableau 1](#) montre le pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables apparus pendant le traitement lors de l'étude 1. Les effets indésirables constatés chez au moins 10 % des patients ayant reçu 25 mg de TORISEL en monothérapie sont énumérés. Les données concernant les mêmes effets indésirables dans le groupe sous IFN- $\alpha$  en monothérapie sont fournies à des fins de comparaison.

**Tableau 1 : Effets indésirables constatés chez au moins 10 % des patients ayant reçu 25 mg de TORISEL par voie i.v. dans l'étude 1**

Effets indésirables	TORISEL 25 mg n = 208		IFN- $\alpha$ n = 200	
	Tous grades confondus* n (%)	Grades 3 et 4* n (%)	Tous grades confondus* n (%)	Grades 3 et 4* n (%)
<b>Quelconques</b>	208 (100)	139 (67)	199 (100)	155 (78)
<b>Troubles sanguins et du système lymphatique</b>				
Anémie	94 (45)	41 (20)	83 (42)	43 (22)
Thrombocytopénie	28 (14)	3 (1)	16 (8)	0 (0)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Nausée	77 (37)	5 (2)	82 (41)	9 (4)
Diarrhée	56 (27)	3 (1)	40 (20)	4 (2)
Douleur abdominale	44 (21)	9 (4)	34 (17)	3 (2)
Stomatite <sup>a</sup>	86 (41)	6 (3)	19 (10)	0 (0)
Vomissements	40 (19)	4 (2)	57 (29)	5 (3)
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>				
Asthénie	106 (51)	23 (11)	127 (64)	52 (26)
Œdème <sup>b</sup>	88 (42)	7 (3)	25 (13)	1 (1)
Douleur	59 (28)	10 (5)	31 (16)	4 (2)
Pyrexie	50 (24)	1 (1)	99 (50)	7 (4)
Douleurs thoraciques	34 (16)	2 (1)	18 (9)	2 (1)
<b>Infections et infestations</b>				
Infections <sup>c</sup>	52 (25)	6 (3)	19 (10)	4 (2)
Infection des voies urinaires <sup>d</sup>	39 (19)	3 (1)	30 (15)	4 (2)
	25 (12)	0 (0)	3 (2)	0 (0)

**Tableau 1 : Effets indésirables constatés chez au moins 10 % des patients ayant reçu 25 mg de TORISEL par voie i.v. dans l'étude 1**

Effets indésirables	TORISEL 25 mg n = 208		IFN- $\alpha$ n = 200	
	Tous grades confondus* n (%)	Grades 3 et 4* n (%)	Tous grades confondus* n (%)	Grades 3 et 4* n (%)
Pharyngite	25 (10)	0 (0)	4 (2)	0 (0)
Rhinite				
<b>Investigations</b>				
Élévation de la créatinine sanguine	30 (14)	6 (3)	21 (10)	1 (1)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Anorexie	66 (32)	5 (2)	87 (44)	8 (4)
Hyperlipidémie	57 (27)	6 (3)	28 (14)	2 (1)
Hyperglycémie	53 (26)	22 (11)	22 (11)	3 (2)
Hypercholestérolémie	51 (25)	1 (1)	9 (4)	0 (0)
Perte de poids	39 (19)	3 (1)	50 (25)	4 (2)
<b>Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs</b>				
Dorsalgie	41 (20)	6 (3)	28 (14)	3 (2)
Arthralgie	37 (18)	2 (1)	29 (15)	2 (1)
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Dysgueusie <sup>e</sup>	41 (20)	0 (0)	17 (9)	0 (0)
Insomnie	24 (12)	1 (1)	30 (15)	0 (0)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
Dyspnée	58 (30)	18 (9)	48 (24)	11 (6)
Toux	53 (26)	2 (1)	29 (15)	0 (0)
Épistaxis	25 (12)	0 (0)	7 (4)	0 (0)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>				
Éruption cutanée <sup>f</sup>	97 (47)	11 (5)	12 (6)	0 (0)
Prurit	40 (19)	1 (1)	16 (8)	0 (0)
Trouble unguéal	28 (14)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Peau sèche	22 (11)	1 (1)	14 (7)	0 (0)
Acné	21 (10)	0 (0)	2 (1)	0 (0)

\* Selon la version 3.0 des critères CTCAE (*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*).

<sup>a</sup> Y compris la stomatite aphteuse, la glossite, l'ulcération buccale, la mucite et la stomatite.

<sup>b</sup> Y compris l'œdème facial et l'œdème périphérique.

<sup>c</sup> Y compris les infections généralisées et un ensemble d'infections peu fréquentes en tant qu'entités distinctes : cellulite, zona, herpès, bronchite et abcès.

<sup>d</sup> Y compris la dysurie, l'hématurie, la pollakiurie et la cystite.

<sup>e</sup> Y compris la perte de goût et l'altération du goût.

<sup>f</sup> Y compris les éruptions prurigineuses, maculopapuleuses et pustuleuses.

Les effets indésirables suivants ont été constatés souvent ( $\geq 1\%$  et  $\leq 10\%$ ) et peuvent être associés à l'utilisation de TORISEL :

**Troubles oculaires** – Une conjonctivite (y compris des troubles lacrymaux) est survenue chez 15 patients (7 %).

**Troubles gastro-intestinaux** – Une distension abdominale est survenue chez 9 patients (4 %); une gingivite, chez 5 patients (2 %); une douleur buccale, chez 5 patients (2 %).

**Troubles généraux et réactions au point d'administration** – Une altération de la cicatrisation est survenue chez 3 patients (1 %).

**Système immunitaire** – Des réactions allergiques ou d'hypersensibilité sont survenues chez 18 patients (9 %).

**Infections et infestations** – Une pneumonie est survenue chez 15 patients (7 %); une infection des voies respiratoires supérieures, chez 14 patients (7 %); une folliculite, chez 4 patients (2 %).

**Investigations** – Une élévation de l'aspartate aminotransférase est survenue chez 17 patients (8 %); une élévation de l'alanine aminotransférase, chez 12 patients (6 %).

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** – Une pneumopathie inflammatoire interstitielle, parfois mortelle, est survenue chez des patients sous sirolimus.

**Vaisseaux** – Une hypertension est survenue chez 14 patients (7 %); une thromboembolie veineuse (y compris thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire), chez 5 patients (2 %); une thrombophlébite, chez 2 patients (1 %).

### Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques

**Tableau 2 : Incidence des anomalies biologiques cliniquement importantes constatées chez au moins 10 % des patients ayant reçu 25 mg de TORISEL par voie i.v. dans l'étude 1**

Anomalie biologique	TORISEL 25 mg n = 208		IFN- $\alpha$ n = 200	
	Tous grades confondus* n (%)	Grades 3 et 4* n (%)	Tous grades confondus* n (%)	Grades 3 et 4* n (%)
Quelconque	208 (100)	139 (67)	199 (100)	155 (78)
<b>Hématologie</b>				
Réduction de l'hémoglobine	195 (94)	41 (20)	180 (90)	43 (22)
Réduction des lymphocytes**	110 (53)	33 (16)	106 (53)	48 (24)
Réduction des neutrophiles**	39 (19)	10 (5)	58 (29)	19 (10)
Réduction des plaquettes	84 (40)	3 (1)	51 (26)	0 (0)

**Tableau 2 : Incidence des anomalies biologiques cliniquement importantes constatées chez au moins 10 % des patients ayant reçu 25 mg de TORISEL par voie i.v. dans l'étude 1**

	TORISEL 25 mg n = 208		IFN- $\alpha$ n = 200	
Réduction des leucocytes	67 (32)	1 (1)	93 (47)	11 (6)
<b>Chimie</b>				
Augmentation des phosphatases alcalines	141 (68)	7 (3)	111 (56)	13 (7)
Augmentation de l'AST	79 (38)	5 (2)	103 (52)	14 (7)
Augmentation de la créatinine	119 (57)	7 (3)	97 (49)	2 (1)
Augmentation du glucose	186 (89)	33 (16)	128 (64)	6 (3)
Réduction du phosphore	102 (49)	38 (18)	61 (31)	17 (9)
Augmentation de la bilirubine totale	16 (8)	2 (1)	25 (13)	4 (2)
Augmentation du cholestérol total	181 (87)	5 (2)	95 (48)	2 (1)
Augmentation des triglycérides	173 (83)	92 (44)	144 (72)	69 (35)
Réduction du potassium	43 (21)	11 (5)	15 (8)	0 (0)
Augmentation du potassium	46 (22)	10 (5)	68 (34)	9 (5)
Augmentation du calcium	46 (22)	8 (4)	46 (23)	12 (6)
Réduction du calcium	82 (39)	9 (4)	83 (42)	9 (5)
Réduction de l'albumine	108 (52)	3 (1)	121 (61)	12 (6)

\* Selon la version 3.0 des critères CTC du NCI.

\*\*Les effets toxiques de grade 1 sur les lymphocytes et les neutrophiles n'ont peut-être pas tous été rapportés.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

L'administration de TORISEL avec le sunitinib, la gemcitabine ou le 5-fluorouracile a été associée à des effets indésirables graves. Des cas mortels de perforation intestinale ont été observés quand TORISEL était administré avec le 5-fluorouracile.

Le CYP3A4 est la principale isoenzyme du CYP responsable du métabolisme du temsirolimus et du sirolimus. Des interactions peuvent survenir avec des médicaments, des aliments ou des plantes médicinales qui sont des inhibiteurs ou des inducteurs de ce système enzymatique.

### Interactions médicament-médicament

#### **Agents inducteurs du métabolisme médié par le CYP3A**

La co-administration de TORISEL avec la rifampicine (600 mg), un puissant inducteur du CYP3A4/5, n'a pas eu d'effet marqué sur la  $C_{max}$  (concentration maximale) et la SSC du temsirolimus après administration intraveineuse, mais elle a diminué la  $C_{max}$  du sirolimus de 65 % et sa SSC de 56 % et la somme des SSC (du temsirolimus et du sirolimus) de 41 % par rapport à celle du temsirolimus en monothérapie. C'est pourquoi il faut éviter un traitement concomitant par un agent susceptible d'induire le CYP3A4/5. Le profil d'innocuité du temsirolimus à des doses supérieures à 25 mg dans le but de compenser la réduction de

l'exposition au sirolimus en présence d'un inducteur du CYP3A4/5 n'a pas été évalué (voir [SURDOSAGE](#)).

### **Agents inhibiteurs du métabolisme médié par le CYP3A**

La co-administration de TORISEL (5 mg, un cinquième de la dose clinique recommandée) avec le kétoconazole (400 mg), un puissant inhibiteur du CYP3A4, à des sujets sains n'a pas eu d'effet marqué sur la  $C_{max}$  ou la SSC du temsirolimus; cependant, la SSC du sirolimus a été multipliée par 3,1 et la somme des SSC, par 2,3 par rapport à celle du temsirolimus en monothérapie. Une augmentation de 51 % de la demi-vie du sirolimus et une réduction de 69 % de la clairance ont également été observées.

Il faut éviter un traitement concomitant par TORISEL et un agent susceptible d'inhiber fortement le CYP3A4 (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### **Interactions avec des médicaments métabolisés par le CYP3A4/5**

Le temsirolimus pourrait freiner la clairance métabolique des substrats du CYP3A4/5, y compris des statines. Il faut faire preuve de prudence si une hyperlipidémie nécessite une statine, car le risque d'apparition d'une rhabdomyolyse pourrait être augmenté. Les patients traités par TORISEL auxquels une statine est prescrite doivent être avisés de signaler les symptômes tels que douleur ou faiblesse musculaires.

### **Interactions avec des médicaments métabolisés par le CYP2D6**

Dans une étude regroupant 23 sujets sains, la concentration de désipramine (50 mg), un substrat du CYP2D6, était inchangée lors de la co-administration de 25 mg de TORISEL. Il y avait cependant un écart de 8 heures entre la concentration maximale des deux médicaments lorsqu'ils étaient administrés en même temps. L'ampleur de l'interaction pourrait avoir été réduite. La prudence est de mise quand le temsirolimus est administré avec un agent métabolisé par le CYP2D6.

### **Antiémétiques**

L'innocuité de l'administration concomitante de temsirolimus et d'un antiémétique, tel que la prochlorpérazine, la diphenhydramine, le métoclopramide, l'ondansétron ou la dompéridone, n'a pas été étudiée.

### **Interactions médicament-aliment**

L'effet de l'alimentation sur l'exposition médicamenteuse après administration intraveineuse d'une dose de temsirolimus n'a pas été étudié.

### **Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune interaction entre le temsirolimus et des plantes médicinales n'a été démontrée. Le millepertuis est un inducteur puissant du CYP3A4 et il peut diminuer les concentrations

sanguines des métabolites du temsirolimus (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### **Interactions médicament-analyse de laboratoire**

Aucune interaction entre le médicament et des analyses de laboratoire n'a été établie.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

- Aucun ajustement posologique particulier n'est nécessaire pour l'une ou l'autre des populations étudiées (p. ex. en fonction du sexe ou de l'âge).
- L'innocuité et l'efficacité de TORISEL n'ont pas été établies chez l'enfant.
- Il n'y a pas eu d'études menées chez des patients ayant différents degrés d'insuffisance rénale ou chez des patients hémodialysés (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).
- L'effet d'un dysfonctionnement hépatique sur l'exposition au médicament n'a pas été étudié.

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

La dose recommandée de TORISEL pour le traitement de l'adénocarcinome rénal à un stade avancé est de 25 mg, perfusée en 30 à 60 minutes une fois par semaine.

Le traitement devrait être poursuivi jusqu'à ce que le patient ne retire plus de bienfait clinique thérapeutique ou jusqu'à ce qu'un effet toxique inacceptable se manifeste. Aucun ajustement posologique particulier n'est nécessaire pour l'une ou l'autre des populations étudiées (p. ex. en fonction du sexe ou de l'âge).

Dans l'étude 1, 19,2 % des patients recevant le temsirolimus seul ont signalé des vomissements comme effet indésirable. Le pouvoir émétogène du temsirolimus est faible.

### **Ajustement posologique**

Il peut être nécessaire d'interrompre temporairement ou de réduire la posologie du traitement par TORISEL afin de prendre en charge des réactions médicamenteuses soupçonnées. Si retarder le traitement ne fait pas régresser une réaction soupçonnée, la dose de TORISEL peut alors être réduite par paliers de 5 mg/semaine.

### **Administration**

#### **Instructions pour l'administration intraveineuse**

TORISEL doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C, à l'abri de la lumière. Durant la manipulation et la préparation des mélanges, TORISEL doit être gardé à l'abri d'une lumière ambiante excessive et de la lumière du soleil. Avant l'administration et si la solution et le

contenant le permettent, il faut examiner TORISEL visuellement pour s'assurer de l'absence de particules ou de changement de couleur. Les sacs ou contenants entrant en contact avec TORISEL doivent être en verre, en polyoléfine ou en polyéthylène.

### **Prémédication**

Les patients doivent recevoir un traitement prophylactique par diphenhydramine à raison de 25 à 50 mg (ou un médicament équivalent) par voie intraveineuse, environ 30 minutes avant le début de chaque dose de TORISEL. Si une réaction d'hypersensibilité apparaît durant l'administration du temsirolimus, la perfusion doit être arrêtée. Une fois les symptômes résolus de manière satisfaisante, le traitement peut être repris à la discrétion du médecin, après l'administration d'un antagoniste des récepteurs H<sub>1</sub> (ou l'équivalent), si cela n'a pas été fait, ou d'un antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub> (comme une injection intraveineuse de 20 mg de famotidine ou de 50 mg de ranitidine) environ 30 minutes avant la reprise de la perfusion. La perfusion peut alors recommencer à un débit plus faible (pendant un maximum de 60 minutes) (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### **Dilution**

Lors de la préparation de la solution de TORISEL à administrer, il faut suivre un procédé de dilution en deux étapes de manière aseptique.

#### Étape 1

Injecter 1,8 ml de diluant dans le flacon de concentré TORISEL. Le flacon de TORISEL contient 30 mg de médicament dans 1,2 ml de véhicule. Après le mélange, la concentration du médicament est de 10 mg/ml. Attendre suffisamment de temps pour que les bulles d'air disparaissent. La solution obtenue est claire à légèrement trouble, incolore à jaune pâle, essentiellement exempte de toute particule visible. Un volume de 1,2 ml de concentré médicamenteux contient un total de 30 mg de produit médicamenteux. Lorsque l'on mélange 1,2 ml de concentré médicamenteux avec 1,8 ml de diluant, on obtient un volume total de 3,0 ml. Trente milligrammes (30 mg) de produit médicamenteux dans 3,0 ml = 10 mg de produit médicamenteux/ml. À l'abri de la lumière, le mélange concentré médicamenteux-diluant est stable pendant un maximum de 24 heures à une température ambiante comprise entre 20 et 25 °C. Tout mélange dilué qui reste après 24 heures doit être jeté.

<b>Format du flacon</b>	<b>Volume de diluant devant être ajouté au flacon</b>	<b>Volume approximatif obtenu</b>	<b>Concentration nominale par ml</b>
25 mg/ml (1,2 ml de concentré médicamenteux)	1,8 ml de diluant	3,0 ml	10 mg/ml

#### Étape 2

Prélever la quantité nécessaire (2,5 ml) de solution de TORISEL obtenue à l'étape 1 par le mélange du concentré et du diluant (10 mg/ml) et injecter rapidement cette solution dans 250 ml

de chlorure de sodium à 0,9 % afin de garantir un mélange adéquat. Mélanger la solution obtenue en retournant le sac ou la bouteille. Éviter d'agiter trop énergiquement car cela pourrait entraîner la formation de mousse.

### **Administration**

- L'administration de la solution diluée finale doit être achevée dans les six heures suivant l'ajout du mélange concentré-diluant à la solution injectable de chlorure de sodium.
- TORISEL est administré sous forme de solution intraveineuse en 30 à 60 minutes, une fois par semaine. L'utilisation d'une pompe à perfusion est la méthode préférée pour garantir une administration précise du médicament.
- Le matériel d'administration approprié doit être composé de verre, de polyoléfine ou de polyéthylène pour éviter la perte excessive de médicament et pour diminuer le taux d'extraction du phtalate de di(2-éthylhexyle) (DEHP). Le matériel d'administration doit comprendre une tubulure ne contenant ni DEHP, ni PVC (polychlorure de vinyle), et munie du filtre recommandé. Il est important de bien suivre les recommandations mentionnées dans la section [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

L'utilisation d'un filtre en ligne en polyéthersulfone avec des pores dont le diamètre n'est pas supérieur à 5 microns est recommandée pour l'administration.

- Une fois reconstituée, la solution TORISEL contient du polysorbate 80, qui augmente le taux d'extraction du phtalate de di(2-éthylhexyle) (DEHP) du matériel en polychlorure de vinyle (PVC). Ce phénomène doit être pris en considération durant la préparation et l'administration de TORISEL, y compris durant la période de conservation après la reconstitution si un contenant en PVC est utilisé. Il est important de bien suivre les recommandations mentionnées dans la section [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

### **Compatibilité et incompatibilité**

Le concentré pour injection TORISEL ne doit pas être ajouté directement à des solutions de perfusion aqueuses. Son ajout direct à des solutions de perfusion aqueuses entraîne la précipitation du médicament. Il faut toujours mélanger le concentré pour injection TORISEL avec le diluant fourni avant de l'ajouter à des solutions de perfusion. Il est recommandé d'administrer le temsirolimus dans une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % après l'avoir mélangé avec le diluant. La stabilité du temsirolimus dans d'autres solutions pour perfusion n'a pas été évaluée. L'ajout d'autres médicaments ou d'agents nutritionnels aux mélanges de temsirolimus et de solution injectable de chlorure de sodium n'a pas été évalué et doit être évité. Le temsirolimus est dégradé par les acides et les bases. Par conséquent, il faut éviter de mélanger le temsirolimus avec des agents capables de modifier le pH de la solution.

## **SURDOSAGE**

Il n'existe pas de traitement particulier en cas de surdosage de TORISEL par voie intraveineuse. Des doses multiples de TORISEL aussi élevées que 220 mg/m<sup>2</sup> (396 mg) ont été administrées à des patients atteints de cancer. Toutefois, le risque d'effets indésirables graves, tels qu'une thrombose, une hémorragie du SNC, un méléna, une perforation intestinale, une pneumopathie interstitielle, des convulsions et une psychose, est plus élevé quand TORISEL est administré à des doses supérieures à 25 mg.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le temsirolimus est un inhibiteur sélectif de la mTOR (cible mammalienne de la rapamycine)<sup>2</sup>. L'inhibition de la mTOR permet de prévenir l'angiogenèse et la prolifération d'un certain nombre de types cellulaires tumoraux. Le temsirolimus se lie à une protéine intracellulaire (FKBP-12), et le complexe protéine-médicament va se lier à la mTOR et en inhiber l'activité qui contrôle la division cellulaire. L'inhibition de l'activité de la mTOR entraîne un arrêt de la croissance en phase G1 des cellules tumorales traitées, à cause de la perturbation sélective de la traduction de protéines régulatrices du cycle cellulaire, comme les cyclines de type D, la c-myc et l'ornithine décarboxylase. Le temsirolimus exerce son effet en formant un complexe avec la FKBP-12 et la mTOR. Lorsque la mTOR est liée dans ce complexe, sa capacité à phosphoryler et donc à contrôler l'activité des facteurs de traduction protéique contrôlant la division cellulaire (4E-BP1 et S6K, situés tout deux en aval de la mTOR dans la voie P13 kinase/AKT) est bloquée. En plus de son rôle dans la régulation des protéines du cycle cellulaire, la mTOR peut 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 à des microenvironnements hypoxiques et à produire le facteur angiogénique VEGF (facteur de croissance endothéliale vasculaire)<sup>3</sup>. L'effet antitumoral du temsirolimus peut donc également provenir en partie de sa capacité à réduire les taux de HIF et de VEGF dans la tumeur ou dans le microenvironnement tumoral, perturbant par conséquent le développement de vaisseaux.

### **Pharmacodynamie**

L'effet de TORISEL sur l'inhibition de la phosphorylation de la protéine ribosomale S6 au niveau des lymphocytes circulants a été étudié chez 30 hommes sains. Les données indiquent que l'inhibition de la phosphorylation de la protéine était rapide et dépendait de la dose. Après l'administration d'une dose unique de 25 mg de TORISEL, l'inhibition maximale de la protéine ribosomale S6 dans des cellules CD3+ a été de 50 % pendant au moins trois jours.

### **Pharmacocinétique**

Après l'administration intraveineuse d'une seule dose de 25 mg à des patients atteints de cancer, la SSC du sirolimus était 2,7 fois plus élevée que celle du temsirolimus, surtout à cause de la plus

longue demi-vie du sirolimus (voir tableau 3). Après l'administration intraveineuse de diverses doses de temsirolimus, la somme des SSC du sirolimus et du temsirolimus dans le sang entier augmentait, mais de manière non proportionnelle, avec la dose.

**Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques<sup>1</sup> moyens (± écart type) du temsirolimus et du sirolimus dans le sang entier de patients ayant reçu une seule dose de 25 mg de temsirolimus par voie intraveineuse**

	C <sub>max</sub> (ng/ml)	SSC (ng•h/ml)	SSC <sub>somme</sub> <sup>2</sup> (Eq ng•h/ml)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
Temsirolimus	585,4 ± 83,1	1 627 ± 425		1,0 ± 0	17,3 ± 5,9
Sirolimus	55,4 ± 31,8	4 151 ± 1 600	5 778 ± 1 722	2,0 ± 0	54,6 ± 1,5

<sup>1</sup> N = 13. Pour la C<sub>max</sub>, N = 5; pour la T<sub>1/2</sub>, N = 2.

<sup>2</sup> La SSC<sub>somme</sub> est exprimée en valeurs équivalentes d'exposition au temsirolimus.

### Distribution

Le temsirolimus présente une diminution multiexponentielle de ses concentrations et de sa distribution au niveau du sang entier. Cette diminution est attribuable à la liaison préférentielle avec la FKBP-12 dans les cellules sanguines<sup>4</sup>. La constante de dissociation (K<sub>d</sub>) moyenne (écart type, ET), qui indique la concentration à laquelle 50 % des sites de liaison au niveau des cellules sanguines sont occupés, était de 5,1 (3,0) ng/ml. La distribution du temsirolimus dépendait de la dose avec une valeur moyenne (10<sup>e</sup>, 90<sup>e</sup> percentiles) de liaison spécifique maximale au niveau des cellules sanguines de 1,4 mg (0,47 à 2,5 mg). Après l'administration d'une dose unique de 25 mg par voie intraveineuse, le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre dans le sang entier des patients atteints de cancer était de 172 litres. *In vitro*, environ 87 % du temsirolimus était lié aux protéines plasmatiques, à la concentration de 100 ng/ml.

### Métabolisme

Le temsirolimus est métabolisé principalement par le CYP3A4 dans le foie humain. En outre, c'est un substrat et un inhibiteur potentiel de la glycoprotéine P. On a observé que le sirolimus, un métabolite aussi puissant que le temsirolimus, était le principal métabolite chez l'humain après administration intraveineuse. Au cours d'études *in vitro* sur le métabolisme du temsirolimus, les voies métaboliques additionnelles étaient l'hydroxylation, la réduction et la déméthylation.

Lors d'études sur le microsome hépatique humain, le temsirolimus a inhibé le CYP3A4/5 et le CYP2D6 avec des valeurs respectives du ratio C<sub>max</sub>/K<sub>i</sub> de 0,19 et 0,38. Après l'administration d'une dose unique de 25 mg par voie intraveineuse à des patients atteints de cancer, la SSC du sirolimus était 2,7 fois plus élevée que celle du temsirolimus, surtout à cause de la plus longue demi-vie du sirolimus.

## **Élimination**

Après l'administration d'une dose unique de temsirolimus marqué au carbone 14, l'élimination a été principalement fécale (78 %), l'élimination rénale du médicament et des métabolites ne représentant que 4,6 % de la radioactivité administrée. Après 14 jours de recueil d'échantillons, environ 17 % de la radioactivité n'avait pas été récupérée par ces voies. La clairance totale moyenne (CV) était de 16,2 l/h (22 %). Les demi-vies moyennes du temsirolimus et du sirolimus étaient respectivement de 17,3 h et 54,6 h.

## **Populations particulières et états pathologiques**

### **Enfants**

Il n'existe pas de données relatives à l'enfant.

### **Personnes âgées**

Dans les analyses de pharmacocinétique de population, l'âge n'avait pas d'effet notable sur le sort du temsirolimus ou du sirolimus.

### **Sexe**

Dans les analyses de pharmacocinétique de population, le sexe n'avait pas d'effet notable sur le sort du temsirolimus ou du sirolimus.

### **Race**

Dans le cadre d'une étude réunissant dix patients japonais (surface corporelle moyenne [étendue] de 1,6 m<sup>2</sup> [1,4 à 1,8 m<sup>2</sup>]), sept patients ont reçu une dose de 15 mg/m<sup>2</sup> de temsirolimus (24 mg [21 à 28 mg]) par voie intraveineuse. Chez ces patients, la C<sub>max</sub> moyenne (ET) dans le sang entier était de 1 014 (316) ng/ml; la SSC<sub>somme</sub>, de 11 041 (1 935) ng Eq•h/ml et la clairance, de 8,48 (1,73) l/h. L'exposition totale et la C<sub>max</sub> du temsirolimus chez les patients japonais étaient nettement plus élevées que celles des patients non japonais ayant reçu une dose de 25 mg (voir tableau 3 aux fins de comparaison).

### **Adénocarcinome rénal**

D'après une analyse intégrée de pharmacocinétique de population, les patients atteints d'adénocarcinome rénal présentaient une augmentation de 24,8 % de la clairance apparente du sirolimus par comparaison avec les sujets sains et les patients non atteints d'adénocarcinome rénal. L'exposition au temsirolimus ne dépendait pas de la présence ou de l'absence d'adénocarcinome rénal.

### **Hématocrite**

Dans une étude de phase 2 sur des patients atteints d'adénocarcinome rénal et traités par le temsirolimus, une augmentation de l'hématocrite était associée à une augmentation de la concentration minimale du médicament dans le sang [pour une augmentation de l'hématocrite

allant de 25 % à 55 %, les concentrations minimales réunies du temsirolimus et du sirolimus dans le sang entier à la fin de la semaine variaient de 2,7 à 6,0 ng/ml; les concentrations maximales étaient inchangées (variant de 691 à 678 ng/ml)].

### **Insuffisance hépatique**

Le temsirolimus est éliminé principalement par le foie. Une réduction de la dose et de multiples interruptions du traitement ont été observées chez des patients atteints d'une légère insuffisance hépatique, principalement à cause de thrombocytopenie. Il n'existe actuellement aucune donnée relative à l'influence d'une insuffisance hépatique modérée ou grave, ou de métastases hépatiques sur le sort du temsirolimus.

### **Insuffisance rénale**

Il n'y a pas eu d'études menées chez des patients ayant différents degrés d'insuffisance rénale. La prudence est de mise quand TORISEL est administré à des insuffisants rénaux.

Le concentré pour injection TORISEL n'a pas été étudié chez les patients hémodialysés.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

TORISEL (concentré de temsirolimus pour injection) doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) et à l'abri de la lumière.

TORISEL (concentré de temsirolimus pour injection) et le diluant pour TORISEL sont emballés dans la même boîte et doivent être conservés au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C), à l'abri de la lumière. TORISEL et son diluant ne doivent pas être utilisés après la date d'expiration indiquée sur l'étiquette.

À l'abri de la lumière, le mélange concentré médicamenteux-diluant est stable pendant un maximum de 24 heures à une température ambiante contrôlée comprise entre 20 et 25 °C. Tout mélange dilué qui reste après 24 heures doit être jeté.

Les mélanges contenant du temsirolimus et du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection doivent être utilisés dans les 6 heures suivant leur préparation et conservés à la température ambiante, à l'abri de toute lumière excessive et de la lumière du soleil. Toute solution intraveineuse qui reste après 6 heures doit être jetée.

## **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

TORISEL (concentré de temsirolimus pour injection) doit être conservé à l'abri d'une lumière ambiante excessive et de la lumière du soleil durant la manipulation et la préparation des mélanges. Après la reconstitution et avant l'administration, TORISEL doit être examiné visuellement pour s'assurer de l'absence de particules ou de changement de couleur. Les sacs ou

contenants entrant en contact avec TORISEL doivent être en verre, en polyoléfine ou en polyéthylène.

Une fois que le concentré est mélangé au diluant fourni, il faut injecter rapidement le mélange obtenu dans une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %. L'administration de la solution diluée finale doit être achevée dans les six heures suivant le moment où le concentré a été mélangé avec le diluant.

Avant d'administrer une solution intraveineuse, il faut vérifier par un examen visuel la limpidité et l'absence de particules, de précipité, de changement de couleur et de fuite. N'utiliser aucune solution trouble ou présentant des particules, un précipité, un changement de couleur ou une fuite. Jeter toute portion non utilisée.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Le concentré pour injection TORISEL (temsirrolimus) se présente en flacons contenant 30 mg dans 1,2 ml (25 mg/ml).

Le diluant pour le concentré pour injection TORISEL (temsirrolimus) se présente en flacons de 1,8 ml.

Ces deux flacons sont emballés ensemble dans une même boîte et doivent être conservés entre 2 et 8 °C, à l'abri de la lumière.

### **Composition**

Concentré pour injection TORISEL (temsirrolimus)

Ingrédient actif : temsirrolimus

Ingrédients inactifs : alcool déshydraté, *d,l*-alpha-tocophérol, propylèneglycol, acide citrique anhydre.

Diluant pour le concentré pour injection TORISEL (temsirrolimus)

Ingrédients inactifs : polysorbate 80, polyéthylèneglycol 400, alcool déshydraté (éthanol anhydre).

### **Conditionnement**

Le concentré pour injection TORISEL et le diluant sont contenus dans des flacons en verre transparent, munis d'un bouchon en caoutchouc butyle. Une capsule de couleur différente est utilisée pour TORISEL et le diluant.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

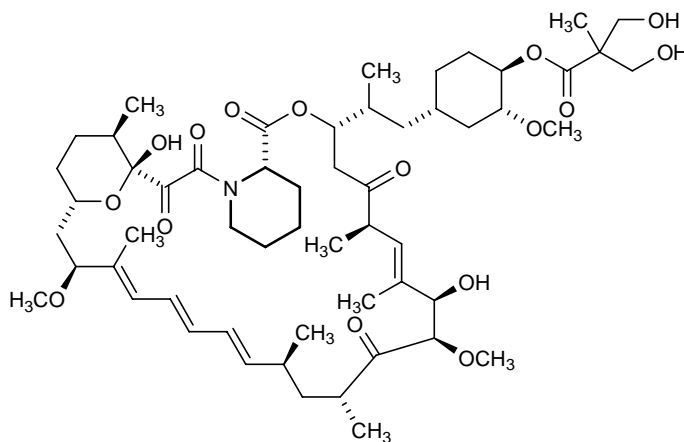
Dénomination commune : Temsirolimus

Nom chimique : 4'-[2,2-bis(hydroxyméthyl)propionate] de (3*S*,6*R*,7*E*,9*R*,10*R*,12*R*,14*S*,15*E*,17*E*,19*E*,21*S*,23*S*,26*R*,27*R*,34*aS*)-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34*a*-hexadécahydro-9,27-dihydroxy-3-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-hydroxy-3-méthoxycyclohexyl]-1-méthyléthyl]-10,21-diméthoxy-6,8,12,14,20,26-hexaméthyl-23,27-époxy-3*H*-pyrido[2,1-*c*][1,4]oxaazacyclohentriacontine-1,5,11,28,29(4*H*,6*H*,31*H*)-pentone; ou 42-[3-hydroxy-2-(hydroxyméthyl)-2-méthylpropanoate] de rapamycine

Formule moléculaire : C<sub>56</sub>H<sub>87</sub>NO<sub>16</sub>

Masse moléculaire : 1030,30

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Forme physique : Poudre d'un blanc pur ou légèrement teinté

Solubilité : insoluble dans l'eau et soluble dans l'alcool. Il ne possède pas de groupes fonctionnels ionisables et sa solubilité est indépendante du pH.

## ESSAIS CLINIQUES

L'innocuité et l'efficacité de TORISEL dans le traitement de l'adénocarcinome rénal à un stade avancé ont été étudiées au cours des deux essais cliniques à répartition aléatoire suivants :

### Étude 1 sur l'adénocarcinome rénal

#### *Données démographiques et plan de l'essai*

L'étude 1 était un essai ouvert, multicentrique, de phase 3, à répartition aléatoire, comportant trois groupes d'étude. Cette étude portait sur des patients atteints d'adénocarcinome rénal à un stade avancé n'ayant pas encore été traités et qui présentaient 3 ou plus des 6 facteurs de risque pronostiques présélectionnés (moins d'une année entre le diagnostic initial d'adénocarcinome rénal et la randomisation, un indice de performance de Karnofsky de 60 ou 70, un taux d'hémoglobine au-dessous de la limite inférieure de la normale, un taux de calcium corrigé supérieur à 10 mg/dl, un taux de lactate déshydrogénase > 1,5 fois la limite supérieure de la normale, plus d'une localisation métastatique viscérale). Le critère d'évaluation primaire était la survie globale. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la survie sans progression, le taux de réponse objective, le taux de bienfait clinique, le délai avant l'échec du traitement et la survie ajustée sur la qualité de vie. La stratification des patients se faisait en fonction de l'existence ou non d'une néphrectomie antérieure et s'opérait dans trois régions géographiques. Les patients étaient répartis de façon aléatoire (1/1/1) de manière à recevoir soit de l'interféron alfa (IFN- $\alpha$ ) en monothérapie (n = 207), soit TORISEL en monothérapie (25 mg par semaine; n = 209), soit le traitement associant TORISEL et de l'IFN- $\alpha$  (n = 210).

L'association de 15 mg de TORISEL à l'IFN- $\alpha$  n'a pas produit une amélioration significative de la survie globale par comparaison à la monothérapie par IFN- $\alpha$  (médiane de 8,4 vs 7,3 mois, rapport des risques instantanés = 0,96; p = 0,6965) (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Des renseignements concernant le groupe traité par TORISEL en monothérapie et le groupe traité par IFN- $\alpha$  en monothérapie sont décrits dans cette section.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques de la population étudiée sont détaillées dans le [tableau 4](#). Les caractéristiques démographiques et pathologiques de départ étaient équilibrées entre les groupes de traitement.

**Tableau 4 : Caractéristiques démographiques et autres caractéristiques de départ chez les patients de l'étude clinique 1**

Caractéristique	TORISEL 25 mg n (%)	IFN- $\alpha$ n (%)
<b>Nombre total de patients dans le groupe de traitement</b>	<b>209</b>	<b>207</b>
<b>Âge</b>		
< 65 ans	145 (69,4)	142 (68,6)
$\geq$ 65 ans	64 (30,6)	65 (31,4)
<b>Sexe</b>		
Féminin	70 (33,5)	59 (28,5)
Masculin	139 (66,5)	148 (71,5)
<b>Race</b>		
Blanche	186 (89,0)	191 (92,3)
Asiatique	6 (2,9)	4 (1,9)
Noire	9 (4,3)	8 (3,9)
Autre	8 (3,8)	4 (1,9)
<b>Néphrectomie antérieure</b>		
Non	70 (33,5)	68 (32,9)
Oui	139 (66,5)	139 (67,1)
<b>Stade de la maladie au départ</b>		
Stade IV	200 (95,7)	201 (97,1)
Stade II récidivant	1 (0,5)	1 (0,5)
Stade III récidivant	8 (3,8)	5 (2,4)
<b>Type cytologique principal</b>		
À cellules claires	169 (80,9)	170 (82,1)
À cellules indéterminées	24 (11,5)	23 (11,1)
Non à cellules claires	13 (6,2)	13 (6,3)
Inconnu	3 (1,4)	1 (0,5)

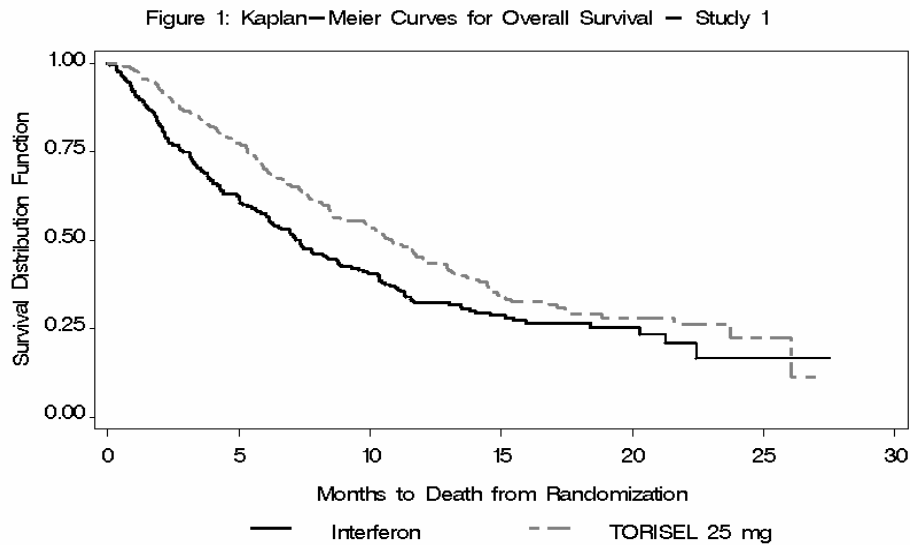
### **Résultats de l'étude**

Dans l'étude 1, le traitement par 25 mg de TORISEL a été associé à un avantage significatif sur le plan statistique par comparaison au traitement par IFN- $\alpha$  en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire, soit la survie globale (temps écoulé entre la randomisation et le décès). Cet avantage a été observé dans les cancers à cellules claires et dans ceux non à cellules claires. La survie globale médiane était 49 % plus élevée avec TORISEL qu'avec l'IFN- $\alpha$ . La figure 1 est une courbe de la survie globale dans l'étude 1 selon la méthode de Kaplan-Meier.

TORISEL a été également associé à des avantages significatifs sur le plan statistique par comparaison au traitement par IFN- $\alpha$  en ce qui concerne les critères d'évaluation secondaires suivants : la survie sans progression (temps écoulé entre la randomisation et la progression de la maladie ou le décès, censuré à la date de la dernière évaluation tumorale), le délai avant l'échec du traitement (temps écoulé entre la randomisation et la progression de la maladie, le décès, l'arrêt du traitement dû à un effet indésirable, le retrait du consentement volontaire ou la perte du suivi) et le taux de bienfait clinique (réponse complète, réponse partielle ou maladie stable

pendant une durée  $\geq 24$  semaines). Les résultats concernant la survie sans progression, le taux de réponse objective et le taux de bienfait clinique étaient basés sur l'évaluation de la progression par l'investigateur. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 5.

**Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale – étude 1**



Survival Distribution Function = Fonction de distribution de la survie

Months to death from randomization = Mois entre la randomisation et le décès

Interferon = Interféron

**Tableau 5 : Résumé des résultats d'efficacité de l'étude clinique 1 sur TORISEL\***

Paramètre	TORISEL n = 209	IFN- $\alpha$ n = 207	Valeur-p <sup>a</sup>	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) <sup>b</sup>
<b>Survie globale médiane</b> Mois (IC à 95 %)	10,9 (8,6-12,7)	7,3 (6,1-8,8)	0,0078**	0,73 (0,58-0,92)
<b>Survie médiane sans progression</b> Mois (IC à 95 %)	3,8 (3,6-5,2)	1,9 (1,9-2,2)	0,0005	0,69 (0,57-0,85)
<b>Taux de réponse objective</b> % (IC à 95 %)	8,6 (4,8-12,4)	7,7 (4,1-11,4)	0,7460 <sup>c</sup>	S.O.
<b>Délai médian avant l'échec du traitement</b> Mois (IC à 95 %)	3,8 (3,5-3,9)	1,9 (1,7-1,9)	< 0,0001	0,61 (0,50-0,74)
<b>Taux de bienfait clinique</b> % (IC à 95 %)	33,0 (26,6-39,4)	17,9 (12,7-23,1)	0,0004 <sup>c</sup>	S.O.

IC = intervalle de confiance; S.O. = sans objet

\* D'après l'évaluation de l'investigateur.

\*\* Une comparaison est considérée comme significative sur le plan statistique si la valeur de p est < 0,0159 (borne d'arrêt de O'Brien-Fleming à 446 décès).

a. Basé sur le test du logrank stratifié en fonction d'une néphrectomie antérieure et par région.

b. Basé sur le modèle à risques proportionnels de Cox stratifié en fonction d'une néphrectomie antérieure et par région.

c. Basé sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié en fonction d'une néphrectomie antérieure et par région.

Dans l'étude clinique 1, 31 % des patients traités par TORISEL étaient âgés de 65 ans ou plus. Comparativement aux patients traités par IFN- $\alpha$ , la survie globale médiane des patients traités par TORISEL était de 12 mois (IC à 95 % : 9,9-14,5) avec un rapport des risques instantanés de 0,62 (IC à 95 % : 0,47-0,82) chez les patients âgés de moins de 65 ans et de 8,6 mois (IC à 95 % : 6,4-11,5) avec un rapport des risques instantanés de 1,08 (IC à 95 % : 0,71-1,63) chez les patients de 65 ans ou plus.

### Survie ajustée sur la qualité de vie

La survie ajustée sur la qualité de vie a été comparée entre les groupes de traitement en utilisant la méthode Q-TWiST (*Quality-adjusted Time Without Symptoms and Toxicity*)<sup>5,6</sup>. La qualité de la survie était évaluée par le patient en se basant sur la présence ou l'absence de toxicité ou de progression d'après le formulaire EuroQoL 5D (EQ-5D), que le patient devait remplir au départ, aux semaines 12 et 32, en cas de survenue d'un effet toxique de grade 3 ou 4, lors d'une rechute ou d'une progression ou lors de son retrait de l'étude. Par comparaison au traitement par IFN- $\alpha$ , le traitement par 25 mg de TORISEL est associé à une augmentation significative sur le plan

statistique de la durée de la survie ajustée sur la qualité de vie (Q-TWiST), augmentation estimée à 1,3 mois (7,0 vs 5,7 mois, 23 %,  $p = 0,00145$ ).

## **Étude 2 sur l'adénocarcinome rénal**

### ***Données démographiques et plan de l'essai***

L'étude 2 était un essai multicentrique, de phase 2, à répartition aléatoire et à double insu, mené chez des patients externes. Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et la pharmacocinétique de trois différentes doses de TORISEL administrées à des patients atteints d'adénocarcinome rénal à un stade avancé et ayant déjà été traités. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le taux de réponse objective. Le taux de bienfait clinique, la survie sans progression et la survie globale étaient également évalués. La survie sans progression était définie comme le temps écoulé entre la première dose de TORISEL et la progression de la maladie ou le décès. Cent onze (111) patients ont été répartis de manière aléatoire selon le rapport 1/1/1 de manière à recevoir respectivement 25 mg, 75 mg ou 250 mg de TORISEL par voie intraveineuse une fois par semaine. Dans le groupe de 25 mg ( $n = 36$ ), tous les patients présentaient une maladie métastatique; 4 patients (11 %) n'avaient jamais reçu de chimiothérapie ou d'immunothérapie, 17 patients (47 %) avaient reçu un seul traitement antérieur et 15 patients (42 %) avaient reçu 2 traitements antérieurs ou plus pour leur adénocarcinome rénal. Vingt-sept patients (75 %) avaient fait l'objet d'une néphrectomie. Vingt-quatre (67 %) présentaient un indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) égal à 1 et 12 (33 %), un indice de performance égal à 0.

### ***Résultats de l'étude***

Les résultats d'efficacité étaient basés sur l'évaluation de l'investigateur. Chez les patients recevant chaque semaine 25 mg de TORISEL par voie intraveineuse, le taux de réponse objective était de 5,6 % (IC à 95 % : 0,7-18,7 %); la survie globale médiane, de 13,8 mois (IC à 95 % : 9,0-18,7 mois); la survie médiane sans progression, de 6,3 mois (IC à 95 % : 3,6-7,8 mois); et le taux de bienfait clinique, de 52,8 % (IC à 95 % : 35,5-69,6 %).

Une augmentation significative de la survie globale n'a pas été observée chez les patients recevant chaque semaine 75 mg ou 250 mg de TORISEL par comparaison aux patients recevant 25 mg.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Pharmacologie non clinique**

#### ***Pharmacologie in vitro***

La capacité du temsirolimus à inhiber la croissance d'un échantillon de 23 lignées cellulaires tumorales humaines a été étudiée *in vitro*. Un ensemble d'expérimentations similaires *in vitro* a été mené avec le temsirolimus au National Cancer Institute (NCI) des É.-U. sur un échantillon

plus important de tumeurs humaines (51 lignées cellulaires). Des lignées hématopoïétiques et de tumeurs solides provenant de patients atteints de cancer du poumon, du côlon, du sein, de la prostate, du rein, du SNC, de l'ovaire ou de mélanome ont été étudiées. Dans chaque type tumoral, il y a eu des exemples de lignées sensibles qui ont répondu au temsirolimus avec une  $CI_{50}$  de croissance de 10 nM.

### ***Pharmacologie in vivo***

On a étudié des lignées cellulaires tumorales humaines greffées dans le flanc de souris nude immunodéficientes afin de déterminer l'efficacité du temsirolimus *in vivo*. Des xéngreffes tumorales humaines de cancer du rein, du sein, de la prostate, du pancréas, du côlon, de glioblastome et de mélanome ont été établies chez la souris. Dans chaque type tumoral, on a observé des preuves d'inhibition de la croissance par le temsirolimus.

### ***Pharmaco-innocuité***

Dans des études de pharmaco-innocuité par rapport au système nerveux central et à la fonction respiratoire d'une dose unique de temsirolimus administrée par voie intraveineuse à des rats mâles et à des doses allant jusqu'à 5 mg/kg, aucun effet biologiquement significatif sur le SNC ou sur la fonction respiratoire n'a été observé.

Les études sur la fonction cardiovasculaire n'ont pas fourni suffisamment d'information pour évaluer l'innocuité cardiovasculaire de l'administration intraveineuse du temsirolimus.

### **Pharmacocinétique non clinique**

Le profil pharmacocinétique du temsirolimus chez les espèces animales (souris, rat, singe) se caractérise par une transformation importante du temsirolimus en sirolimus chez la souris, et une transformation nettement moindre chez le rat et le singe. Chez l'humain, le sirolimus représente le principal composant dans le sang.

Le temsirolimus fait preuve d'une liaison modérée (85 % à 87 %) aux protéines plasmatiques pour des concentrations de 10 et 100 ng/ml et sa liaison aux érythrocytes semble dépendre de sa concentration. Le temsirolimus est transformé en sirolimus par l'hydrolyse de la liaison ester en C42, médiée semble-t-il par une estérase. Les différences entre les espèces concernant le rapport d'exposition sirolimus/temsirolimus (élevé chez la souris et l'humain, faible chez le rat et le singe) peuvent être influencées par des différences d'activité hydrolytique et de concentration érythrocytaire en FKBP-12 entre les espèces.

Il y avait des différences entre les espèces dans le captage du temsirolimus et du sirolimus par les éléments figurés du sang, qui ont entraîné des ratios sang entier/plasma plus élevés chez l'humain et le singe que chez le rat et la souris. Ceci peut être lié à des différences de la concentration érythrocytaire en FKBP-12 entre les espèces. La distribution du temsirolimus dans les tissus est bonne, avec des rapports tissus/sang indiquant une clairance plus lente au niveau tissulaire qu'au niveau sanguin. Les tissus ayant le rapport de radioactivité tissu/sang le plus

élevé étaient similaires après administration intraveineuse et orale, et ils n'étaient généralement pas le siège d'une toxicité tissulaire spécifique liée à une exposition plus élevée. Le rapport tissu/sang pour le rein était > 10 après administration orale et intraveineuse. L'exposition fœtale plus faible observée au 16<sup>e</sup> jour de gestation par rapport au 9<sup>e</sup> jour de gestation peut être en partie liée à l'apparition d'une activité de la glycoprotéine P dans le placenta mature, et à la capacité du temsirolimus à agir en tant que substrat pour l'efflux médié par la glycoprotéine P. Ceci suggère que le placenta pourrait jouer un rôle important dans la protection du fœtus vis-à-vis de l'exposition au temsirolimus administré à la mère. L'exposition des rates gravides au temsirolimus était cependant inférieure à l'exposition clinique. On ignore donc si le placenta mature joue un rôle important dans la protection du fœtus vis-à-vis de l'exposition au temsirolimus administré à des doses pertinentes pour l'humain.

Les métabolites principaux du temsirolimus chez le rat et le singe sont l'hydroxytemsirolimus (M10) et le sécotemsirolimus (M4). L'administration orale du temsirolimus a abouti à un nombre plus important de métabolites circulants, le temsirolimus étant le principal produit lié au composé dans le sang entier chez le rat et le singe, suivi du sirolimus qui est quantitativement le second métabolite. Chez l'humain, le temsirolimus était facilement métabolisé en sirolimus et les principaux composants liés au composé dans le sang entier étaient le temsirolimus, le sirolimus et les métabolites oxydatifs du temsirolimus ou du sirolimus. D'autres métabolites attendus d'après les études menées à partir de microsomes hépatiques humains comprennent différents isomères déméthylés et hydroxylés du temsirolimus et du sirolimus, et les formes séco (noyau ouvert) du temsirolimus et du sirolimus. La comparaison de selles de rat avec le sang et le plasma fournit la preuve d'un métabolisme plus important, ce qui suggère que la biotransformation se poursuit au cours de l'élimination. Le métabolisme oxydatif principal est médié par le CYP3A4, ce qui indique que les inhibiteurs et les inducteurs du système enzymatique CYP3A4 peuvent perturber le métabolisme du temsirolimus. Le temsirolimus n'est pas un inducteur transcriptionnel du CYP3A4. Le temsirolimus peut inhiber la clairance métabolique de substrats du CYP3A4/5 ou du CYP2D6, mais pas du CYP2C9 ni du CYP2C8.

## **TOXICOLOGIE**

Le temsirolimus est métabolisé différemment chez l'humain que chez le rat ou le singe. En effet, le temsirolimus est facilement transformé en sirolimus chez l'humain, mais pas chez le rat et le singe. Les études de toxicité menées chez ces animaux ont donné des renseignements essentiels sur la toxicité du temsirolimus. Elles n'ont toutefois pas fourni suffisamment d'information sur la toxicité du sirolimus aux valeurs d'exposition observées chez les humains recevant une dose clinique de temsirolimus.

### ***Toxicité d'une dose unique***

La toxicité d'une dose unique de temsirolimus a été étudiée dans le cadre d'études sur l'administration intraveineuse et sur l'administration orale menées chez la souris et le rat, et après l'administration de la première dose lors d'études sur la toxicité de doses multiples chez le

singe. Dans une étude sur la toxicité d'une dose unique, on n'a pas observé de décès chez la souris après administration intraveineuse de 50 mg/kg. Dans les études de génotoxicité, toutefois, après administration intraveineuse d'une dose unique de temsirolimus à des souris, des décès ont été constatés aux doses de 4, 10, 25 et 100 mg/kg. Une diminution de l'activité motrice et un ptosis ont été observés dans le groupe des mâles. En se basant sur les résultats de 2 études d'administration par voie intraveineuse chez le rat, la dose létale médiane était d'environ 50 mg/kg. Après administration orale (par gavage) d'une dose de 100 mg/kg, on n'a observé de décès dans aucune des espèces. Après l'administration de la première dose dans des études sur la toxicité de doses multiples chez le singe, on n'a pas observé de décès et le temsirolimus a été bien toléré en administration intraveineuse à des doses allant jusqu'à 2,5 mg/kg et par voie orale à des doses allant jusqu'à 7,5 mg/kg (les posologies les plus élevées pour ces voies d'administration).

### ***Toxicité de doses multiples***

Les études de toxicité du temsirolimus ont été menées sur la voie intraveineuse et la voie orale chez le rat et le singe, et sur la voie orale chez la souris. Les résultats ont été similaires pour les deux voies d'administration. De nombreux effets ont été attribués à l'activité pharmacologique antiproliférative du temsirolimus ou ont été considérés comme secondaires à l'activité antiproliférative.

Dans l'étude de toxicité orale de 3 mois chez la souris, on a observé 3 décès en rapport avec le temsirolimus : il a été nécessaire d'euthanasier une femelle à la dose de 10 mg/kg et un mâle et une femelle à la dose de 100 mg/kg en raison d'un mauvais état de santé ou d'une détérioration de l'état de santé considéré comme secondaire aux effets antiprolifératifs du temsirolimus. Dans les études sur la toxicité de doses multiples chez le singe, il a été nécessaire d'euthanasier 3 femelles moribondes (c.-à-d. en état d'amaigrissement extrême avec modifications des selles) en raison des effets du temsirolimus. Ces décès sont survenus chez une femelle à la dose de 0,1 mg/kg et chez une autre à la dose de 2,5 mg/kg dans l'étude de 9 mois sur l'administration intraveineuse hebdomadaire et chez une femelle à la dose de 0,5 mg/kg dans l'étude de 3 mois sur l'administration orale quotidienne. L'autopsie des animaux euthanasiés après administration intraveineuse a révélé une inflammation cellulaire mixte, des kystes ou des érosions microscopiques dans la muqueuse cœcale ou colique ainsi qu'une atrophie lymphoïde dans le thymus, le ganglion mandibulaire, le ganglion mésentérique ou le tissu lymphoïde associé au tube digestif (GALT).

On a observé une atrophie lymphoïde du thymus et des tissus lymphoïdes chez la souris, le rat et le singe. Cette atrophie a été attribuée à l'activité antiproliférative du temsirolimus sur le tissu lymphoïde. L'atrophie lymphoïde était associée à une lymphopénie au niveau du sang périphérique dans certaines études chez la souris, le rat et le singe. On a observé chez le rat une hypocellularité médullaire qui pourrait être due à un effet antiprolifératif sur les éléments lymphoïdes dans la moelle osseuse. Les éléments lymphoïdes sont présents en plus grand nombre dans la moelle osseuse du rat que chez d'autres espèces, y compris les primates non

humains et les humains. C'est peut-être pourquoi cette constatation est spécifique du rat. La réversibilité des anomalies des paramètres hématologiques a été démontrée au cours de l'intervalle entre les cycles posologiques lors des études sur l'administration intraveineuse comportant 4 cycles chez le rat et le singe.

On a observé une hyperglycémie et une vacuolisation des îlots de Langerhans chez le rat. En outre, chez le rat, certaines observations, dont la survenue de cataracte, de vacuolisation hépatocytaire et de vacuolisation tubulaire rénale ont été considérées comme en rapport avec l'hyperglycémie.

On a observé une petitesse des testicules, une diminution du poids testiculaire, une dégénérescence des tubes séminifères, la présence de cellules géantes au niveau des tubes séminifères ou une hypospermie chez la souris, le rat et le singe. En raison de leur gravité, certains cas de dégénérescence des tubes séminifères observés chez les rats traités par voie intraveineuse à la dose de 2,5 mg/kg n'étaient peut-être pas réversibles. On a aussi observé chez le rat une diminution du poids de la prostate, une petitesse des vésicules séminales, des épидидymes et de la prostate, et la présence de spermatoctes immatures au niveau des épидидymes. Les constatations observées au niveau du système reproducteur mâle étaient considérées comme secondaires à la dégénérescence des tubes séminifères. Les modifications observées au niveau du système reproducteur mâle allaient de pair avec les effets antiprolifératifs du temsirolimus et avec une diminution des taux de testostérone. Il n'y a pas eu de détermination des taux de testostérone au cours des études menées chez le singe avec le temsirolimus ou le sirolimus, mais des diminutions des taux de testostérone testiculaire ont été notées lors des études sur le sirolimus chez le rat. Ces diminutions ont été attribuées en partie à la suppression induite par le sirolimus de l'activité de clivage des chaînes latérales des stéroïdes au niveau des mitochondries testiculaires.

On a observé une boiterie, avec ou sans signes de fracture osseuse, chez les rats (surtout les rats mâles) recevant du temsirolimus. Bien que la cause spécifique de la boiterie chez les rats recevant du temsirolimus soit inconnue, on sait que le sirolimus peut induire chez les rats mâles une boiterie accompagnée d'ostéopénie et de fracture osseuse et associée à une baisse de la testostérone.

Chez les rates, on a observé une diminution du poids des ovaires et, sur le plan microscopique, une atrophie des ovaires, de l'utérus et du col ou la présence de kystes lutéaux ou folliculaires. L'étiologie de ces constatations est inconnue, mais une réduction de poids corporel pourrait avoir joué un rôle. En plus des modifications observées dans le cadre des études sur la toxicité de doses multiples chez le rat, des effets fonctionnels (diminution des corps jaunes) ont été observés lors d'une étude sur l'effet de diverses doses sur la fertilité chez la rate.

On a observé chez le singe une inflammation du cæcum et du côlon et des modifications des selles (diarrhée, selles molles ou non moulées, selles glaireuses ou liquides). Ces constatations

ont été considérées comme secondaires aux effets antiprolifératifs du temsirolimus, y compris l'atrophie du tissu lymphoïde associé au tube digestif (GALT), et à l'altération de la flore physiologique de l'intestin. On a observé chez le singe des modifications clinicopathologiques (augmentation du taux de fibrinogène et de neutrophiles) compatibles avec une inflammation légère du cæcum et du côlon.

On a observé chez les rongeurs des abrasions, une inflammation ou une ulcération de la peau compatibles avec l'effet antiprolifératif du temsirolimus sur les tissus en cours de régénération et sur le système immunitaire. Les lésions cutanées chez la souris étaient compatibles avec une dermatite ulcérate, une affection bien connue chez la souris. On a observé des modifications clinicopathologiques (augmentation du taux de fibrinogène et de neutrophiles, diminution du taux d'albumine et augmentation du taux de globuline) compatibles avec une inflammation légère chez la souris et le rat. On a observé des éruptions cutanées chez le singe dans l'étude d'administration intraveineuse de 9 mois.

On a observé une dégénérescence myocardique chez le rat et la souris. La dégénérescence myocardique survient spontanément chez les rats de laboratoire ne recevant aucun traitement, et son incidence et son degré de gravité augmentent avec l'âge, en particulier chez les mâles. Chez les rats traités par temsirolimus, cette progression a été observée plus précocement que chez les animaux témoins du même âge, avec une incidence et une gravité accrues. Chez la souris, une cardiomyopathie a été notée chez 1 femelle sur 10 recevant 100 mg/kg pendant 2 semaines. Une amyloïdose cardiaque a été constatée chez une souris femelle ayant reçu le temsirolimus par voie orale, à raison de 100 mg/kg, pendant 3 mois. L'augmentation d'incidence et de gravité de la dégénérescence myocardique (parfois appelée myocardopathie spontanée du rat) était une exacerbation d'un phénomène naturel chez le rat et pourrait ne pas s'appliquer à l'humain.

On a observé chez le rat une augmentation du nombre de macrophages alvéolaires pulmonaires sans inflammation notable, qui était compatible avec une phospholipidose. L'accumulation de phospholipides dans les macrophages alvéolaires pulmonaires chez le rat est retrouvée avec un grand nombre de composés différents et n'est généralement pas un indice d'effets indésirables chez l'humain. On n'a pas observé d'augmentation des macrophages alvéolaires pulmonaires avec une accumulation de phospholipides chez les souris et les singes ayant reçu du temsirolimus. L'aspect et l'étiologie des modifications pulmonaires sont distincts de la pneumopathie inflammatoire interstitielle (observée lors d'études cliniques menées avec le temsirolimus) et il n'y a pas de relation entre les deux états.

On a observé une élévation du taux de cholestérol chez la souris, le rat et le singe. Bien que cette élévation ait été en règle générale de faible amplitude et qu'elle n'ait pas été considérée comme un effet indésirable, on a observé une hypercholestérolémie et une hyperlipémie chez l'humain après administration de temsirolimus.

Les principaux résultats observés au cours des études sur la toxicité de doses multiples par voie intraveineuse chez le rat et le singe sont fournis dans le tableau 6 ci-dessous.

**Tableau 6 : Principaux résultats observés au cours des études sur la toxicité de doses multiples par voie i.v. chez le rat et le singe**

Type d'étude	Espèce/souche; n	Voie; Durée	Dose (mg/kg)	Principaux effets observés
Administration une fois par jour	Rats/S-D; 5/sexe/niveau de dose	Intraveineuse; 2 semaines	0 0,1 0,25 1 2,5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de mortalité ou d'observation clinique liée au temsirolimus.</li> <li>• Le poids corporel total a diminué pour tous les niveaux de dose (de 4 % à 24 %). La consommation alimentaire a légèrement diminué pour tous les niveaux de dose.</li> <li>• Diminution des GB aux doses <math>\geq 1</math> mg/kg, essentiellement en rapport avec une diminution des lymphocytes. Diminution des plaquettes pour tous les niveaux de dose. Augmentation des neutrophiles aux doses <math>\geq 1</math> mg/kg et augmentation du taux de fibrinogène pour tous les niveaux de dose.</li> <li>• Augmentation du glucose aux doses <math>\geq 0,25</math> mg/kg, augmentation du taux de cholestérol aux doses <math>\geq 0,1</math> mg/kg, diminution de l'albumine aux doses <math>\geq 0,25</math> mg/kg et augmentation du taux de globuline aux doses <math>\geq 1</math> mg/kg.</li> <li>• Diminution du poids du thymus aux doses <math>\geq 0,1</math> mg/kg; ce phénomène était corrélé à une petitesse du thymus et à une atrophie thymique aux doses <math>\geq 0,1</math> mg/kg.</li> <li>• Hypocellularité médullaire aux doses <math>\geq 0,25</math> mg/kg<sup>a</sup>.</li> <li>• Diminution du poids des testicules aux doses <math>\geq 1</math> mg/kg; ce phénomène était corrélé à une dégénérescence très légère à modérée des tubes séminifères à 2,5 mg/kg. Atrophie épithéliale prostatique très légère à légère aux doses <math>\geq 0,1</math> mg/kg et atrophie des vésicules séminales aux doses <math>\geq 0,25</math> mg/kg.</li> <li>• Fracture au niveau d'un cal sur la partie proximale du tibia chez 2 rats mâles à 2,5 mg/kg<sup>b</sup>.</li> <li>• Vacuolisation très légère à légère des cellules des îlots de Langerhans aux doses <math>\geq 0,25</math> mg/kg<sup>c</sup>. Augmentation de l'incidence ou du degré de gravité de la vacuolisation hépatocellulaire aux doses <math>\geq 0,1</math> mg/kg et dégénérescence vacuolaire des tubules rénaux aux doses <math>\geq 0,25</math> mg/kg.</li> <li>• Augmentation de l'incidence et du degré de gravité de la dégénérescence myocardique aux doses <math>\geq 0,1</math> mg/kg<sup>d</sup>.</li> <li>• Augmentation du nombre de macrophages au niveau des alvéoles pulmonaires, de périvasculite et d'inflammation pulmonaire caractérisée par un épaississement des septums alvéolaires et par des alvéoles contenant quelques cellules inflammatoires aux doses <math>\geq 0,1</math> mg/kg<sup>e</sup>.</li> <li>• À l'exception des fractures osseuses, les modifications observées sur le plan clinicopathologique, les variations du poids des organes et les constatations macroscopiques et microscopiques n'ont pas été considérées comme des effets indésirables ou limitant la dose. Les fractures osseuses ont été considérées comme un effet indésirable, compte tenu de la nature des constatations.</li> <li>• DSENO : non déterminée.</li> </ul>

**Tableau 6 : Principaux résultats observés au cours des études sur la toxicité de doses multiples par voie i.v. chez le rat et le singe**

Type d'étude	Espèce/souche; n	Voie; Durée	Dose (mg/kg)	Principaux effets observés
Cyclique (cycles de 5 jours à raison d'une dose par jour, séparés par une période de 9 jours sans administration)	Rats/S-D; 15/sexe/niveau de dose	Intraveineuse; 4 cycles	0 0,1 0,5 2,5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de mortalité liée au temsirolimus.</li> <li>• Boiterie chez un mâle à 2,5 mg/kg<sup>b</sup>. On n'a pas observé de fracture à l'examen macroscopique ou microscopique.</li> <li>• Diminution du poids corporel (de 4 % à 19 %) aux doses ≥ 0,5 mg/kg, avec une légère diminution de la consommation alimentaire. Ces phénomènes étaient plus marqués au cours des semaines de traitement par rapport aux semaines sans traitement.</li> <li>• Cataractes de la suture antérieure ou cataractes corticales à 2,5 mg/kg<sup>c</sup>.</li> <li>• Au cours des semaines de traitement, le taux de plaquettes et le taux de GB (lymphocytes, monocytes, éosinophiles et basophiles) ont diminué pour tous les niveaux de dose; ces effets ont été réversibles au cours de la première semaine sans traitement, et les valeurs étaient similaires ou supérieures à celles des animaux témoins. Le taux de neutrophiles a augmenté aux doses ≥ 0,5 mg/kg et le taux de fibrinogène a augmenté pour tous les niveaux de dose.</li> <li>• Augmentation du taux de glucose et de cholestérol aux doses ≥ 0,1 mg/kg. Diminution du taux d'albumine aux doses ≥ 0,1 mg/kg et augmentation du taux de globuline à 2,5 mg/kg.</li> <li>• Diminution du poids des testicules à 2,5 mg/kg; ce phénomène était corrélé à une petitesse des testicules, à une dégénérescence très légère à grave des tubes séminifères et à la présence de cellules tubulaires géantes. Petitesse des vésicules séminales, de la prostate et des épидидymes à 2,5 mg/kg; ce phénomène était corrélé à une légère atrophie prostatique et à une hypospermie très légère à marquée ou à la présence de spermatozoïdes légèrement immatures au niveau des épидидymes. Dans la plupart des cas, la dégénérescence des tubes séminifères a été considérée comme réversible à cause de la présence de cellules germinales et de cellules de Sertoli à l'aspect normal. En cas de dégénérescence grave au cours de laquelle les tubes séminifères étaient uniquement bordés par des cellules de Sertoli, la dégénérescence pouvait ne pas être réversible et était considérée comme indésirable.</li> <li>• Diminution du poids des ovaires aux doses ≥ 0,1 mg/kg. Ceci n'a pas été considéré comme un effet indésirable en raison de la faible amplitude de variation et de l'absence de corrélations macroscopiques ou microscopiques.</li> <li>• Augmentation de l'incidence d'atrophie lymphoïde très légère des ganglions lymphatiques cervicaux ou mésentériques et d'atrophie thymique très légère à légère aux doses ≥ 0,1 mg/kg. Ceci n'a pas été considéré comme un effet indésirable en raison du degré de gravité léger à très léger.</li> <li>• Augmentation du nombre de macrophages alvéolaires pulmonaires (très légère à légère) et de dégénérescence myocardique (très légère à modérée) pour tous les niveaux de dose de temsirolimus<sup>d,e</sup>.</li> <li>• Survenue de vacuolisation hépatocellulaire très légère à modérée dont l'incidence et la gravité étaient accrues aux doses ≥ 0,1 mg/kg.</li> <li>• Augmentation de l'incidence de panniculite au point d'injection aux doses ≥ 0,1 mg/kg; de gravité très légère, elle n'a pas été retenue comme un effet indésirable.</li> <li>• DSENO : 0,5 mg/kg. SSC<sub>0-24</sub> à la DSENO : mâles - 650 ng•h/ml, femelles - 460 ng•h/ml.</li> </ul>
Administration une fois par semaine	Rats/S-D; 15/sexe/niveau de dose (récupération 10/sexe aux	Intraveineuse; 6 mois (période de récupération de 3 mois)	0 0,1 0,5 2,5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un animal recevant 0,5 mg/kg/semaine et un animal recevant 2,5 mg/kg/semaine sont décédés d'une maladie des voies urinaires inférieures. Ces décès n'ont pas été attribués au temsirolimus.</li> <li>• Baisse du poids corporel pour toutes les doses étudiées, de 7 % à 29 % à</li> </ul>

**Tableau 6 : Principaux résultats observés au cours des études sur la toxicité de doses multiples par voie i.v. chez le rat et le singe**

Type d'étude	Espèce/souche; n	Voie; Durée	Dose (mg/kg)	Principaux effets observés
	niveaux 0 et 2,5)			<p>la fin du traitement, et de 24 % à la fin de la période de récupération (à 2,5 mg/kg). La baisse de poids observée aux doses <math>\geq 0,5</math> mg/kg a été considérée comme un effet indésirable en raison de l'amplitude de la variation. La consommation alimentaire a diminué aux doses <math>\geq 0,5</math> mg/kg au cours du traitement et à 2,5 mg/kg pendant la période de récupération.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• À la douzième semaine, on a observé à 2,5 mg/kg des cataractes corticales précoces chez 13/25 mâles et 1/25 femelles (cataractes de la suture antérieure, opacités corticales antérieures débutantes ou cataractes polaires postérieures)<sup>f</sup>. À la 25<sup>e</sup> semaine, l'incidence et le degré de gravité des cataractes avaient augmenté (observation à 0,5 mg/kg chez 3/14 mâles et à 2,5 mg/kg chez 16/24 mâles et 2/25 femelles). À la fin de la période de récupération, les cataractes étaient toujours présentes chez les animaux préalablement atteints, mais on n'a pas observé de néoformation de cataracte. On a observé des opacités oculaires à l'examen clinique et des cataractes très légères ou modérées à l'examen microscopique à la fin de la période de traitement chez les mâles à 0,5 ou 2,5 mg/kg.</li> <li>• Diminution des lymphocytes corrélée à une atrophie lymphoïde à 2,5 mg/kg. Augmentation des neutrophiles et du taux de fibrinogène aux doses <math>\geq 0,1</math> mg/kg.</li> <li>• Augmentation du taux de cholestérol et diminution du taux de triglycérides aux doses <math>\geq 0,1</math> mg/kg; augmentation du glucose aux doses <math>\geq 0,5</math> mg/kg; et diminution du taux de protéines totales (essentiellement du taux d'albumine) aux doses <math>\geq 0,5</math> mg/kg; diminution du taux de globuline à 2,5 mg/kg.</li> <li>• Diminution du poids de la glande pituitaire à la fin de la période de traitement aux doses <math>\geq 0,1</math> mg/kg. Le poids de la glande pituitaire était similaire à celui du groupe témoin à la fin de la période de récupération. Il n'y avait pas de constatations macroscopiques ou microscopiques particulières.</li> <li>• Diminution du poids des testicules à la fin de la période de traitement et de la période de récupération à 2,5 mg/kg; ce phénomène était corrélé à une petitesse des testicules et à une dégénérescence des tubes séminifères à la fin de la période de traitement (gravité très légère à marquée) et à la fin de la période de récupération (gravité modérée à marquée). La dégénérescence des tubes séminifères a été considérée comme un effet indésirable à 2,5 mg/kg en raison de la gravité des lésions à la fin de la période de traitement et de la période de récupération. Diminution du poids de la prostate corrélée à une atrophie prostatique très légère à légère, à la présence d'une quantité légère à modérée de débris cellulaires au niveau de la lumière épидидymaire et à une hypospermie très légère à marquée aux doses <math>\geq 0,5</math> mg/kg à la fin de la période de traitement et chez les animaux durant la période de récupération. Diminution très légère à légère du contenu des vésicules séminales aux doses <math>\geq 0,1</math> mg/kg à la fin de la période de traitement, mais pas chez les animaux durant la période de récupération. Les modifications prostatiques n'ont pas été considérées comme des effets indésirables; elles ont été considérées comme secondaires à la dégénérescence tubulaire.</li> <li>• Atrophie utérine à la fin de la période de traitement à tous les niveaux de dose; ceci n'a pas été observé chez les animaux pendant la période de récupération. On n'a pas observé de kystes folliculaires ovariens à la fin de la période de traitement, mais on en a observé chez 4/10 animaux durant la période de récupération. L'atrophie utérine peut avoir été en partie liée à la diminution du poids corporel, mais en raison du faible</li> </ul>

**Tableau 6 : Principaux résultats observés au cours des études sur la toxicité de doses multiples par voie i.v. chez le rat et le singe**

Type d'étude	Espèce/souche; n	Voie; Durée	Dose (mg/kg)	Principaux effets observés
				<p>degré de gravité, ni l'atrophie utérine, ni la présence de kystes folliculaires ovariens n'ont été considérées comme des effets indésirables.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminution du poids du thymus aux doses <math>\geq 0,5</math> mg/kg à la fin de la période de traitement et pendant la période de récupération (à 2,5 mg/kg); ce phénomène était corrélé à une petitesse du thymus à 0,1 et à 2,5 mg/kg et à une atrophie thymique très légère à modérée aux doses <math>\geq 0,5</math> mg/kg à la fin de la période de traitement. Augmentation de l'incidence d'atrophie lymphoïde très légère à modérée au niveau des tissus lymphoïdes associés au tube digestif (GALT) et des ganglions lymphatiques mésentériques aux doses <math>\geq 0,1</math> mg/kg et au niveau des ganglions lymphatiques mandibulaires aux doses <math>\geq 0,5</math> mg/kg. Augmentation de l'incidence d'hypocellularité médullaire chez les mâles aux doses <math>\geq 0,5</math> mg/kg<sup>a</sup>. L'atrophie lymphoïde et l'hypocellularité médullaire n'ont pas été observées chez les animaux pendant la période de récupération. Infiltrat de macrophages pigmentés au niveau des ganglions lymphatiques mésentériques à la fin de la période de traitement chez les animaux traités et à la fin de la période de récupération chez les animaux traités et le groupe témoin; ces phénomènes n'ont pas été considérés comme des effets indésirables car ils n'étaient pas accompagnés de modifications dégénératives et lors de la période de récupération, leur incidence et leur gravité étaient similaires chez les femelles du groupe témoin et les femelles traitées par temsirolimus.</li> <li>• Diminution du poids de la rate chez les mâles aux doses <math>\geq 0,1</math> mg/kg à la fin de la période de traitement et chez les animaux lors de la période de récupération. Augmentation de l'incidence d'hémosidérose aux doses <math>\geq 0,1</math> mg/kg à la fin de la période de traitement et lors de la période de récupération, phénomène qui pourrait traduire un renouvellement accru des GR. Les modifications spléniques n'ont pas été considérées comme des effets indésirables en raison de la faible amplitude de variation pondérale et du faible degré de gravité des lésions.</li> <li>• Diminution du poids du cœur aux doses <math>\geq 0,5</math> mg/kg à la fin de la période de traitement et lors de la période de récupération. Augmentation de l'incidence de dégénérescence myocardique aux doses <math>\geq 0,1</math> mg/kg à la fin de la période de traitement, mais pas lors de la période de récupération<sup>d</sup>.</li> <li>• Diminution du poids du foie à 2,5 mg/kg à la fin de la période de traitement et lors de la période de récupération. Nécrose très légère à légère aux doses <math>\geq 0,1</math> mg/kg à la fin de la période de traitement, mais pas lors de la période de récupération<sup>f</sup>. Augmentation de l'incidence d'inflammation à cellules mononucléées dans le groupe traité à la fin de la période de traitement et à la fin de la période de récupération. Ceci n'a pas été considéré comme un effet indésirable en raison de l'incidence réduite et du faible degré de gravité.</li> <li>• Augmentation de l'incidence de macrophages alvéolaires pulmonaires aux doses <math>\geq 0,1</math> mg/kg à la fin de la période de traitement (gravité très légère à marquée) et de récupération (gravité très légère à légère)<sup>e</sup>.</li> <li>• DSENO : 0,1 mg/kg. SSC<sub>0-168</sub> à la DSENO : mâles - 591 ng•h/ml, femelles - 328 ng•h/ml.</li> </ul>
Administration une fois par jour	Singes/ macaques de Buffon; 1/sexe/niveau	Intraveineuse; 2 semaines	0 0,1 0,25 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de mortalité et pas d'effet lié au temsirolimus sur la consommation alimentaire ou sur les examens biochimiques.</li> <li>• Diarrhée ou selles molles chez plusieurs singes tout le long de l'étude, y compris chez un animal témoin; cependant, compte tenu du moment de</li> </ul>

**Tableau 6 : Principaux résultats observés au cours des études sur la toxicité de doses multiples par voie i.v. chez le rat et le singe**

Type d'étude	Espèce/souche; n	Voie; Durée	Dose (mg/kg)	Principaux effets observés
	de dose		2,5	<p>l'apparition de la diarrhée (à la 2<sup>e</sup> semaine) chez les animaux recevant 2,5 mg/kg, il se peut que la diarrhée ait été liée à l'administration de temsirolimus chez ces animaux.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminution du poids corporel (de 9 % à 11 %) par comparaison au poids préthérapeutique aux doses <math>\geq 1</math> mg/kg.</li> <li>• Diminution du nombre de lymphocytes par rapport aux valeurs préthérapeutiques chez tous les singes, y compris ceux du groupe témoin. L'amplitude de la variation était plus importante chez les animaux traités à la dose de 2,5 mg/kg que chez les animaux témoins. Les taux de fibrinogène ont augmenté chez tous les animaux étudiés, y compris chez les animaux témoins; l'amplitude de variation était plus importante chez les animaux traités aux doses <math>\geq 0,25</math> mg/kg que chez les animaux témoins.</li> <li>• Testicules de petite taille, d'apparence normale et immatures chez le mâle traité à la dose de 1 mg/kg; en raison de la taille réduite de l'échantillon, on ne peut exclure un effet du temsirolimus au niveau testiculaire.</li> <li>• Atrophie lymphoïde au niveau des ganglions lymphatiques cervicaux ou mésentériques (très légère à légère) et du thymus (très légère à marquée) aux doses <math>\geq 0,1</math> mg/kg.</li> <li>• Inflammation des cryptes au niveau du cæcum et du côlon chez 2 singes (un animal témoin et un animal traité à 0,25 mg/kg), avec un degré de gravité plus marqué à la dose de 0,25 mg/kg.</li> <li>• DSENO : 0,1 mg/kg.</li> </ul>
Cyclique (cycles de 5 jours à raison d'une dose par jour, séparés par une période de 9 jours sans administration)	Singes/ macaques de Buffon; 3/sexe/niveau de dose	Intraveineuse; 4 cycles	0 0,1 0,5 2,5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de mortalité et pas d'effet lié au temsirolimus sur le poids corporel, la consommation alimentaire, à l'examen ophtalmoscopique ou sur les paramètres urinaires.</li> <li>• Diarrhée ou selles molles aux doses <math>\geq 0,1</math> mg/kg.</li> <li>• Diminution du nombre de lymphocytes par rapport aux valeurs préthérapeutiques aux doses <math>\geq 0,5</math> mg/kg. Signes de récupération après la première période sans traitement, comme l'indiquait une diminution moins marquée du nombre de lymphocytes chez ces animaux. Augmentation du taux de fibrinogène aux doses <math>\geq 0,1</math> mg/kg. Augmentation du nombre de plaquettes aux doses <math>\geq 0,5</math> mg/kg. Augmentation du TP (de 1 seconde) à 2,5 mg/kg et du TCA (de 1 à 3 secondes) aux doses <math>\geq 0,1</math> mg/kg. Ces modifications clinicopathologiques n'ont pas été considérées comme des effets indésirables en raison de la faible amplitude de variation.</li> <li>• Augmentation du taux de globuline (par rapport aux valeurs préthérapeutiques chez chaque animal pris individuellement) aux doses <math>\geq 0,5</math> g/kg.</li> <li>• Diminution du poids des testicules aux doses <math>\geq 0,1</math> mg/kg; ce phénomène était corrélé à une dégénérescence légère à marquée des tubes séminifères et à une hypospermie aux doses <math>\geq 0,5</math> mg/kg. Cellules tubulaires géantes chez un mâle à 0,5 mg/kg. La dégénérescence des tubes séminifères n'a pas été considérée comme un effet indésirable; ces modifications ont été considérées comme réversibles à cause de l'aspect normal des cellules de Sertoli et de la présence de cellules germinales.</li> <li>• Petitesse du thymus aux doses <math>\geq 0,1</math> mg/kg. Atrophie lymphoïde très légère à légère du thymus et des ganglions lymphatiques cervicaux ou mésentériques à tous les niveaux de dose et atrophie lymphoïde très légère à modérée de la rate aux doses <math>\geq 0,5</math> mg/kg.</li> <li>• Inflammation du cæcum à 2,5 mg/kg, consistant en une infiltration focale de neutrophiles dans la muqueuse. Ce phénomène n'a pas été considéré comme un effet indésirable, étant donné la distribution focale</li> </ul>

**Tableau 6 : Principaux résultats observés au cours des études sur la toxicité de doses multiples par voie i.v. chez le rat et le singe**

Type d'étude	Espèce/souche; n	Voie; Durée	Dose (mg/kg)	Principaux effets observés
				de la lésion et le faible degré de gravité. <ul style="list-style-type: none"> <li>DSENO : 2,5 mg/kg. SSC<sub>0-24</sub> à la DSENO : 3 448 ng•h/ml.</li> </ul>
Administration une fois par semaine	Singes/ macaques de Buffon; 4/sexe/niveau de dose (récupération 3/sexe à 2,5)	Intraveineuse; 9 mois (récupération 3 mois)	0 0,1 0,5 2,5	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deux femelles ont été euthanasiées (aux doses de 0,1 et 2,5 mg/kg) en raison d'un amaigrissement extrême et de modifications chroniques des selles liés au temsirolimus. Les constatations liées au temsirolimus ont été une atrophie lymphoïde du thymus, des ganglions lymphatiques mésentériques et du tissu lymphoïde associé au tube digestif chez la femelle à 2,5 mg/kg et la présence d'érosions, de kystes et d'infiltrat inflammatoire cellulaire mixte au niveau de la muqueuse caecale ou colique ainsi qu'une atrophie lymphoïde du thymus et des ganglions lymphatiques mandibulaires chez la femelle à 0,1 mg/kg.</li> <li>Augmentation de l'incidence de modification des selles aux doses <math>\geq 0,1</math> mg/kg et augmentation de la persistance et de l'étendue d'éruptions cutanées aux doses <math>\geq 0,5</math> mg/kg. Les modifications des selles ont été considérées comme des effets indésirables aux doses <math>\geq 0,5</math> mg/kg. L'augmentation des éruptions cutanées était secondaire aux effets chroniques antiprolifératifs et non un effet toxique direct. Diminution du gain pondéral (de 47 % à 53 %) chez les mâles durant la période de traitement aux doses <math>\geq 0,5</math> mg/kg. À 2,5 mg/kg, les femelles ont perdu 0,07 kg par comparaison à un gain de 0,33 kg chez les femelles témoins. La consommation alimentaire a diminué à 2,5 mg/kg. Cependant les modifications de poids corporel n'ont pas été homogènes et les effets sur le gain pondéral et la consommation alimentaire n'ont pas été considérés comme indésirables; ces effets avaient disparu à la fin de la période de récupération.</li> <li>Augmentation du taux de neutrophiles et de fibrinogène. Aux doses <math>\geq 0,1</math> mg/kg, augmentation du taux de cholestérol. Toutes ces modifications clinicopathologiques avaient disparu en partie ou en totalité à la fin de la période de récupération. Il n'a pas été observé d'anomalies liées au temsirolimus à l'examen ophtalmoscopique ou au niveau des analyses urinaires.</li> <li>Diminution du poids des testicules aux doses <math>\geq 0,5</math> mg/kg; ce phénomène était corrélé à une petitesse des testicules et à une légère dégénérescence des tubes séminifères chez un mâle à 2,5 mg/kg. Ce phénomène n'a pas été considéré comme un effet indésirable en raison du léger degré de gravité et de la réversibilité des lésions. Ces phénomènes n'ont pas été observés au cours de la période de récupération.</li> <li>Augmentation de l'incidence d'atrophie lymphoïde du thymus (de gravité très légère à marquée), d'atrophie du tissu lymphoïde associé au tube digestif et des ganglions lymphatiques mandibulaires et mésentériques (de gravité très légère à légère), surtout aux doses <math>\geq 0,5</math> mg/kg. Ces phénomènes n'ont pas été observés au cours de la période de récupération.</li> <li>Augmentation du poids des glandes surrénales aux doses <math>\geq 0,1</math> mg/kg. Pas de constatations macroscopiques ou microscopiques; ce phénomène n'a pas été considéré comme un effet indésirable. Les modifications du poids des glandes surrénales ont été partiellement ou entièrement réversibles lors de la période de récupération.</li> <li>La DSENO n'a pas été déterminée.</li> </ul>

**Tableau 6 : Principaux résultats observés au cours des études sur la toxicité de doses multiples par voie i.v. chez le rat et le singe**

Type d'étude	Espèce/souche; n	Voie; Durée	Dose (mg/kg)	Principaux effets observés
a.				L'hypocellularité médullaire observée chez le rat pourrait avoir été causée par un effet antiprolifératif sur les éléments lymphoïdes de la moelle osseuse. Les éléments lymphoïdes sont présents en plus grand nombre dans la moelle osseuse du rat que chez d'autres espèces.
b.				La boiterie avec ou sans signes de fracture osseuse chez les rats traités par sirolimus (un composé similaire) a été associée à une diminution des taux de testostérone.
c.				Une hyperglycémie et une vacuolisation des îlots de Langerhans ont été observées chez le rat et ont été considérées dans certaines études comme étant liées à des cataractes, à une vacuolisation hépatocytaire et à une vacuolisation tubulaire rénale.
d.				L'augmentation de l'incidence et de la gravité de dégénérescence myocardique (parfois appelée myocardiopathie spontanée du rat) était une exacerbation d'un phénomène naturel chez le rat et pourrait ne pas s'appliquer à l'humain.
e.				On a observé une augmentation du nombre de macrophages alvéolaires pulmonaires chez le rat sans inflammation notable, compatible avec une phospholipidose. L'accumulation de phospholipides dans les macrophages alvéolaires pulmonaires chez le rat est retrouvée avec un grand nombre de composés différents et n'est généralement pas un indice d'effets indésirables chez l'humain.
f.				L'observation de lésions inflammatoires hépatocellulaires focales peut être une constatation fortuite, mais elle peut aussi être un effet du traitement en raison du nombre accru de bactéries dans la circulation entérohépatique.

DSENO = dose sans effet nocif observé; GALT (*gastrointestinal-associated lymphoid tissue*) = tissu lymphoïde associé au tube digestif; GB = globules blancs; GR = globules rouges; n = nombre d'animaux; SSC = surface sous la courbe de concentration en fonction du temps; S-D = Sprague-Dawley; TP = temps de prothrombine; TCA = temps de céphaline activé.

### Carcinogénèse

Aucune étude de carcinogénèse n'a été menée avec le temsirolimus.

### Génotoxicité

Le temsirolimus n'a pas fait preuve de génotoxicité dans une série d'épreuves *in vitro* (mutation inverse chez les bactéries *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*, mutations dans des cellules de lymphome de souris et aberrations chromosomiques dans des cellules d'ovaire de hamster chinois) et *in vivo* (micronoyau de souris). Le sirolimus, le principal métabolite chez l'humain, s'était révélé dénué de pouvoir génotoxique dans la même série d'épreuves.

### Toxicité pour la reproduction et le développement

Les études animales ont montré une toxicité pour la reproduction. Aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée n'a été effectuée auprès de femmes enceintes. TORISEL ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits possibles justifient les risques pour le fœtus.

Les effets du temsirolimus sur la fertilité n'ont pas été évalués avec la voie intraveineuse, mais seulement avec la voie orale chez des rats et des rates. Or la biodisponibilité du temsirolimus administré oralement est limitée et la dose maximale utilisée dans ces études n'a pas produit autant d'exposition au temsirolimus que la dose administrée aux humains. Les effets du temsirolimus à une exposition cliniquement pertinente n'ont donc pas été évalués. Il n'en reste pas moins que, dans le cadre des études sur la voie orale, on a observé une diminution de la fertilité des rats mâles aux doses  $\geq 0,5$  mg/kg. On a observé une infertilité complète à 5 mg/kg. Ces effets sur la fertilité des rats mâles étaient accompagnés d'une dégénérescence des tubes

séminifères, d'une diminution de la concentration et de la motilité du sperme et d'une diminution du poids des organes reproducteurs aux doses  $\geq 0,5$  mg/kg.

Lors d'études de fertilité chez la rate, on a observé une augmentation de l'incidence de perte d'embryon avant implantation et d'échec après nidation aux doses orales  $\geq 0,7$  mg/kg, entraînant une diminution du nombre de fœtus vivants. On a observé une diminution du poids fœtal aux doses  $\geq 1$  mg/kg.

Lors d'études de toxicité orale sur le développement chez le rat, on a observé une augmentation de la mortalité embryonnaire ou fœtale et une diminution de la croissance fœtale aux doses  $> 0,45$  mg/kg.

Lors d'études de toxicité orale sur le développement chez le lapin, on a observé une augmentation de la mortalité embryonnaire ou fœtale et une diminution de la croissance fœtale aux doses  $\geq 0,6$  mg/kg. En outre, chez le lapin, on a observé une augmentation de l'incidence de protrusion intestinale à travers la paroi abdominale à  $0,9$  mg/kg.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 Duran I, Siu LL, Oza AM *et al.* Characterisation of the lung toxicity of the cell cycle inhibitor temsirolimus. *Eu J Cancer* 2006;42:1875-1880.
- 2 Bjornsti M-A, Houghton PJ. The TOR pathway: A target for cancer therapy. *Nature Reviews-Cancer*. 2004;4:335-348.
- 3 Abraham RT. MTOR as a positive regulator of tumor cell responses to hypoxia. *Current Topics in Microbiol Immunol* 2004;279:299-319.
- 4 Bierer BE, Mattila PS, Standaert RF, Herzenberg LA, Burakoff SJ, Crabtree G, *et al.* Two distinct signal transmission pathways in T lymphocytes are inhibited by complexes formed between an immunophilin and either FK506 or rapamycin. *Proceed Nat Acad Sciences USA*.1990;87(23):9231-9235.
- 5 Gelber RD and Goldhirsh A: A new endpoint for the assessment of adjuvant therapy on postmenopausal women with operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1986;4:1772-1779.
- 6 Cole BF, Bonetti M, Zaslavsky AM, Gelber RD. A multi-state Markov chain model for longitudinal, categorical quality-of-life data subject to non-ignorable missingness. *Statistics in Med* 2005;24(15):2317-2334.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

<sup>Pr</sup>**TORISEL**<sup>MC</sup>

Concentré de temsirolimus pour injection  
25 mg/ml

*Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation de TORISEL pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur TORISEL. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.*

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Raisons d'utiliser ce médicament

TORISEL est utilisé pour le traitement du cancer du rein métastatique (après que des cellules cancéreuses se sont propagées ailleurs que dans le rein).

#### Effets de ce médicament

TORISEL est un inhibiteur sélectif de la mTOR (cible mammalienne de la rapamycine) et bloque la croissance et la division des cellules tumorales.

#### Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas TORISEL si vous êtes allergique (hypersensible) au temsirolimus, au sirolimus ou à un tout autre ingrédient de TORISEL.

#### Ingrédient médicamenteux

Temsirolimus

#### Ingrédients non médicamenteux importants

TORISEL : alcool déshydraté, *d,l*-alpha-tocophérol, propylène glycol, acide citrique anhydre

DILUANT pour TORISEL : polysorbate 80, polyéthylène glycol 400, alcool déshydraté.

#### Formes posologiques

Concentré pour injection. Chaque millilitre contient 25 mg de temsirolimus.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

Le traitement par TORISEL doit être prescrit et surveillé par un médecin expérimenté dans l'administration de médicaments anticancéreux.

Les effets secondaires graves possibles de TORISEL comprennent :

- Réactions allergiques (d'hypersensibilité)/Réactions associées à la perfusion
- Augmentation de la glycémie
- Augmentation de la vulnérabilité aux infections
- Inflammation chronique des poumons (pneumopathie interstitielle)
- Insuffisance rénale

**Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser TORISEL si l'une des situations suivantes s'applique à votre cas :**

- Vous êtes allergique (hypersensible) aux antihistaminiques ou ne pouvez pas prendre d'antihistaminiques pour d'autres raisons médicales.
- Vous êtes allergique (hypersensible) au sirolimus (utilisé pour empêcher le rejet par l'organisme d'un rein transplanté).
- Vous ressentez une soif excessive ou une envie d'uriner plus fréquente. TORISEL peut augmenter la glycémie (taux de sucre dans le sang). Ceci peut nécessiter la mise en route d'une insulinothérapie ou d'un traitement hypoglycémiant oral, ou l'augmentation des doses.
- Vous avez eu récemment de la fièvre, des sueurs, des frissons ou un diagnostic d'infection. Comme TORISEL peut affaiblir votre système immunitaire, vous pourriez être plus susceptible de contracter une infection pendant votre traitement.
- Vous avez un essoufflement, une toux et de la fièvre, ou des symptômes respiratoires nouveaux ou qui s'aggravent.
- Vous avez des problèmes de rein (en plus du cancer du rein) ou de foie.
- Vous avez un taux de cholestérol élevé. TORISEL peut augmenter le taux de triglycérides ou de cholestérol. Ceci peut nécessiter un traitement hypolipémiant.
- Vous allez être opéré, vous venez de subir une opération majeure ou vous présentez une plaie non cicatrisée suite à une opération : vous devez signaler ces faits à votre médecin avant de prendre ce médicament car TORISEL peut augmenter le risque de complications au niveau de la cicatrisation.

- Vous avez prévu de vous faire vacciner pendant votre traitement par TORISEL. Sachez que l'efficacité du vaccin pourrait être réduite. Le recours à un vaccin vivant et le contact étroit avec une personne ayant reçu un vaccin vivant doivent être évités durant le traitement par TORISEL.
- Vous avez un trouble de la coagulation ou vous prenez un anticoagulant. TORISEL peut augmenter le risque d'hémorragie, dans le cerveau par exemple.
- Vous êtes enceinte ou vous songez à le devenir. TORISEL peut interférer avec la croissance et le développement du bébé à naître. Vous devez prendre un moyen de contraception fiable durant votre traitement et pendant 3 mois après la dernière dose de TORISEL.
- Vous êtes un homme et vous avez une partenaire capable de procréer. Les effets de TORISEL sur le fœtus et le sperme sont inconnus. Vous devez prendre un moyen de contraception fiable durant le traitement et pendant 3 mois après la dernière dose de TORISEL.
- Vous allaitez un bébé. Les femmes ne doivent pas allaiter durant le traitement car ce médicament pourrait nuire à la croissance et au développement du bébé. On ignore si TORISEL passe dans le lait maternel.

## INTERACTIONS DE CE MÉDICAMENT

Si vous prenez ou avez pris récemment des médicaments, quels qu'ils soient, y compris des médicaments en vente libre, il faut en informer votre médecin.

Certains médicaments peuvent affecter la dégradation ou le métabolisme de TORISEL. Vous devez notamment informer votre médecin si vous prenez les médicaments suivants :

- des inhibiteurs de la protéase (utilisés dans le traitement du VIH) comme l'indinavir, le nelfinavir ou le ritonavir;
- des macrolides (comme la clarithromycine ou l'érythromycine) ou des antifongiques (comme l'itraconazole, la kétoconazole ou le voriconazole) utilisés pour traiter les infections;
- de la néfazodone ou des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine utilisés pour traiter la dépression;
- des antiépileptiques, y compris la carbamazépine, la phénytoïne et les barbituriques;
- de la rifabutine utilisée pour traiter les infections chez les personnes porteuses du VIH;
- de la rifampicine utilisée pour traiter les infections;
- du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Posologie habituelle

TORISEL sera toujours préparé et administré par un médecin ou un autre professionnel de la santé.

La dose recommandée de TORISEL est de 25 mg perfusée en 30 à 60 minutes une fois par semaine. Avant l'administration de votre dose de TORISEL, on vous administrera peut-être un antihistaminique par voie intraveineuse (dans une veine).

### Surdose

Si vous pensez que vous pourriez avoir reçu trop de TORISEL, dites-le immédiatement à votre médecin ou à l'infirmière ou appeler un centre antipoison.

### Dose oubliée

Si vous pensez que vous pourriez avoir sauté une dose, dites-le immédiatement à votre médecin.

## EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, TORISEL peut produire des effets secondaires chez certains patients.

**Les effets secondaires très fréquents de TORISEL, survenant chez plus de 1 patient sur 10, sont les suivants :**  
Sensation de faiblesse générale, enflure due à une rétention d'eau, douleur (y compris dans l'abdomen, le dos ou la poitrine), fièvre, nausée, anorexie, diarrhée, vomissements, enflure et lésions dans la bouche ou le tube digestif, toux, faible nombre de globules rouges, mal de gorge, infections, hyperglycémie, taux de cholestérol élevé, douleur articulaire, abcès, infections des voies urinaires, anomalies fonctionnelles rénales, essoufflement, saignement de nez, nez qui coule, éruption, démangeaisons, trouble des ongles, acné, peau sèche, modification du goût, perte de poids et insomnie.

**Les effets secondaires fréquents de TORISEL, survenant chez moins de 1 patient sur 10 mais chez plus de 1 patient sur 100, sont les suivants :**  
Hypertension artérielle, ballonnement abdominal, inflammation des gencives, douleur buccale, conjonctivite, analyses sanguines montrant une modification de la fonction du foie, taux faible de phosphate dans le sang, taux faible de potassium dans le sang pouvant entraîner une faiblesse musculaire, des secousses musculaires ou une anomalie du rythme cardiaque, augmentation de la coagulation sanguine (y compris thrombose veineuse et embolie pulmonaire), infections des voies respiratoires supérieures, pneumonie, pneumopathie interstitielle (inflammation ou infection des poumons), réactions allergiques (d'hypersensibilité), perte du goût, inflammation des follicules de la peau, baisse du nombre

de globules blancs, baisse du nombre de lymphocytes et problèmes de cicatrisation après une opération.

Si l'un de ces effets secondaires s'aggrave ou si vous remarquez tout autre effet secondaire qui ne figure pas sur ce dépliant, veuillez en parler à votre médecin ou à votre pharmacien.

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
<b>Très fréquent</b>			
Soif excessive ou envie fréquente d'uriner suggérant une élévation de la glycémie		✓	
Fièvre, sueurs ou frissons, ou autres symptômes suggérant une infection		✓	
Élévation du taux de triglycérides ou de cholestérol pouvant nécessiter un traitement hypolipémiant		✓	
<b>Fréquent</b>			
Enflure ou difficulté à respirer suggérant une réaction allergique (réaction d'hypersensibilité ou à la perfusion)			✓
Essoufflement, toux et fièvre suggérant une inflammation ou une infection des poumons		✓	
<b>Peu fréquent</b>			
Réduction du volume d'urine, enflure du corps, fatigue, douleur abdominale suggérant une insuffisance rénale		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous ressentez un effet inattendu lors de la prise de TORISEL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

## CONSERVATION DU MÉDICAMENT

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

Conservez au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Gardez le flacon dans son emballage en carton afin de le protéger de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament après la date d'expiration figurant sur le contenant.

Les solutions de perfusion doivent être utilisées au plus tard 6 heures après dilution et tout médicament non utilisé doit être jeté.

## DÉCLARATION D'EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

**Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves qu'ils peuvent avoir. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en informer Santé Canada :**

**Par téléphone (sans frais d'appel) : 866-234-2345  
Par télécopieur (sans frais d'appel) : 866-678-6789  
Par courriel : [CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca](mailto:CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca)  
Sur le Web : [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)**

**Par la poste :  
Santé Canada  
Direction générale des produits de santé et des aliments  
Direction des produits de santé commercialisés  
Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés  
Bureau national de Canada Vigilance  
Immeuble de la protection de la santé, pré Tunney,  
I.A. 0701C  
Ottawa ON K1A 0K9**

**REMARQUE : Avant d'aviser Santé Canada, vous devriez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.**

## **POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, en consultant le site suivant :

<http://www.wyeth.ca/fr>

ou en communiquant avec le promoteur, Wyeth Canada, au : 1-800-461-8844.

Wyeth Canada a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 14 juillet 2008