

MONOGRAPHIE

^{Pr}GD*-TEMSIROLIMUS

Temsirolimus

Concentré pour injection

25 mg/mL

Inhibiteur de la kinase mTOR – antinéoplasique

* GD- est une marque de commerce de Pfizer Canada inc.
GenMed, division de Pfizer Canada inc., licencié

GenMed, division de Pfizer Canada inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland, Québec
H9J 2M5

Date de révision:
3 mars 2017

Numéro de contrôle: 202438

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	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	19
SURDOSAGE	22
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
STABILITÉ ET CONSERVATION	27
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	27
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	29
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	29
ESSAIS CLINIQUES	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	34
TOXICOLOGIE	36
BIBLIOGRAPHIE	48
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	49

PrGD-TEMSIROLIMUS

(Concentré de temsirolimus pour injection)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Excipients d'importance clinique
Perfusion intraveineuse	Concentré pour injection, 25 mg/mL	Alcool déshydraté
	Diluant	Alcool déshydraté <i>Pour la liste complète, voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

GD-Temsirolimus (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 (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées).

La survie globale dans un sous-groupe de patients âgés de 65 ans ou plus (n = 64) traités par le temsirolimus 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

GD-Temsirolimus n'est pas indiqué chez l'enfant. On n'a pas établi l'efficacité du temsirolimus chez 71 enfants (âge : 1 à 21 ans) atteints de tumeurs solides avancées récurrentes ou réfractaires (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

CONTRE-INDICATIONS

GD-Temsirolimus (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 GD-Temsirolimus (*voir* FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

GD-Temsirolimus est également contre-indiqué chez les patients présentant un taux de bilirubine supérieur à 1,5 fois la limite supérieure de la normale [LSN] (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

GD-Temsirolimus doit être prescrit par un professionnel de la santé qualifié ayant de l'expérience dans la prise en charge de l'adénocarcinome rénal métastatique. GD-Temsirolimus 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* « Système immunitaire – Infections » ci-dessous)
- Pneumopathie interstitielle (*voir* « Appareil respiratoire » ci-dessous)
- Insuffisance rénale (*voir* « Dysfonctionnements rénal » 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 de lymphome ou d'autre cancer, principalement au niveau de la peau.

Appareil cardiovasculaire

GD-Temsirolimus est associé à un allongement faible (< 10 ms) mais statistiquement significatif de l'intervalle QT/QTc (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Électrophysiologie cardiaque).

Une hypertension a été signalée chez 14 patients (7 %) recevant le temsirolimus, comparativement à 8 patients (4 %) recevant l'interféron dans l'étude sur l'adénocarcinome du rein (3066K1-304-WW). Dans l'étude 3066-K1-155-US, la tension artérielle diastolique et systolique des sujets a continué à augmenter régulièrement jusqu'à 48 heures après l'administration du temsirolimus (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES).

Interactions médicament-médicament

Agents inducteurs du métabolisme médié par la CYP3A

Des agents tels que la carbamazépine, la phénytoïne, les barbituriques, la rifabutine, la rifampicine et le millepertuis sont des inducteurs puissants de la 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 la CYP3A4/5. La marge 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 de la CYP3A4/5 n'a pas été évaluée (*voir* SURDOSAGE).

Agents inhibiteurs du métabolisme médié par la 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 de la 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 la CYP3A4. L'administration d'un agent qui n'est pas susceptible d'inhiber la CYP3A4 doit être considérée (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques

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

Des réactions évoquant un œdème de Quincke (y compris des réactions retardées se produisant deux mois après le début du traitement) ont été observées chez certains patients qui recevaient le temsirolimus et un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et/ou un

bloqueur des canaux calciques (p. ex., l'amlodipine) de manière concomitante (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Système endocrinien et métabolisme

Hyperglycémie et intolérance au glucose

L'utilisation du temsirolimus 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 du temsolorimus 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 l'instauration d'un traitement hypolipémiant ou une augmentation de sa dose. Il faut réaliser un dosage sérique du cholestérol et des triglycérides avant et pendant le traitement par GD-Temsirolimus.

Appareil digestif

On a enregistré des cas de perforation de l'intestin (certains mortels) chez des patients qui ont reçu le temsirolimus (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES).

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). Des cas de pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (parfois mortelle) ont été signalés chez des patients traités par le temsirolimus, qui recevaient également pour la plupart des corticostéroïdes ou d'autres agents immunosuppresseurs. Dans certains cas, on peut envisager l'administration d'un traitement prophylactique contre la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*; cela dit, une telle démarche n'est étayée par aucun essai clinique prospectif.

Sepsie

Des cas de sepsie (y compris des cas de choc septique) ont été signalés chez des patients traités par le temsirolimus.

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, antiamentaire, antivaricelleux, antityphoïdique TY21a et le BCG.

Appareil locomoteur

Une myalgie, une arthralgie et une élévation de la créatine phosphokinase sérique ont été observées chez des sujets traités par le temsirolimus.

Considérations péri-opératoires

Problèmes de cicatrisation

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

Dysfonctionnement rénal

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 temsirolimus.

L'effet d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de GD-Temsirolimus n'a pas été étudié.

Dysfonctionnement hépatique

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 d'une thrombocytopénie.

Le temsirolimus a été évalué dans le cadre d'une étude de phase I avec réglage posologique auprès de 110 patients présentant des tumeurs malignes de stade avancé et dont la fonction rénale était normale ou altérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou grave (bilirubine > 1,5 x LSN), on a constaté un taux accru de manifestations indésirables et de mortalité, y compris des décès causés par l'évolution d'un cancer sous-jacent, au cours de l'étude.

GD-Temsirolimus est contre-indiqué chez les patients présentant un taux de bilirubine supérieur à 1,5 fois la LSN en raison d'un risque accru de mortalité, y compris des décès causés par l'évolution d'un cancer sous-jacent (*voir* CONTRE-INDICATIONS).

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on traite des patients atteints d'une légère insuffisance hépatique. On a noté une augmentation des concentrations du temsirolimus et de son métabolite, le sirolimus, chez les patients présentant des taux d'ASAT ou de bilirubine élevés. On pourrait envisager d'administrer une dose plus faible (15 mg/semaine) aux patients atteints d'une légère insuffisance hépatique (bilirubine > 1-1,5 x LSN ou ASAT > LSN avec bilirubine ≤ LSN). Il est recommandé de mesurer les taux d'ASAT et de bilirubine avant d'amorcer un traitement par le temsirolimus et à intervalles réguliers par la suite (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Appareil respiratoire

Pneumopathie interstitielle

Des cas de pneumopathie interstitielle, parfois mortels, sont survenus pendant le traitement par le temsirolimus. Certains patients étaient asymptomatiques, et des infiltrats, y compris des opacités en verre dépoli et des condensations, ont été dépistés à la tomодensitométrie 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 asymptomatiques¹. Certains patients ont dû interrompre le traitement par le temsirolimus ou recevoir un traitement par des corticostéroïdes ou des antibiotiques, alors que d'autres patients ont poursuivi leur traitement par le temsirolimus sans intervention supplémentaire.

Il est recommandé de soumettre les patients à une évaluation radiologique (tomodensitométrie pulmonaire ou radiographie pulmonaire) avant d'instaurer le traitement par le temsirolimus et à intervalles réguliers par la suite, même en l'absence de symptômes respiratoires cliniques.

Il est recommandé d'assurer une surveillance étroite des patients, afin de déceler toute apparition de symptômes respiratoires cliniques. Advenant des symptômes cliniquement importants, il y aurait lieu d'interrompre l'administration du temsirolimus jusqu'à ce que les symptômes aient disparu et que les examens radiographiques montrent une amélioration de la pneumopathie. Il faut tenir compte des infections opportunistes comme la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* lors de l'établissement du diagnostic différentiel. Un traitement empirique par corticostéroïdes ou antibiotiques serait à envisager. Par ailleurs, on peut envisager d'administrer un traitement prophylactique contre la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* aux patients qui doivent prendre des corticostéroïdes; cela dit, une telle démarche n'est étayée par aucun essai clinique prospectif.

Sensibilité et résistance

Réactions d'hypersensibilité/Réactions associées à la perfusion

Les réactions d'hypersensibilité et les réactions associées à la perfusion de temsirolimus (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 GD-Temsirolimus 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 GD-Temsirolimus.

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 H₁ étant recommandée avant le début de la perfusion intraveineuse de temsirolimus, il convient d'utiliser GD-Temsirolimus 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 GD-Temsirolimus, 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 H₁ (tel que la diphenhydramine), si cela n'a pas été fait (POSOLOGIE ET ADMINISTRATION), ou d'un antagoniste des récepteurs H₂ (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 GD-Temsirolimus 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 GD-Temsirolimus 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 GD-Temsirolimus 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 GD-Temsirolimus.

Femmes qui allaitent

On ignore si GD-Temsirolimus 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

On dispose de peu de données sur l'utilisation du temsirolimus chez l'enfant. Une étude exploratoire de phase I/II a porté sur l'innocuité et les paramètres pharmacodynamiques du temsirolimus chez 71 enfants (59 patients de 1 à 17 ans et 12 patients de 18 à 21 ans) atteints de tumeurs solides avancées récurrentes ou réfractaires. On n'a pas établi l'efficacité du temsirolimus auprès de cette population.

Personnes âgées (65 ans ou plus)

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

Selon les résultats d'une étude de phase III sur le traitement de l'adénocarcinome rénal, les personnes âgées seraient plus susceptibles de présenter des effets indésirables, notamment l'œdème, la diarrhée et la pneumonie.

La survie globale dans un sous-groupe de patients âgés de 65 ans ou plus (n = 64) traités par le temsirolimus 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.

Dysfonctionnement rénal

L'effet d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de GD-Temsirolimus n'a pas été étudié (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Dysfonctionnement rénal).

Dysfonctionnement hépatique

GD-Temsirolimus est contre-indiqué chez les patients présentant un taux de bilirubine supérieur à 1,5 fois la LSN (*voir* CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Dysfonctionnement hépatique, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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 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 le temsirolimus 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 le temsirolimus 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'ASAT et la leucopénie.

Effets indésirables du médicament observés lors des essais cliniques

Étude 1 sur l'adénocarcinome rénal (3066K1-304-WW)

L'étude 1 est un essai ouvert, de phase 3, à répartition aléatoire, comportant trois groupes : un groupe recevant de l'interféron alpha (IFN- α) en monothérapie, un groupe recevant le temsirolimus en monothérapie et un groupe recevant un traitement associant le temsirolimus et de l'IFN- α . Au total, 616 patients ont été traités. Deux cents patients ont reçu une dose hebdomadaire d'IFN- α , 208 patients ont reçu 25 mg de temsirolimus une fois par semaine et 208 patients ont reçu un traitement associant IFN- α et temsirolimus 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 temsirolimus et de l'IFN- α 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- α (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 temsirolimus en monothérapie sont énumérés. Les données concernant les mêmes effets indésirables dans le groupe sous IFN- α 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 temsirolimus par voie i.v. dans l'étude 1

Effets indésirables	Temsirolium 25 mg n = 208		IFN- α n = 200	
	Tous grades confondus ^a n (%)	Grades 3 et 4 ^a n (%)	Tous grades confondus ^a n (%)	Grades 3 et 4 ^a n (%)
Quelconques	208 (100)	139 (67)	199 (100)	155 (78)
Troubles sanguins et du système lymphatique				
Anémie	94 (45)	41 (20)	83 (42)	43 (22)
Thrombocytopénie	28 (14)	3 (1)	16 (8)	0 (0)
Troubles gastro-intestinaux				
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 ^b	86 (41)	6 (3)	19 (10)	0 (0)
Vomissements	40 (19)	4 (2)	57 (29)	5 (3)
Constipation	43 (21)	0 (0)	37 (19)	1 (< 1)
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Asthénie	106 (51)	23 (11)	127 (64)	52 (26)
Œdème ^c	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)
Céphalées	32 (15)	1 (< 1)	29 (15)	0 (0)
Infections et infestations				
Infections ^d	52 (25)	6 (3)	19 (10)	4 (2)
Infection des voies urinaires ^e	39 (19)	3 (1)	30 (15)	4 (2)
Pharyngite	25 (12)	0 (0)	3 (2)	0 (0)
Rhinite	25 (10)	0 (0)	4 (2)	0 (0)
Investigations				
Élévation de la créatinine sanguine	30 (14)	6 (3)	21 (10)	1 (1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
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)
Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs				
Dorsalgie	41 (20)	6 (3)	28 (14)	3 (2)
Arthralgie	37 (18)	2 (1)	29 (15)	2 (1)
Troubles du système nerveux				
Dysgueusie ^f	41 (20)	0 (0)	17 (9)	0 (0)
Insomnie	24 (12)	1 (1)	30 (15)	0 (0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Dyspnée	58 (30)	18 (9)	48 (24)	11 (6)

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

Effets indésirables	Temsiroliimus 25 mg n = 208		IFN- α n = 200	
	Tous grades confondus ^a n (%)	Grades 3 et 4 ^a n (%)	Tous grades confondus ^a n (%)	Grades 3 et 4 ^a n (%)
Toux	53 (26)	2 (1)	29 (15)	0 (0)
Épistaxis	25 (12)	0 (0)	7 (4)	0 (0)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Éruption cutanée ^g	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)

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

^b Y compris la stomatite aphteuse, la glossite, l'ulcération buccale, la mucite et la stomatite.

^c Y compris l'œdème facial et l'œdème périphérique.

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

^e Y compris la dysurie, l'hématurie, la pollakiurie et la cystite.

^f Y compris la perte de goût et l'altération du goût.

^g 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 du temsirolimus :

Hémorragie – hémorragie gastro-intestinale (4 %); hématurie (3,8 %); hémorragie vésicale (1 %); hémoptysie (2,4 %) (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*)

Troubles oculaires – conjonctivite (y compris des troubles lacrymaux) (7 %)

Troubles gastro-intestinaux – distension abdominale (4 %); gingivite (2 %); douleur buccale (2 %); perforation de l'intestin fatale (1 %); dysphagie (3 %); gastrite (1 %)

Troubles généraux et réactions au point d'administration – altération de la cicatrisation (1 %)

Système immunitaire – réactions allergiques ou d'hypersensibilité (9 %)

Infections et infestations – pneumonie (7 %); infection des voies respiratoires supérieures (7 %); syndrome grippal (3 %); candidose buccale (2 %); sinusite (2 %); folliculite (2 %); laryngite (1 %); infection de plaies/infection de plaies post-opératoires (1 %); infection fongique/dermatite fongique (2 %)

Investigations – élévation de l'aspartate aminotransférase (8 %); élévation de l'alanine aminotransférase (6 %)

Troubles du métabolisme et de l'alimentation – diabète sucré (5 %); déshydratation (5 %)

Troubles psychiatriques – anxiété (8 %); somnolence (7 %); dépression (4 %)

Troubles rénaux et urinaires – insuffisance rénale aiguë, parfois mortelle (1,4 %); dysurie (4,8 %); douleur aux reins (2,4 %); protéinurie (2 %); pollakiurie (1,4 %); azotémie (1,4 %); rétention urinaire (1 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux – épanchement pleural (5 %); pneumopathie interstitielle/pneumonite, parfois mortelle (2 %)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés – dermatite exfoliative (8 %)

Troubles vasculaires – hypertension (7 %) (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS); thromboembolie veineuse (y compris thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire [dont certains cas mortels]) (2 %); thrombophlébite (1 %)

Les effets indésirables suivants ont été constatés peu souvent ($\geq 0,1$ % et < 1 %) et pourraient être associés à l'utilisation du temsirolimus :

Troubles cardiaques – épanchement péricardique (susceptible d'être important sur le plan hémodynamique et de nécessiter une intervention) (1 %)

Troubles du système nerveux – étourdissements (9 %); paresthésie (6 %); convulsion (0,5 %)

Étude 2 sur l'adénocarcinome rénal (3066K1-200-WW)

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 temsirolimus administrées à des patients atteints d'adénocarcinome rénal à un stade avancé et ayant déjà été traités. 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 temsirolimus par voie intraveineuse une fois par semaine.

L'incidence et la nature des effets indésirables notés dans le groupe sous 25 mg de temsirolimus étaient généralement similaires à celles qui ont été observées dans le cadre de l'étude déterminante de phase 3 (étude 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 temsirolimus par voie i.v. dans l'étude 1

Anomalie biologique	Temsirrolimus 25 mg n = 208		IFN- α n = 200	
	Tous grades confondus ^a n (%)	Grades 3 et 4 ^a n (%)	Tous grades confondus ^a n (%)	Grades 3 et 4 ^a n (%)
Quelconque	208 (100)	139 (67)	199 (100)	155 (78)
Hématologie				
Réduction de l'hémoglobine	195 (94)	41 (20)	180 (90)	43 (22)
Réduction des lymphocytes ^b	110 (53)	33 (16)	106 (53)	48 (24)
Réduction des neutrophiles ^b	39 (19)	10 (5)	58 (29)	19 (10)
Réduction des plaquettes	84 (40)	3 (1)	51 (26)	0 (0)
Réduction des leucocytes	67 (32)	1 (1)	93 (47)	11 (6)
Chimie				
Augmentation des phosphatases alcalines	141 (68)	7 (3)	111 (56)	13 (7)
Augmentation de l'ASAT	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)

^a Selon la version 3.0 des critères CTC du NCI.

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

Effets indésirables observés depuis la commercialisation du médicament

Les effets indésirables suivants ont été constatés depuis l'homologation du temsirolimus. Il est impossible de déterminer la fréquence des effets indésirables observés après la commercialisation d'un produit, car la taille de la population exposée au médicament est plus ou moins imprécise.

Troubles cardiovasculaires

Les effets indésirables suivants ont été observés depuis la commercialisation du produit : des réactions retardées (survenant deux mois après le début du traitement) évoquant un œdème de Quincke chez certains patients recevant un traitement concomitant par le temsirolimus et un

inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), un épanchement pleural, un épanchement péricardique (susceptible d'être important sur le plan hémodynamique et de nécessiter une intervention), un arrêt cardiaque et une convulsion.

Réactions d'hypersensibilité/Réactions associées à la perfusion

Des réactions d'hypersensibilité et des réactions associées à la perfusion, qui ont parfois menacé la vie du patient et rarement causé la mort, ont été associées à l'administration du temsirolimus (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs

On a signalé des cas de rhabdomyolyse chez des patients qui ont reçu le temsirolimus.

Troubles respiratoires

Des cas d'embolie pulmonaire (y compris des cas mortels) ont été signalés. On a également fait état de cas de pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* parfois mortelle (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Il y a eu des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome mains-pieds chez des patients qui ont reçu le temsirolimus.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'administration du temsirolimus 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 le temsirolimus était administré avec le 5-fluorouracile.

La 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 la CYP3A

La co-administration du temsirolimus avec la rifampicine (600 mg), un inducteur puissant de la CYP3A4/5, n'a pas eu d'effet marqué sur la C_{max} (concentration maximale) et l'ASC du temsirolimus après administration intraveineuse, mais elle a diminué la C_{max} du sirolimus de 65 % et son ASC de 56 % et la somme des ASC (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 la CYP3A4/5. La marge 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 de la CYP3A4/5 n'a pas été évaluée (*voir* SURDOSAGE).

Agents inhibiteurs du métabolisme médié par la CYP3A

La co-administration du temsirolimus (5 mg, un cinquième de la dose clinique recommandée) avec le kétoconazole (400 mg), un inhibiteur puissant de la CYP3A4, à des sujets sains n'a pas eu d'effet marqué sur la C_{max} ou l'ASC du temsirolimus; cependant, l'ASC du sirolimus a été multipliée par 3,1 et la somme des ASC, 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 le temsirolimus et un agent susceptible d'inhiber fortement la CYP3A4 (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interactions avec des médicaments métabolisés par la CYP3A4/5

Le temsirolimus pourrait freiner la clairance métabolique des substrats de la 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 GD-Temsirolimus auxquels une statine est prescrite doivent être avisés de signaler les symptômes tels que douleur ou faiblesse musculaires.

Interactions avec des médicaments métabolisés par la CYP2D6

Dans une étude regroupant 23 sujets sains, la concentration de désipramine (50 mg), un substrat de la CYP2D6, était inchangée lors de la co-administration de 25 mg de temsirolimus. 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 la CYP2D6.

Interactions avec des médicaments qui sont des substrats de la P-glycoprotéine

Dans le cadre d'une étude *in vitro*, le temsirolimus a inhibé le transport de la digoxine, un substrat de la P-gp, avec une CI_{50} de 2 μ M. Les répercussions cliniques de l'administration concomitante de temsirolimus et d'un substrat de la P-gp sont inconnues.

Antiémétiques

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

Interactions avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT/QTc

La co-administration de GD-Temsirolimus et d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT/QTc est à éviter dans la mesure du possible.

Autres interactions pharmacodynamiques

Une hausse du risque d'œdème de Quincke est possible chez les patients qui prennent des inhibiteurs de la mTOR (cible mammalienne de la rapamycine) en association avec du ramipril et/ou de l'amlodipine. Il faut faire preuve de prudence lorsque le temsirolimus est administré en concomitance avec un inhibiteur de l'ECA (p. ex., l'énalapril, le lisinopril et le ramipril) (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*) ou un bloqueur des canaux calciques (p. ex., l'amlodipine).

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 de la CYP3A4 et il peut diminuer les concentrations sanguines des métabolites du temsirolimus (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS* et *INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Effets du médicament sur les résultats des épreuves 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).
- On dispose de peu de données sur l'utilisation du temsirolimus chez l'enfant. On n'a pas établi l'efficacité de GD-Temsirolimus chez des enfants atteints de tumeurs solides avancées récurrentes ou réfractaires (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Populations particulières, Enfants). Par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être faite.
- 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*).
- Le temsirolimus doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont une atteinte hépatique (*voir CONTRE-INDICATIONS*, *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de GD-Temsirolimus 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 GD-Temsirolimus afin de prendre en charge des réactions médicamenteuses soupçonnées. Si retarder le traitement ne fait pas régresser une réaction soupçonnée, la dose de GD-Temsirolimus peut alors être réduite par paliers de 5 mg/semaine.

Insuffisance hépatique

GD-Temsirolimus est contre-indiqué chez les patients présentant un taux de bilirubine supérieur à 1,5 fois la LSN en raison d'un risque accru de mortalité, y compris des décès causés par l'évolution d'un cancer sous-jacent. On pourrait envisager d'administrer une dose plus faible (15 mg/semaine) aux patients atteints d'une légère insuffisance hépatique (bilirubine > 1-1,5 x LSN ou ASAT > LSN avec bilirubine ≤ LSN). Il est recommandé de mesurer les taux d'ASAT et de bilirubine avant d'amorcer un traitement par le temsirolimus et à intervalles réguliers par la suite, car un réglage posologique pourrait s'avérer nécessaire chez certains patients en fonction du degré de l'atteinte hépatique (*voir* CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Administration

Instructions pour l'administration intraveineuse

GD-Temsirolimus (concentré de temsirolimus pour injection et diluant) doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C, à l'abri de la lumière. Durant la manipulation et la préparation des mélanges, GD-Temsirolimus (concentré de temsirolimus pour injection et diluant) 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 GD-Temsirolimus visuellement pour s'assurer de l'absence de particules ou de changement de couleur. Les sacs ou contenants entrant en contact avec GD-Temsirolimus doivent être en verre, en polyoléfine ou en polyéthylène.

NE PAS UTILISER LA SOLUTION SI ELLE CONTIENT DES PARTICULES; UTILISER UNE NOUVELLE FIOLE.

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 GD-Temsirolimus. 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 H₁ (ou l'équivalent), si cela n'a pas été fait, ou d'un antagoniste des récepteurs H₂ (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

La solution diluée (concentré et diluant) doit faire l'objet d'un examen visuel pour s'assurer de l'absence de particules ou de changement de couleur.

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

Étape 1

Injecter 1,8 mL de diluant dans la fiole de concentré GD-Temsirolimus. La fiole de GD-Temsirolimus 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.

Format de la fiole	Volume de diluant devant être ajouté à la fiole	Volume approximatif obtenu	Concentration nominale par mL
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 GD-Temsirolimus 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.

La solution diluée dans son contenant final doit faire l'objet d'un examen visuel pour s'assurer de l'absence de particules.

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.

- GD-Temsirolimus 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 privilégiée 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 en ligne recommandé. 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 afin d'éviter le passage de toute particule dépassant cette dimension. Si l'on n'a pas de dispositif d'administration muni d'un filtre en ligne, on doit installer un filtre au bout de la tubulure (filtre terminal), avant le cathéter donnant accès à la veine du patient. On peut utiliser des filtres terminaux dont la taille des pores varie de 0,2 à 5 microns. On ne recommande pas d'utiliser un filtre terminal avec un dispositif d'administration muni d'un filtre en ligne. Il est important de bien suivre les recommandations mentionnées dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.
- Une fois reconstituée, la solution de GD-Temsirolimus 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 GD-Temsirolimus, 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 GD-Temsirolimus 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 GD-Temsirolimus 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 GD-Temsirolimus par voie intraveineuse. Des doses multiples de temsirolimus aussi élevées que 220 mg/m² (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 le temsirolimus est administré à des doses supérieures à 25 mg.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de la région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le temsirolimus est un inhibiteur sélectif de la mTOR (cible mammalienne de la rapamycine)². 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)³. 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 du temsirolimus 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 temsirolimus, l'inhibition maximale de la protéine ribosomale S6 dans des cellules CD3+ a été de 50 % pendant au moins trois jours.

Électrophysiologie cardiaque : On a étudié l'effet d'une dose i.v. unique de 25 mg de temsirolimus sur l'électrophysiologie cardiaque de 58 sujets volontaires en santé (18-50 ans) dans le cadre d'un essai croisé à répartition aléatoire comprenant trois phases à séquence fixe. Au cours des phases 1 et 2, les sujets ont reçu une perfusion i.v. de placebo à simple insu, seule ou avec 400 mg de moxifloxacine orale en mode ouvert; à la phase 3, tous les sujets ont reçu 25 mg de temsirolimus par perfusion i.v. à simple insu.

Le temsirolimus a provoqué une augmentation statistiquement significative de l'intervalle QTc, de la première heure jusqu'à 48 heures après l'administration. Le suivi par ECG n'était pas assez long (48 heures) pour permettre de caractériser la cessation de cet effet. La plus forte hausse était de 8,05 ms (IC à 90 % : 5,77-10,34 ms); elle a été enregistrée 36 heures après l'administration.

Dans un autre essai regroupant des sujets atteints d'une affection hématologique maligne, on a évalué l'intervalle QTc chez 103 patients après l'administration de temsirolimus à une dose maximale de 175 mg. Un sujet dont l'intervalle QTcF était normal au départ affichait une augmentation de plus de 60 ms à la 12^e semaine de traitement.

On soupçonne plusieurs médicaments qui provoquent un allongement cliniquement significatif de l'intervalle QT/QTc d'accroître le risque de torsade de pointes. Le temsirolimus doit être administré avec prudence aux patients qui présentent ou pourraient présenter un allongement de l'intervalle QTc, notamment en présence d'une hypokaliémie ou d'une hypomagnésémie, du syndrome du QT long congénital de même que chez les sujets qui prennent des antiarythmiques ou d'autres médicaments prolongeant l'intervalle QT et un traitement par anthracyclines à haute dose cumulative.

Pharmacocinétique

Après l'administration intraveineuse d'une seule dose de 25 mg à des patients atteints de cancer, l'ASC 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 ASC du sirolimus et du temsirolimus dans le sang entier augmentait, mais de manière non proportionnelle, avec la dose.

Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques^a 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 _{max} (ng/mL)	ASC (ng•h/mL)	ASC _{somme} ^b (Eq ng•h/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (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

^a N = 13. Pour la C_{max}, N = 5; pour la T_{1/2}, N = 2.

^b L'ASC_{somme} 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 sanguines⁴. La constante de dissociation (K_d) 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^e, 90^e 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 la 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 la CYP3A4/5 et la CYP2D6 avec des valeurs respectives du ratio C_{max}/K_i 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, l'ASC 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

On n'a pas établi l'efficacité de GD-Temsirolimus chez l'enfant (*voir* INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE *et* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

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 m² [1,4 à 1,8 m²]), sept patients ont reçu une dose de 15 mg/m² de temsirolimus (24 mg [21 à 28 mg]) par voie intraveineuse. Chez ces patients, la C_{max} moyenne (ET) dans le sang entier était de 1 014 (316) ng/mL; l'ASC_{somme}, 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_{max} 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. Il est contre-indiqué chez les patients présentant un taux de bilirubine supérieur à 1,5 fois la LSN. Le temsirolimus doit être administré avec prudence aux insuffisants hépatiques (*voir* CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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 d'une thrombocytopénie. On pourrait envisager d'administrer une dose plus faible (15 mg/semaine) à ces patients (bilirubine > 1-1,5 x LSN ou ASAT > LSN avec bilirubine ≤ LSN).

Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (± écart type) du temsirolimus chez les patients présentant une fonction hépatique normale et chez ceux ayant une légère insuffisance hépatique

Fonction hépatique	ASC (ng•h/mL) – Jour 1 (n)	ASC à l'état d'équilibre (ng•h/mL) – Jour 8 (n)
Normale ^a	2 230 ± 426 (6)	1 900 ± 245 (6)

Insuffisance légère ^b	3 050 ± 1 050 (17)	4 090 ± 4 430 (12)
n = nombre de patients		
a = bilirubine et ASAT ≤ LSN		
b = bilirubine > 1-1,5 x LSN ou ASAT > LSN avec bilirubine ≤ LSN		

L'administration d'une dose de 15 mg aux patients atteints d'une légère insuffisance hépatique permettrait d'obtenir une exposition sanguine au tamsirolimus à peu près équivalente à celle obtenue avec la dose de 25 mg chez les patients qui ont une fonction hépatique normale (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

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 GD-Tamsirolimus est administré à des insuffisants rénaux.

Le concentré pour injection GD-Tamsirolimus n'a pas été étudié chez les patients hémodialysés.

STABILITÉ ET CONSERVATION

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

GD-Tamsirolimus (concentré de tamsirolimus pour injection) et le diluant pour GD-Tamsirolimus sont emballés dans la même boîte et doivent être conservés au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C), à l'abri de la lumière. GD-Tamsirolimus 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 tamsirolimus 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

GD-Tamsirolimus (concentré de tamsirolimus 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, GD-Tamsirolimus 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 GD-Tamsirolimus 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

Concentré pour injection GD-Temsirolimus (temsirolimus) : 30 mg de temsirolimus dans 1,2 mL de concentré (25 mg/mL) par fiole.

Diluant pour le concentré pour injection GD-Temsirolimus (temsirolimus) : 1,8 mL par fiole.

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

Composition

Concentré pour injection GD-Temsirolimus (temsirolimus)

Ingrédient actif : temsirolimus

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

Diluant pour le concentré pour injection GD-Temsirolimus (temsirolimus)

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

Conditionnement

Le concentré pour injection GD-Temsirolimus et le diluant sont contenus dans des fioles en verre transparent, munies d'un bouchon en caoutchouc butyle. Une capsule de couleur différente est utilisée pour GD-Temsirolimus et le diluant.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

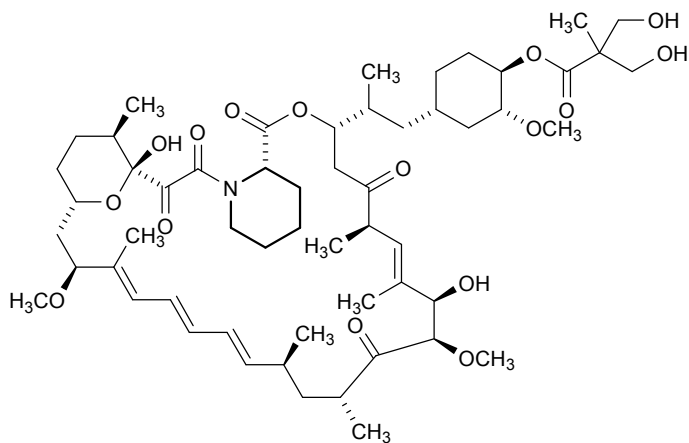
Dénomination commune : Temsirolimus

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 : C₅₆H₈₇NO₁₆

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 du temsirolimus 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 et étude 2) sur lesquels repose l'autorisation de mise sur le marché originale :

Étude 1 sur l'adénocarcinome rénal (3066K1-304-WW)

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- α) en monothérapie (n = 207), soit le temsirolimus en monothérapie (25 mg par semaine; n = 209), soit le traitement associant le temsirolimus et de l'IFN- α (n = 210).

L'association de 15 mg de temsirolimus à l'IFN- α n'a pas produit une amélioration significative de la survie globale par comparaison à la monothérapie par IFN- α (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 le temsirolimus en monothérapie et le groupe traité par IFN- α en monothérapie sont décrits dans cette section.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques de la population étudiée sont détaillées dans le tableau 5. Les caractéristiques démographiques et pathologiques de départ étaient équilibrées entre les groupes de traitement.

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques et autres caractéristiques de départ chez les patients de l'étude clinique 1

Caractéristique	Temsirolimus 25 mg n (%)	IFN- α n (%)
Nombre total de patients dans le groupe de traitement	209	207
Age		
< 65 ans	145 (69,4)	142 (68,6)
\geq 65 ans	64 (30,6)	65 (31,4)
Sexe		
Féminin	70 (33,5)	59 (28,5)
Masculin	139 (66,5)	148 (71,5)
Race		
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)
Néphrectomie antérieure		
Non	70 (33,5)	68 (32,9)
Oui	139 (66,5)	139 (67,1)
Stade de la maladie au départ		
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)
Type cytologique principal		
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)

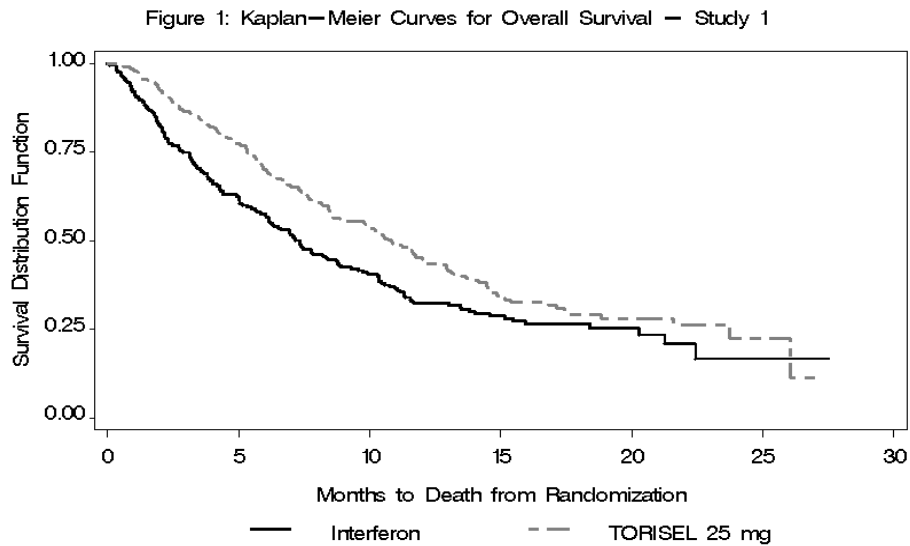
Résultats de l'étude

Dans l'étude 1, le traitement par 25 mg de temsirolimus a été associé à un avantage significatif sur le plan statistique par comparaison au traitement par IFN- α 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 le temsirolimus qu'avec l'IFN- α . La figure 1 est une courbe de la survie globale dans l'étude 1 selon la méthode de Kaplan-Meier.

Le temsirolimus a été également associé à des avantages significatifs sur le plan statistique par comparaison au traitement par IFN- α 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 6.

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 6 : Résumé des résultats d'efficacité de l'étude clinique 1 sur le tamsirolimus^a

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

^a D'après l'évaluation de l'investigateur.

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

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

^d Une comparaison est considérée comme significative sur le plan statistique si la valeur de p est < 0,0159 (limite de décision O'Brien-Fleming fixée à 446 décès).

^e Basé sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié en fonction d'une néphrectomie antérieure et par région.
IC = intervalle de confiance; SO = sans objet

Dans l'étude clinique 1, 31 % des patients traités par le tamsirolimus étaient âgés de 65 ans ou plus. Comparativement aux patients traités par IFN- α , la survie globale médiane des patients traités par le tamsirolimus 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*)^{5,6}. 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- α , le traitement par 25 mg de tamsirolimus 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 (3066K1-200-WW)

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 temsirolimus 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 temsirolimus 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 temsirolimus 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 temsirolimus 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 temsirolimus 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 xénogreffes 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.

Dans les cellules rénales embryonnaires humaines, le temsirolimus a produit une inhibition du courant ionique dans les canaux potassiques hERG; le taux d'inhibition était fonction de la concentration, variant de 13,3 %, à 3 μ M, à 28,0 %, à 10 μ M (concentrations nominales). Les concentrations plus élevées n'ont pu être évaluées à cause de la solubilité limitée empêchant la définition de la CI_{50} . Les concentrations étudiées dépassent la C_{max} moyenne du médicament libre observée chez les patients atteints de cancer (0,0738 μ M).

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^e jour de gestation par rapport au 9^e 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 la 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 de la CYP3A4. Le temsirolimus peut inhiber la clairance métabolique de substrats de la CYP3A4/5 ou de la CYP2D6, mais pas de la CYP2C9 ni de la 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 spermatozoïdes 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 myocardiopathie 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 7 ci-dessous.

Tableau 7 : 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"> • Pas de mortalité ou d'observation clinique liée au temsirolimus. • 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. • Diminution des GB aux doses ≥ 1 mg/kg, essentiellement en rapport avec une diminution des lymphocytes. Diminution des plaquettes pour tous les niveaux de dose. Augmentation des neutrophiles aux doses ≥ 1 mg/kg et augmentation du taux de fibrinogène pour tous les niveaux de dose. • Augmentation du glucose aux doses $\geq 0,25$ mg/kg, augmentation du taux de cholestérol aux doses $\geq 0,1$ mg/kg, diminution de l'albumine aux doses $\geq 0,25$ mg/kg et augmentation du taux de globuline aux doses ≥ 1 mg/kg. • Diminution du poids du thymus aux doses $\geq 0,1$ mg/kg; ce phénomène était corrélé à une petitesse du thymus et à une atrophie thymique aux doses $\geq 0,1$ mg/kg. • Hypocellularité médullaire aux doses $\geq 0,25$ mg/kg^a. • Diminution du poids des testicules aux doses ≥ 1 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 $\geq 0,1$ mg/kg et atrophie des vésicules séminales aux doses $\geq 0,25$ mg/kg. • Fracture au niveau d'un cal sur la partie proximale du tibia chez 2 rats mâles à 2,5 mg/kg^b. • Vacuolisation très légère à légère des cellules des îlots de Langerhans aux doses $\geq 0,25$ mg/kg^c. Augmentation de l'incidence ou du degré de gravité de la vacuolisation hépatocellulaire aux doses $\geq 0,1$ mg/kg et dégénérescence vacuolaire des tubules rénaux aux doses $\geq 0,25$ mg/kg. • Augmentation de l'incidence et du degré de gravité de la dégénérescence myocardique aux doses $\geq 0,1$ mg/kg^d. • Augmentation du nombre de macrophages au niveau des alvéoles pulmonaires, de périvasculature et d'inflammation pulmonaire caractérisée par un épaissement des septums alvéolaires et par des alvéoles contenant quelques cellules inflammatoires aux doses $\geq 0,1$ mg/kg^e. • 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. • DSENO : non déterminée.

Tableau 7 : 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"> • Pas de mortalité liée au temsirolimus. • Boiterie chez un mâle à 2,5 mg/kg^b. On n'a pas observé de fracture à l'examen macroscopique ou microscopique. • Diminution du poids corporel (de 4 % à 19 %) aux doses \geq 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. • Cataractes de la suture antérieure ou cataractes corticales à 2,5 mg/kg^c. • 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 \geq 0,5 mg/kg et le taux de fibrinogène a augmenté pour tous les niveaux de dose. • Augmentation du taux de glucose et de cholestérol aux doses \geq 0,1 mg/kg. Diminution du taux d'albumine aux doses \geq 0,1 mg/kg et augmentation du taux de globuline à 2,5 mg/kg. • 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. • Diminution du poids des ovaires aux doses \geq 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. • 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 \geq 0,1 mg/kg. Ceci n'a pas été considéré comme un effet indésirable en raison du degré de gravité léger à très léger. • 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^{d,e}. • Survenue de vacuolisation hépatocellulaire très légère à modérée dont l'incidence et la gravité étaient accrues aux doses \geq 0,1 mg/kg. • Augmentation de l'incidence de panniculite au point d'injection aux doses \geq 0,1 mg/kg; de gravité très légère, elle n'a pas été retenue comme un effet indésirable. • DSENO : 0,5 mg/kg. ASC₀₋₂₄ à la DSENO : mâles - 650 ng•h/mL, femelles - 460 ng•h/mL.
Administration une fois par semaine	Rats/S-D; 15/sexe/niveau de dose (récupération 10/sexe aux niveaux 0 et 2,5)	Intraveineuse; 6 mois (période de récupération de 3 mois)	0 0,1 0,5 2,5	<ul style="list-style-type: none"> • 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. • Baisse du poids corporel pour toutes les doses étudiées, de 7 % à 29 % à 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 \geq 0,5 mg/kg a été considérée comme un effet indésirable en raison de l'amplitude de la

Tableau 7 : 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>variation. La consommation alimentaire a diminué aux doses $\geq 0,5$ mg/kg au cours du traitement et à 2,5 mg/kg pendant la période de récupération.</p> <ul style="list-style-type: none"> 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)^c. À la 25^e 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. Diminution des lymphocytes corrélée à une atrophie lymphoïde à 2,5 mg/kg. Augmentation des neutrophiles et du taux de fibrinogène aux doses $\geq 0,1$ mg/kg. Augmentation du taux de cholestérol et diminution du taux de triglycérides aux doses $\geq 0,1$ mg/kg; augmentation du glucose aux doses $\geq 0,5$ mg/kg; et diminution du taux de protéines totales (essentiellement du taux d'albumine) aux doses $\geq 0,5$ mg/kg; diminution du taux de globuline à 2,5 mg/kg. Diminution du poids de la glande pituitaire à la fin de la période de traitement aux doses $\geq 0,1$ 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. 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 épидidymaire et à une hypospermie très légère à marquée aux doses $\geq 0,5$ 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 $\geq 0,1$ 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. 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 degré de gravité, ni l'atrophie utérine, ni la présence de kystes folliculaires ovariens n'ont été considérées comme des effets indésirables. Diminution du poids du thymus aux doses $\geq 0,5$ 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

Tableau 7 : 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>et à 2,5 mg/kg et à une atrophie thymique très légère à modérée aux doses $\geq 0,5$ 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 $\geq 0,1$ mg/kg et au niveau des ganglions lymphatiques mandibulaires aux doses $\geq 0,5$ mg/kg. Augmentation de l'incidence d'hypocellularité médullaire chez les mâles aux doses $\geq 0,5$ mg/kg^a. 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminution du poids de la rate chez les mâles aux doses $\geq 0,1$ 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 $\geq 0,1$ 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. • Diminution du poids du cœur aux doses $\geq 0,5$ 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 $\geq 0,1$ mg/kg à la fin de la période de traitement, mais pas lors de la période de récupération^d. • 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 $\geq 0,1$ mg/kg à la fin de la période de traitement, mais pas lors de la période de récupération^f. 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. • Augmentation de l'incidence de macrophages alvéolaires pulmonaires aux doses $\geq 0,1$ mg/kg à la fin de la période de traitement (gravité très légère à marquée) et de récupération (gravité très légère à légère)^f. • DSENO : 0,1 mg/kg. ASC₀₋₁₆₈ à la DSENO : mâles - 591 ng•h/mL, femelles - 328 ng•h/mL.
Administration une fois par jour	Singes/ macaques de Buffon; 1/sexe/niveau de dose	Intraveineuse; 2 semaines	0 0,1 0,25 1 2,5	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de mortalité et pas d'effet lié au temsirolimus sur la consommation alimentaire ou sur les examens biochimiques. • 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 l'apparition de la diarrhée (à la 2^e 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. • Diminution du poids corporel (de 9 % à 11 %) par comparaison au poids préthérapeutique aux doses ≥ 1 mg/kg. • 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.

Tableau 7 : 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>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 $\geq 0,25$ mg/kg que chez les animaux témoins.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • Atrophie lymphoïde au niveau des ganglions lymphatiques cervicaux ou mésentériques (très légère à légère) et du thymus (très légère à marquée) aux doses $\geq 0,1$ mg/kg. • 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. • DSENO : 0,1 mg/kg.
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"> • 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. • Diarrhée ou selles molles aux doses $\geq 0,1$ mg/kg. • Diminution du nombre de lymphocytes par rapport aux valeurs préthérapeutiques aux doses $\geq 0,5$ 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 $\geq 0,1$ mg/kg. Augmentation du nombre de plaquettes aux doses $\geq 0,5$ mg/kg. Augmentation du TP (de 1 seconde) à 2,5 mg/kg et du TCA (de 1 à 3 secondes) aux doses $\geq 0,1$ mg/kg. Ces modifications clinicopathologiques n'ont pas été considérées comme des effets indésirables en raison de la faible amplitude de variation. • Augmentation du taux de globuline (par rapport aux valeurs préthérapeutiques chez chaque animal pris individuellement) aux doses $\geq 0,5$ g/kg. • Diminution du poids des testicules aux doses $\geq 0,1$ mg/kg; ce phénomène était corrélé à une dégénérescence légère à marquée des tubes séminifères et à une hypospermie aux doses $\geq 0,5$ 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. • Petitesse du thymus aux doses $\geq 0,1$ 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 $\geq 0,5$ mg/kg. • 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 de la lésion et le faible degré de gravité. • DSENO : 2,5 mg/kg. ASC₀₋₂₄ à la DSENO : 3 448 ng·h/mL.
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"> • 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 cæcale ou colique ainsi qu'une atrophie lymphoïde du thymus et des ganglions lymphatiques mandibulaires chez la femelle à 0,1 mg/kg.

Tableau 7 : 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
				<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de l'incidence de modification des selles aux doses $\geq 0,1$ mg/kg et augmentation de la persistance et de l'étendue d'éruptions cutanées aux doses $\geq 0,5$ mg/kg. Les modifications des selles ont été considérées comme des effets indésirables aux doses $\geq 0,5$ 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 $\geq 0,5$ 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. • Augmentation du taux de neutrophiles et de fibrinogène. Aux doses $\geq 0,1$ 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. • Diminution du poids des testicules aux doses $\geq 0,5$ 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. • 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 $\geq 0,5$ mg/kg. Ces phénomènes n'ont pas été observés au cours de la période de récupération. • Augmentation du poids des glandes surrénales aux doses $\geq 0,1$ 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. • La DSENO n'a pas été déterminée.

Tableau 7 : 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; ASC = aire 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. GD-Temsirolimus 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 ≥ 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. *Eur 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 Top 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. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87(23):9231-9235.
- 5 Gelber RD, 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. *Stat Med* 2005;24(15):2317-2334.
- 7 Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R *et al.* Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-81.
- 8 Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, Figlin R, Berkenblit A *et al.* Effect of temsirolimus versus interferon- α on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol* (2009) 26:202–209.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{Pr}GD-Temsirolimus
Concentré de temsirolimus pour injection
25 mg/mL

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

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

Les effets de ce médicament :

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

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas GD-Temsirolimus si :

- vous êtes allergique (hypersensible) au temsirolimus, au sirolimus ou à un tout autre ingrédient de GD-Temsirolimus;
- vous avez des problèmes de foie d'intensité modérée à grave.

L'ingrédient médicinal :

Temsirolimus

Les ingrédients non médicinaux importants :

GD-Temsirolimus : alcool déshydraté, *d,l*-alpha-tocophérol, propylèneglycol, acide citrique anhydre

DILUANT pour GD-Temsirolimus : polysorbate 80, polyéthylèneglycol 400, alcool déshydraté.

La présentation :

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

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

Les effets secondaires graves possibles de GD-Temsirolimus 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 GD-Temsirolimus 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 êtes diabétique ou ressentez une soif excessive ou une envie d'uriner plus fréquente. GD-Temsirolimus 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 des problèmes cardiaques.
- Vous avez un intervalle QT long ou des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT.
- Vous avez des antécédents d'évanouissements.
- Vous avez des antécédents familiaux de mort subite par crise cardiaque avant 50 ans.
- Vous avez un déséquilibre électrolytique (taux faible de potassium ou de magnésium dans votre sang) ou des problèmes de santé qui risquent de causer des troubles électrolytiques (vomissements, diarrhée, déshydratation).
- Vous avez un trouble de la conduite alimentaire ou suivez une diète stricte.
- Vous avez eu récemment de la fièvre, des sueurs, des frissons ou un diagnostic d'infection. Comme GD-Temsirolimus 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 rénaux (en plus du cancer du rein).

- Vous avez des problèmes de foie.
- Vous avez des lésions gastro-intestinales établies ou soupçonnées. GD-Temsirolimus peut causer une perforation de l'intestin. De rares cas mortels ont été signalés.
- Vous avez un taux de cholestérol élevé. GD-Temsirolimus 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 GD-Temsirolimus peut augmenter le risque de complications au niveau de la cicatrisation.
- Vous prenez actuellement un inhibiteur de l'ECA (médicament utilisé pour traiter l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque).
- Vous avez prévu de vous faire vacciner pendant votre traitement par GD-Temsirolimus. 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 GD-Temsirolimus.
- Vous avez un trouble de la coagulation ou vous prenez un anticoagulant. GD-Temsirolimus peut augmenter le risque d'hémorragie, dans le cerveau par exemple.
- Vous éprouvez des douleurs ou une faiblesse musculaires.
- Vous êtes enceinte ou vous songez à le devenir. GD-Temsirolimus 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 GD-Temsirolimus.
- Vous êtes un homme et vous avez une partenaire capable de procréer. Les effets de GD-Temsirolimus 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 GD-Temsirolimus.
- 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 GD-Temsirolimus passe dans le lait maternel.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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 GD-Temsirolimus. 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;
- des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (comme l'énalapril, le ramipril ou le lisinopril) ou des bloqueurs des canaux calciques (comme l'amlodipine) utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou d'autres problèmes cardiovasculaires;
- du millepertuis (*Hypericum perforatum*);
- des médicaments qui allongent l'intervalle QT/QTc;
- des médicaments pouvant affaiblir les mécanismes de défense naturels de l'organisme qui lui permettent de lutter contre les infections (comme les corticostéroïdes).

Des études non humaines ont démontré que GD-Temsirolimus interagit avec la digoxine (utilisée pour traiter l'insuffisance cardiaque).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

GD-Temsirolimus sera toujours préparé et administré par un médecin ou un autre professionnel de la santé.

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

Surdose :

En cas de surdosage, consultez un professionnel de la santé (un médecin, par exemple), le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Apportez toujours votre fiole de médicament étiquetée avec vous, même si elle est vide.

Dose oubliée :

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

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, GD-Temsirolimus peut produire des effets secondaires chez certains patients.

Les effets secondaires très fréquents de GD-Temsirolimus, 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 GD-Temsirolimus, 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.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très fréquent			
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		✓	
Fréquent			
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		✓	
Peu fréquent			
Réduction du volume d'urine, enflure du corps, fatigue, douleur abdominale suggérant une insuffisance rénale		✓	
Maux de ventre, nausées ou sang dans les selles pouvant indiquer la présence de lésions du tube digestif (perforation de l'intestin)		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de GD-Temsirolimus, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

Conservez au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Gardez la fiole dans son emballage en carton afin de la 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 DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- **En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :**
 - **par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou**
 - **par la poste au :**
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

Remarque : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse : <http://www.pfizer.ca>, ou en communiquant avec le promoteur, GenMed, division de Pfizer Canada inc., au 1-800-463-6001.

GenMed, division de Pfizer Canada inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision: 3 mars 2017