

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrTORISEL^{MD}

Temsirolimus pour injection

Solution à 25 mg/mL pour perfusion intraveineuse

Inhibiteur de la kinase mTOR – antinéoplasique

M.D. de Wyeth LLC

Pfizer Canada SRI, licencié

17300, autoroute Transcanadienne

Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date d'autorisation initiale :
21 décembre 2007

Date de révision :
28 juillet 2022

Pfizer Canada SRI

Numéro de contrôle de la présentation : 262250

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.3 Reconstitution	2022-07
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Administration concomitante de cannabidiol et de temsirolimus	2022-07
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	2022-07

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.3 Reconstitution.....	6
4.4 Administration	7
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	14
7.1.1 Femmes enceintes.....	14
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	14
7.1.3 Enfants	14
7.1.4 Personnes âgées.....	15
8 EFFETS INDÉSIRABLES	15
8.1 Aperçu des effets indésirables	15

8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	15
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants.....	20
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	21
8.3.1	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants	21
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	21
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	22
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23
9.1	Interactions médicamenteuses graves	23
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	23
9.3	Interactions médicament-comportement.....	23
9.4	Interactions médicament-médicament.....	23
9.5	Interactions médicament-aliment	25
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	25
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	25
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
10.1	Mode d'action.....	25
10.2	Pharmacodynamie.....	26
10.3	Pharmacocinétique.....	26
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	29
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	30
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		31
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	31
14	ÉTUDES CLINIQUES	31
14.1	Plan et caractéristiques démographiques de l'étude.....	31
14.2	Résultats de l'étude.....	33
15	MICROBIOLOGIE.....	37
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	37
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		60

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

1.1 Enfants

Enfants (1 à 21 ans) : TORISEL n'est pas indiqué chez l'enfant. On n'a pas établi l'efficacité de TORISEL chez 71 enfants (1 à 21 ans) atteints de tumeurs solides avancées récurrentes ou réfractaires (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants*).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées*).

La survie globale dans un sous-groupe de patients âgés de 65 ans ou plus (n = 64) traités par TORISEL a été plus courte que celle observée chez les patients de moins de 65 ans (*voir 14 ÉTUDES 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.

2 CONTRE-INDICATIONS

- TORISEL (temsirrolimus pour injection) est contre-indiqué chez les patients qui ont présenté une anaphylaxie après l'exposition au temsirrolimus, au sirolimus ou à tout autre composant de TORISEL (*voir 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT*).
- TORISEL 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

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

Les manifestations suivantes sont des effets indésirables cliniquement importants :

- Réactions d'hypersensibilité/Réactions associées à la perfusion (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité et résistance*)

- Hyperglycémie et intolérance au glucose (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme*)
- Infections (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire – Infections*)
- Pneumopathie interstitielle (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire*)
- Insuffisance rénale (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale*)

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 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 de TORISEL chez l'enfant. On n'a pas établi l'efficacité de TORISEL chez des enfants atteints de tumeurs solides avancées récurrentes ou réfractaires (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 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 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).
- TORISEL doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont une atteinte hépatique (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

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

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

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

Ajustement posologique

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

Insuffisance hépatique : TORISEL 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 × 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 2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux/par voie parentérale :

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 TORISEL à administrer, il faut suivre un procédé de dilution en deux étapes de manière aseptique en respectant les techniques de manipulation des agents cytotoxiques.

Étape 1

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

Format de la fiole	Volume de diluant à ajouter à la fiole	Volume approximatif du mélange 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 TORISEL obtenue à l'étape 1 par le mélange du concentré et du diluant (10 mg/mL) et injecter rapidement cette solution dans 250 mL de chlorure de sodium à 0,9% afin de garantir un mélange adéquat. Mélanger la solution obtenue en retournant le sac ou la bouteille. Éviter d'agiter trop énergiquement, car cela pourrait entraîner la formation de mousse.

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

Compatibilité et incompatibilité

Le concentré pour injection TORISEL ne doit pas être ajouté directement à des solutions de perfusion aqueuses. Son ajout direct à des solutions de perfusion aqueuses entraîne la précipitation du médicament. Il faut toujours mélanger le concentré pour injection TORISEL avec le diluant fourni avant

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

4.4 Administration

Prémédication

Les patients doivent recevoir un traitement prophylactique par diphenhydramine à raison de 25 à 50 mg (ou un médicament équivalent) par voie intraveineuse, environ 30 minutes avant le début de chaque dose de TORISEL. Si une réaction d'hypersensibilité apparaît durant l'administration du temsirolimus, la perfusion doit être arrêtée. Une fois les symptômes résolus de manière satisfaisante, le traitement peut être repris à la discrétion du médecin, après l'administration d'un antagoniste des récepteurs 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

- L'administration de la solution diluée finale doit être achevée dans les six heures suivant l'ajout du mélange concentré-diluant à la solution injectable de chlorure de sodium.
- TORISEL est administré sous forme de solution intraveineuse en 30 à 60 minutes, une fois par semaine. L'utilisation d'une pompe à perfusion est la méthode 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 **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.
- Une fois reconstituée, la solution TORISEL contient du polysorbate 80, qui augmente le taux d'extraction du phtalate de di(2-éthylhexyle) (DEHP) du matériel en polychlorure de vinyle (PVC). Ce phénomène doit être pris en considération durant la préparation et l'administration de TORISEL, y compris durant la période de conservation après la reconstitution si un contenant en PVC est utilisé. Il est important de bien suivre les recommandations mentionnées dans la section **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

Instructions pour l'administration intraveineuse

TORISEL (temsirrolimus 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, TORISEL (temsirrolimus 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 TORISEL visuellement pour s'assurer de l'absence de particules ou de changement de couleur. Les sacs ou contenants entrant en contact avec TORISEL doivent être en verre, en polyoléfine ou en polyéthylène.

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

5 SURDOSAGE

Il n'existe pas de traitement particulier en cas de surdosage de TORISEL par voie intraveineuse. Des doses multiples de TORISEL aussi élevées que 220 mg/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 TORISEL est administré à des doses supérieures à 25 mg.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Solution 30 mg de temsirrolimus dans 1,2 mL de concentré (25 mg/mL) par fiole	Acide citrique anhydre, alcool déshydraté, <i>d,l</i> -alpha-tocophérol, propylène glycol
	Diluant pour TORISEL (temsirrolimus pour injection) : 1,8 mL par fiole	Alcool déshydraté (éthanol anhydre), polyéthylène glycol 400, polysorbate 80

Le produit TORISEL et le diluant sont contenus dans des fioles en verre transparent, munies d'un bouchon en caoutchouc butyle et d'une capsule de couleur différente. Ces deux fioles sont emballées ensemble dans une même boîte.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

Cancérogenèse et mutagenèse

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

TORISEL est associé à un allongement faible (< 10 ms) mais statistiquement significatif de l'intervalle QT/QTc (*voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque*).

Une hypertension a été signalée chez 14 patients (7 %) recevant TORISEL, 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 8 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 5 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 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Administration concomitante de cannabidiol et de temsirolimus

On a signalé, dans certains cas, une augmentation de la quantité dans le sang d'autres inhibiteurs de la mTOR (cible mammalienne de la rapamycine) durant l'administration concomitante de cannabidiol. Il faut faire preuve de prudence lorsque le temsirolimus est administré en concomitance avec du cannabidiol; il convient de surveiller étroitement les effets indésirables (*voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques

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

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 TORISEL 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 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Système endocrinien et métabolisme

Hyperglycémie et intolérance au glucose

L'utilisation de TORISEL chez des patients atteints d'adénocarcinome rénal a été souvent associée à des augmentations de la glycémie. Dans l'étude 1, une hyperglycémie était présente à au moins une occasion chez plus de 82 % des patients sous temsirolimus et a été considérée comme un effet indésirable (glycémie supérieure à 13,9 mmol/L) chez 15,9 % des patients. Ceci peut nécessiter la mise en route d'une insulinothérapie ou d'un traitement hypoglycémiant oral, ou l'augmentation des doses. Il faut conseiller aux patients de signaler une soif excessive ou toute augmentation du volume ou de la fréquence de leurs mictions.

Hyperlipidémie

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

Appareil digestif

On a enregistré des cas de perforation de l'intestin (certains mortels) chez des patients qui ont reçu TORISEL (*voir 8 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.

Système sanguin et lymphatique

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.

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 3*).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

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.

TORISEL 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 × 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.

TORISEL 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 2 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 × 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 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

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 8 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 TORISEL.

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, antiamentaril, antivaricelleux, antityphoïque TY21a et le BCG.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Dans l'essai de phase III 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.

Appareil locomoteur

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

Considérations périopératoires

Problèmes de cicatrisation

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

Fonction rénale

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 TORISEL.

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

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Voir les sections 7.1.1 Femmes enceintes et 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

Appareil respiratoire

Pneumopathie interstitielle

Des cas de pneumopathie interstitielle, parfois mortels, sont survenus pendant le traitement par TORISEL. Certains patients étaient asymptomatiques, et des infiltrats, y compris des opacités en verre

dépoli et des condensations, ont été dépistés à la tomodensitométrie ou sur la radiographie pulmonaire. D'autres présentaient des symptômes tels que dyspnée, toux, hypoxie et fièvre. Chez 22 patients recevant 25 mg de temsirolimus par semaine par voie intraveineuse pour des tumeurs neuroendocriniennes avancées ou un carcinome de l'endomètre avancé, 8 ont présenté des anomalies pulmonaires compatibles avec une pneumopathie inflammatoire médicamenteuse. La moitié d'entre eux étaient asymptomatiques. Certains patients ont dû interrompre le traitement par TORISEL ou recevoir un traitement par des corticostéroïdes ou des antibiotiques, alors que d'autres patients ont poursuivi leur traitement par TORISEL sans intervention supplémentaire.

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

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

L'administration d'un antihistaminique H₁ étant recommandée avant le début de la perfusion intraveineuse de temsirolimus, il convient d'utiliser TORISEL avec prudence chez les patients ayant une hypersensibilité connue à un antihistaminique ou chez les patients qui ne peuvent recevoir un antihistaminique pour d'autres raisons médicales.

Si, malgré la prémédication, un patient présente une réaction d'hypersensibilité au cours d'une perfusion de TORISEL, celle-ci doit être arrêtée et il faut garder le patient en observation pendant au moins 30 à 60 minutes (en fonction de la gravité de la réaction). Le traitement peut être repris à la

discrétion du médecin, après l'administration d'un antagoniste des récepteurs H₁ (tel que la diphenhydramine), si cela n'a pas été fait (*voir 4 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 TORISEL doit être administrée dans les 6 heures suivant sa préparation (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Appareil cutané

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 %).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée de TORISEL n'a été menée auprès des femmes enceintes. Dans des études de toxicité animale chez le rat et le lapin, on a observé une augmentation de la mortalité embryonnaire ou fœtale et une diminution de la croissance fœtale (*voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE*).

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 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE*).

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

7.1.2 Femmes qui allaitent

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

7.1.3 Enfants

On dispose de peu de données sur l'utilisation de TORISEL chez l'enfant. Une étude exploratoire de phase I/II a porté sur l'innocuité et les paramètres pharmacodynamiques de TORISEL 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 de TORISEL auprès de cette population.

7.1.4 Personnes âgées

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 TORISEL a été plus courte que celle qui a été observée chez les patients de moins de 65 ans (*voir 14 ÉTUDES 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.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables graves suivants ont été associés à l'administration de TORISEL (temsirrolimus pour injection) lors d'essais cliniques et sont discutés plus en détail ailleurs dans la monographie (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*) :

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

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

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

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

L'étude 1 est un essai ouvert, de phase III, à répartition aléatoire, comportant trois groupes : un groupe recevant de l'interféron alpha (IFN- α) en monothérapie, un groupe recevant TORISEL en monothérapie

et un groupe recevant un traitement associant TORISEL 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 TORISEL une fois par semaine et 208 patients ont reçu un traitement associant IFN- α et TORISEL une fois par semaine (voir **14 ÉTUDES CLINIQUES**).

Lorsque les effets indésirables étaient comparés à ceux observés dans les groupes sous monothérapie, le traitement associant 15 mg de TORISEL et de l'IFN- 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 2** montre le pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables apparus pendant le traitement lors de l'étude 1. Les effets indésirables constatés chez au moins 10 % des patients ayant reçu 25 mg de TORISEL en monothérapie sont énumérés. Les données concernant les mêmes effets indésirables dans le groupe sous IFN- α en monothérapie sont fournies à des fins de comparaison.

Tableau 2 – Effets indésirables constatés chez au moins 10 % des patients ayant reçu 25 mg de TORISEL par voie i.v. dans l'étude 1

Effets indésirables	TORISEL		IFN- α	
	25 mg		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)

Tableau 2 – Effets indésirables constatés chez au moins 10 % des patients ayant reçu 25 mg de TORISEL par voie i.v. dans l'étude 1

Effets indésirables	TORISEL		IFN- α	
	25 mg		n = 200	
	Tous grades confondus ^a n (%)	Grades 3 et 4 ^a n (%)	Tous grades confondus ^a n (%)	Grades 3 et 4 ^a n (%)
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)

Tableau 2 – Effets indésirables constatés chez au moins 10 % des patients ayant reçu 25 mg de TORISEL par voie i.v. dans l'étude 1

Effets indésirables	TORISEL 25 mg n = 208		IFN- α n = 200	
	Tous grades confondus ^a	Grades 3 et 4 ^a	Tous grades confondus ^a	Grades 3 et 4 ^a
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Dyspnée	58 (30)	18 (9)	48 (24)	11 (6)
Toux	53 (26)	2 (1)	29 (15)	0 (0)
Épistaxis	25 (12)	0 (0)	7 (4)	0 (0)
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 de TORISEL :

Hémorragie – hémorragie gastro-intestinale (4 %); hématurie (3,8 %); hémorragie vésicale (1 %); hémoptysie (2,4 %) (*voir 7 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*); thromboembolie veineuse (y compris thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire [dont certains cas mortels]) (2 %); thrombophlébite (1 %)

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

L'étude 2 était un essai multicentrique, de phase II, à répartition aléatoire et à double insu, mené chez des patients externes. Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et la pharmacocinétique de trois différentes doses de TORISEL administrées à des patients atteints d'adénocarcinome rénal à un stade avancé et ayant déjà été traités. Cent onze (111) patients ont été répartis de manière aléatoire selon le rapport 1/1/1 de manière à recevoir respectivement 25 mg, 75 mg ou 250 mg de TORISEL par voie intraveineuse une fois par semaine. 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 III (étude 1).

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets indésirables observés au cours des études cliniques chez les enfants.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

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

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 %)

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques chez les enfants.

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'étude clinique

Tableau 3 – Incidence des anomalies biologiques cliniquement importantes constatées chez au moins 10 % des patients ayant reçu 25 mg de TORISEL par voie i.v. dans l'étude 1

Anomalie biologique	TORISEL 25 mg n = 208		IFN- 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)

Tableau 3 – Incidence des anomalies biologiques cliniquement importantes constatées chez au moins 10 % des patients ayant reçu 25 mg de TORISEL par voie i.v. dans l'étude 1

	TORISEL 25 mg n = 208		IFN- α n = 200	
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.

Données après la commercialisation

On ne dispose d'aucune donnée d'études cliniques sur les résultats anormaux aux épreuves de laboratoire observés après la commercialisation.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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 7 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs

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

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 jirovecii* parfois mortelle (*voir 7 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 TORISEL.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

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

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions avec les comportements n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

Agents inducteurs du métabolisme médié par la CYP3A

La co-administration de TORISEL 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 **5 SURDOSAGE**).

Agents inhibiteurs du métabolisme médié par la CYP3A

La co-administration de TORISEL (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 TORISEL et un agent susceptible d'inhiber fortement la CYP3A4 (voir **7 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 TORISEL auxquels une statine est prescrite doivent être avisés de signaler les symptômes tels que douleur ou faiblesse musculaires.

Interactions avec des médicaments métabolisés par 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 TORISEL. Il y avait cependant un écart de 8 heures entre la concentration maximale des deux médicaments lorsqu'ils étaient administrés en même temps. L'ampleur de l'interaction pourrait avoir été réduite. La prudence est de mise quand le temsirolimus est administré avec un agent métabolisé par 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 métoclopramide, l'ondansétron ou la dompéridone, n'a pas été étudiée.

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

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

Cannabidiol

On a signalé, dans certains cas, une augmentation de la quantité dans le sang d'autres inhibiteurs de la mTOR (cible mammalienne de la rapamycine) durant l'administration concomitante de cannabidiol. Il

faut faire preuve de prudence lorsque le temsirolimus est administré en concomitance avec du cannabidiol; il convient de surveiller étroitement les effets indésirables.

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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*) ou un bloqueur des canaux calciques (p. ex., l'amlodipine).

9.5 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.

9.6 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le temsirolimus est un inhibiteur sélectif de la mTOR (cible mammalienne de la rapamycine). 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 tous 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). 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.

10.2 Pharmacodynamie

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

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 TORISEL 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.

10.3 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 4*). 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 4 – 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 sanguines. 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 TORISEL chez l'enfant (*voir 1 INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 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.

Origine ethnique :

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.

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 II 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 2 CONTRAINDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 4 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 × LSN ou ASAT > LSN avec bilirubine ≤ LSN).

Tableau 5 – 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 × 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 temsirolimus à peu près équivalente à celle obtenue avec la dose de 25 mg chez les patients qui ont une fonction hépatique normale (*voir 7 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 TORISEL est administré à des insuffisants rénaux.

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

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

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

TORISEL et son diluant ne doivent pas être utilisés après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

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

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

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

TORISEL (temsirrolimus pour injection) est un agent cytotoxique. Il faut observer les techniques de manipulation particulières du produit.

TORISEL (temsirrolimus pour injection) doit être conservé à l'abri d'une lumière ambiante excessive et de la lumière du soleil durant la manipulation et la préparation des mélanges. Après la reconstitution et avant l'administration, TORISEL doit être examiné visuellement pour s'assurer de l'absence de particules ou de changement de couleur. Les sacs ou contenants entrant en contact avec TORISEL doivent être en verre, en polyoléfine ou en polyéthylène.

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

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

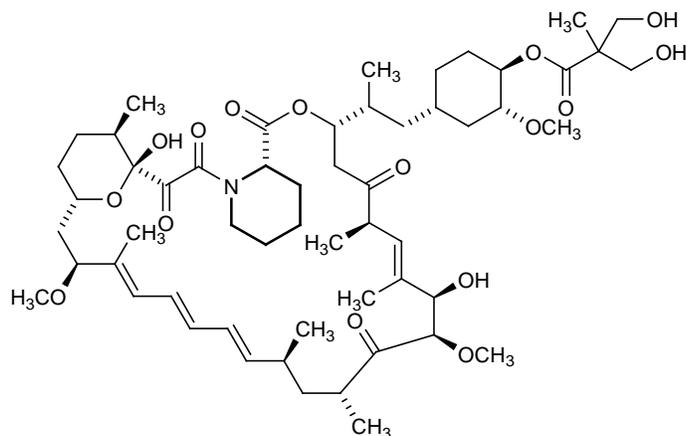
Substance pharmaceutique

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 et masse moléculaire : C₅₆H₈₇NO₁₆, 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.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

L'innocuité et l'efficacité de TORISEL dans le traitement de l'adénocarcinome rénal à un stade avancé ont été étudiées au cours des deux essais cliniques à répartition aléatoire suivants (étude 1 et étude 2) sur lesquels repose l'autorisation de mise sur le marché originale.

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

L'étude 1 était un essai ouvert, multicentrique, de phase III, 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 temps écoulé 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 TORISEL en monothérapie (25 mg par semaine; n = 209), soit le traitement associant TORISEL et de l'IFN- α (n = 210).

Les caractéristiques démographiques de la population étudiée sont détaillées dans le **tableau 6**. Les caractéristiques démographiques et pathologiques de départ étaient équilibrées entre les groupes de traitement.

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

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

Tableau 6 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur l'adénocarcinome rénal

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
1 (3066K1-304-WW)	Essai ouvert, multicentrique, de phase III, à répartition aléatoire, comportant trois groupes d'étude	Groupe TORISEL : 25 mg une fois par semaine	209	< 65 ans : 145 > 65 ans : 64	Femmes : 70 Hommes : 139
		TORISEL + INF- α : 15 mg de TORISEL et INF- α	210	Information non disponible	Information non disponible
		INF- α seul	207	< 65 ans : 142 > 65 ans : 65	Femmes : 59 Hommes : 148
2 (3066K1-200-WW)	Essai multicentrique, de phase II, à répartition aléatoire et à double insu, mené chez des patients externes	TORISEL à 25 mg, 75 mg ou 250 mg par voie intraveineuse une fois par semaine	111	Information non disponible	Information non disponible

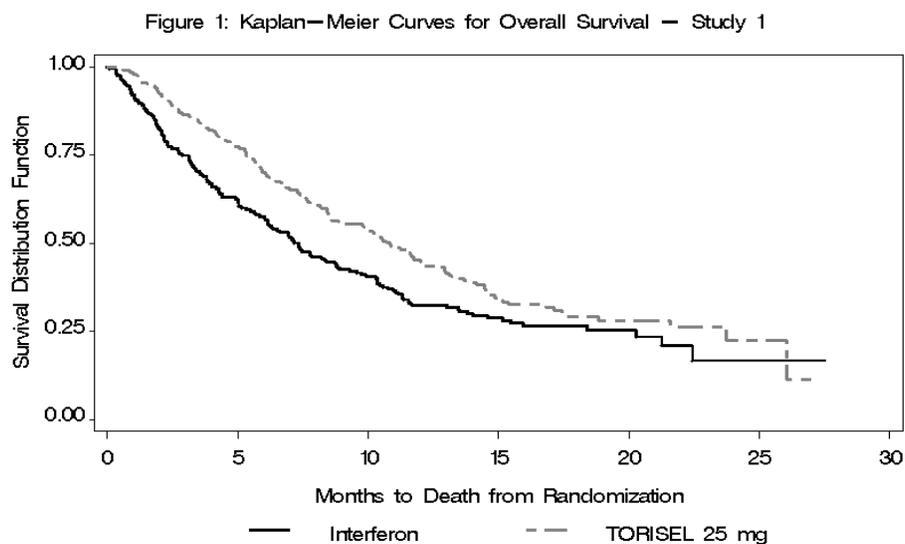
14.2 Résultats de l'étude

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

L'association de 15 mg de TORISEL 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 **8 EFFETS INDÉSIRABLES**). Des renseignements concernant le groupe traité par TORISEL en monothérapie et le groupe traité par IFN- α en monothérapie sont décrits dans cette section.

Dans l'étude 1, le traitement par 25 mg de TORISEL a été associé à un avantage significatif sur le plan statistique par comparaison au traitement par IFN- 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. On a observé une augmentation de 49 % de la survie globale médiane avec TORISEL par rapport à l'IFN- α . La **figure 1** est une courbe de la survie globale dans l'étude 1 selon la méthode de Kaplan-Meier.

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

TORISEL 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 temps écoulé 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 7**.

Tableau 7 – Résumé des résultats d’efficacité de l’étude clinique 1 sur TORISEL^a

Paramètres d’évaluation principaux	Valeur associée et signification statistique de cette valeur pour TORISEL à 25 mg une fois par semaine	Valeur associée et signification statistique de cette valeur pour l’INF- α
Survie globale médiane Mois (IC à 95 %) Valeur p^b Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) ^c	10,9 (8,6-12,7) 0,0078 ^d 0,73 (0,58-0,92)	7,3 (6,1-8,8)
Survie médiane sans progression Mois (IC à 95 %) Valeur p^b Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) ^c	3,8 (3,6-5,2) 0,0005 0,69 (0,57-0,85)	1,9 (1,9-2,2)
Taux de réponse globale % (IC à 95 %) Valeur p^b	8,6 (4,8-12,4) 0,7460 ^e	7,7 (4,1-11,4)
Temps écoulé médian avant l’échec du traitement Mois (IC à 95 %) Valeur p^b Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) ^c	3,8 (3,5-3,9) < 0,0001 0,61 (0,50-0,74)	1,9 (1,7-1,9)
Taux de bienfait clinique % (IC à 95 %) Valeur p^b	33,0 (26,6-39,4) 0,0004 ^e	17,9 (12,7-23,1)

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

^b Basé sur le test de Mantel-Haenszel 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

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

Survie ajustée sur la qualité de vie

La survie ajustée sur la qualité de vie a été comparée entre les groupes de traitement en utilisant la méthode Q-TWiST (*Quality-adjusted Time Without Symptoms and Toxicity*). 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 TORISEL est associé à une augmentation significative sur le plan statistique de la durée de la survie ajustée sur la qualité de vie (Q-TWiST), augmentation estimée à 1,3 mois (7,0 vs 5,7 mois, 23 %, $p = 0,00145$).

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

Les résultats d'efficacité étaient basés sur l'évaluation de l'investigateur et sont présentés dans le **tableau 8**.

Tableau 8 – Résultats de l'étude 2 sur l'adénocarcinome rénal (3066K1-200-WW)

Paramètres d'évaluation principaux	Valeur associée et signification statistique de cette valeur pour TORISEL à 25 mg une fois par semaine par voie intraveineuse
Survie globale médiane Mois (IC à 95 %)	13,8 (9,0-18,7)
Survie médiane sans progression Mois (IC à 95 %)	6,3 (3,6-7,8)
Taux de réponse globale % (IC à 95 %)	5,6 (0,7-18,7)
Taux de bienfait clinique % (IC à 95 %)	52,8 (35,5-69,6)

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

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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.

Toxicologie générale :

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 spermatocytes 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 cardiomyopathie 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 9** ci-dessous.

Tableau 9 – 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.

Type d'étude	Espèce/souche; n	Voie; Durée	Dose (mg/kg)	Principaux effets observés
				<ul style="list-style-type: none"> • 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 périvascularite 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.

Type d'étude	Espèce/souche; n	Voie; Durée	Dose (mg/kg)	Principaux effets observés
				<ul style="list-style-type: none"> 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.
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/sexes/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

Type d'étude	Espèce/souche; n	Voie; Durée	Dose (mg/kg)	Principaux effets observés
				<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

Type d'étude	Espèce/souche; n	Voie; Durée	Dose (mg/kg)	Principaux effets observés
				<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.

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 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 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. • 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)

Type d'étude	Espèce/souche; n	Voie; Durée	Dose (mg/kg)	Principaux effets observés
				<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

Type d'étude	Espèce/souche; n	Voie; Durée	Dose (mg/kg)	Principaux effets observés
				<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

Type d'étude	Espèce/souche; n	Voie; Durée	Dose (mg/kg)	Principaux effets observés
				<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 et à 2,5 mg/kg et à une atrophie

Type d'étude	Espèce/souche; n	Voie; Durée	Dose (mg/kg)	Principaux effets observés
				<p>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>

Type d'étude	Espèce/souche; n	Voie; Durée	Dose (mg/kg)	Principaux effets observés
				<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

Type d'étude	Espèce/souche; n	Voie; Durée	Dose (mg/kg)	Principaux effets observés
				<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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)^e. • 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.

Type d'étude	Espèce/souche; n	Voie; Durée	Dose (mg/kg)	Principaux effets observés
				<ul style="list-style-type: none"> • Diminution du nombre de lymphocytes par rapport aux valeurs préthérapeutiques chez tous les singes, y compris ceux du groupe témoin. L'amplitude de la variation était plus importante chez les animaux traités à la dose de 2,5 mg/kg que chez les animaux témoins. Les taux de fibrinogène ont augmenté chez tous les animaux étudiés, y compris chez les animaux témoins; l'amplitude de variation était plus importante chez les animaux traités aux doses $\geq 0,25$ mg/kg que chez les animaux témoins. • 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.

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)	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

Type d'étude	Espèce/souche; n	Voie; Durée	Dose (mg/kg)	Principaux effets observés
				<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.

Type d'étude	Espèce/souche; n	Voie; Durée	Dose (mg/kg)	Principaux effets observés
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. • 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

Type d'étude	Espèce/souche; n	Voie; Durée	Dose (mg/kg)	Principaux effets observés
				<p>≥ 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Augmentation du taux de neutrophiles et de fibrinogène. Aux doses ≥ 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 ≥ 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

Type d'étude	Espèce/souche; n	Voie; Durée	Dose (mg/kg)	Principaux effets observés
				<p>observés au cours de la période de récupération.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

Cancérogénicité :

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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

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

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

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

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **TORISEL**^{MD}

Temsirolimus pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **TORISEL** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **TORISEL** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

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

Les effets secondaires graves possibles de **TORISEL** comprennent :

- Réactions allergiques (d'hypersensibilité)/réactions associées à la perfusion
- Augmentation de la glycémie
- Augmentation du risque d'infections
- Pneumopathie interstitielle (inflammation chronique des poumons)
- Insuffisance rénale

Pourquoi utilise-t-on **TORISEL**?

TORISEL est utilisé pour le traitement du cancer du rein métastatique, c'est-à-dire après que des cellules cancéreuses se sont propagées ailleurs que dans le rein.

TORISEL ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 21 ans.

Comment **TORISEL** agit-il?

TORISEL appartient à une classe de médicaments appelés *inhibiteurs sélectifs de la mTOR* (cible mammalienne de la rapamycine). Il bloque la croissance et la division des cellules tumorales.

Quels sont les ingrédients de **TORISEL**?

Ingrédient médicamenteux : temsirolimus

Ingrédients non médicamenteux :

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

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

TORISEL se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Solution : 25 mg/mL

N'utilisez pas TORISEL dans les cas suivants :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir TORISEL, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- vous êtes allergique (hypersensible) aux antihistaminiques (médicaments utilisés pour traiter les réactions allergiques) 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;
 - vous avez des problèmes cardiaques;
 - vous avez un intervalle QT long (un trouble du rythme cardiaque) 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. TORISEL peut affaiblir votre système immunitaire et augmenter votre risque de contracter une infection;
 - 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. TORISEL peut causer une perforation de l'intestin (un trou dans la paroi de l'intestin grêle ou du côlon). Cela peut entraîner la mort;
 - vous avez un taux de cholestérol élevé. TORISEL peut augmenter le taux de triglycérides ou de cholestérol. Ceci peut nécessiter un traitement hypolipémiant;
 - vous allez être opéré, vous venez de subir une opération majeure ou vous présentez une plaie non cicatrisée suite à une opération. TORISEL peut augmenter le risque de complications au niveau de la cicatrisation;
- vous avez prévu de recevoir un vaccin pendant votre traitement par TORISEL, car l'efficacité du vaccin pourrait être réduite. Le recours à un vaccin vivant et le contact étroit avec une personne ayant reçu un vaccin vivant doivent être évités durant le traitement par TORISEL. Parmi les vaccins vivants, on compte entre autres les suivants : vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la fièvre jaune, la varicelle et la typhoïde (TY21a), le bacille de Calmette-Guérin (BCG) et le vaccin oral contre la poliomyélite;
- vous avez un trouble de la coagulation ou vous prenez un anticoagulant. TORISEL peut augmenter le risque d'hémorragie, dans le cerveau par exemple;

- vous éprouvez des douleurs ou une faiblesse musculaires;

Autres mises en garde

Femmes

Grossesse et contraception

- Si vous êtes enceinte ou vous songez à le devenir, vous devez discuter de certains risques avec votre professionnel de la santé. TORISEL peut interférer avec la croissance et le développement du bébé à naître.
- Évitez de tomber enceinte pendant le traitement par TORISEL. Vous devez prendre un moyen de contraception fiable durant votre traitement et pendant 3 mois après la dernière dose de TORISEL.
- Prévenez immédiatement votre professionnel de la santé si vous tombez enceinte pendant le traitement par TORISEL.

Allaitement

- Vous NE devez PAS allaiter pendant le traitement par TORISEL. Ce médicament pourrait nuire à la croissance et au développement du bébé. On ignore si TORISEL passe dans le lait maternel.

Hommes

- Si vous êtes un homme et avez une partenaire capable de procréer, discutez avec votre professionnel de la santé avant de recevoir TORISEL. Il vous parlera des possibles dangers liés à la prise de TORISEL alors que ses effets sur le fœtus et le sperme sont inconnus.
- Vous devez utiliser un moyen de contraception fiable durant le traitement et pendant 3 mois après la dernière dose de TORISEL.
- Avertissez immédiatement votre professionnel de la santé si votre partenaire tombe enceinte pendant le traitement par TORISEL.

Réactions allergiques (hypersensibilité/réactions à la perfusion)

- Le traitement par TORISEL peut causer de graves réactions allergiques, y compris l'anaphylaxie. Dans certains cas, ces réactions ont entraîné la mort.
- Votre professionnel de la santé surveillera les signes et les symptômes de réaction allergique pendant votre traitement par TORISEL et après celui-ci.

Augmentation de la glycémie

- TORISEL peut augmenter la glycémie (taux de sucre dans le sang). Votre professionnel de la santé pourrait devoir vous prescrire un médicament ou changer celui que vous prenez déjà pour ajuster le taux de sucre dans votre sang.
- Avertissez votre professionnel de la santé si vous avez une soif intense ou besoin d'uriner plus souvent.

Pneumopathie interstitielle (inflammation chronique des poumons)

- Des cas de pneumopathie interstitielle ont été signalés chez les patients traités par TORISEL.

- Avant de commencer le traitement, votre médecin pourrait vous faire passer des examens pour évaluer l'état de vos poumons, par exemple, une tomодensitométrie pulmonaire ou une radiographie pulmonaire.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Vous aurez des rendez-vous sur une base régulière avec votre professionnel de la santé avant et pendant le traitement par TORISEL afin :

- de mesurer votre glycémie à jeun ainsi que votre taux de lipides avant d'entreprendre le traitement;
- d'effectuer régulièrement des analyses de suivi (y compris des analyses sanguines) au besoin pendant le traitement pour surveiller votre état de santé.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Les médicaments suivants peuvent causer des effets secondaires graves lorsqu'ils sont pris en même temps que TORISEL :

- le 5-fluorouracile (utilisé pour traiter le cancer). La prise de TORISEL avec ce médicament peut causer une perforation intestinale (trou dans la paroi de l'intestin grêle ou du côlon). Dans certains cas, cela a entraîné la mort;
- le sunitinib et la gemcitabine (utilisés pour traiter le cancer).

Les produits ci-dessous pourraient également interagir avec TORISEL :

- inhibiteurs de la protéase (utilisés dans le traitement du VIH) comme l'indinavir, le nelfinavir ou le ritonavir;
- médicaments utilisés pour traiter les infections, tels que :
 - macrolides (comme la clarithromycine ou l'érythromycine);
 - rifampicine (utilisée pour traiter les infections);
 - antifongiques (comme l'itraconazole, le kétoconazole ou le voriconazole), utilisés pour traiter les infections fongiques;
 - rifabutine (utilisée pour traiter les infections chez les personnes porteuses du VIH);
- néfazodone ou inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine utilisés pour traiter la dépression;
- médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, y compris la carbamazépine, la phénytoïne et les barbituriques;
- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension ou d'autres problèmes cardiovasculaires, tels que :
 - inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (comme l'énalapril, le ramipril ou le lisinopril);
 - bloqueurs des canaux calciques (comme l'amlodipine);

- millepertuis (*Hypericum perforatum*), une plante médicinale utilisée pour traiter la dépression et d'autres troubles;
- médicaments qui allongent l'intervalle QT/QTc (un segment du rythme cardiaque);
- cannabidiol (CBD), un composé du cannabis;
- médicaments pouvant affaiblir les mécanismes de défense naturels de l'organisme qui lui permettent de lutter contre les infections (comme les corticostéroïdes);
- digoxine (utilisée pour traiter l'insuffisance cardiaque).

Comment TORISEL s'administre-t-il?

TORISEL sera toujours préparé et administré par un professionnel de la santé dans un établissement de soins. Il est administré par perfusion dans une veine (perfusion intraveineuse).

Avant l'administration de votre dose de TORISEL, on vous administrera peut-être un antihistaminique (médicament utilisé pour traiter les réactions allergiques). Il sera administré par voie intraveineuse (dans une veine).

Dose habituelle

La dose recommandée de TORISEL est de 25 mg perfusée en 30 à 60 minutes une fois par semaine.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de TORISEL, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous pensez que vous pourriez avoir sauté une dose, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TORISEL?

Lorsque vous recevez TORISEL, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- | | |
|---|------------------------------------|
| • sensation de faiblesse générale | • toux |
| • enflure due à une rétention d'eau | • faible nombre de globules rouges |
| • douleur (y compris dans l'abdomen, le dos ou la poitrine) | • mal de gorge |
| • fièvre | • douleur articulaire |
| • nausée | • abcès |
| • anorexie | • infections des voies urinaires |
| • diarrhée | • essoufflement |
| • vomissements | • saignement de nez |
| • enflure et lésions dans la bouche ou le tube digestif | • nez qui coule, |
| | • éruption, démangeaisons |
| | • trouble des ongles |

- acné, peau sèche
- modification du goût, perte du goût
- perte de poids
- insomnie
- hypertension artérielle
- ballonnement abdominal
- inflammation des gencives, douleur buccale
- rougeur et enflure des tissus autour de l'œil
- 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
- infections des voies respiratoires supérieures
- inflammation des follicules de la peau
- baisse du nombre de globules blancs
- baisse du nombre de lymphocytes
- problèmes de cicatrisation après une opération

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Élévation de la glycémie : soif excessive ou envie fréquente d'uriner		✓	
Infection : fièvre, sueurs ou frissons		✓	
Élévation du taux de triglycérides et/ou de cholestérol : peut nécessiter un traitement hypolipémiant		✓	
FRÉQUENT			
Réaction allergique (réaction d'hypersensibilité ou à la perfusion) : enflure ou difficulté à respirer			✓
Saignements dans l'estomac, les intestins, les poumons ou la vessie : sang dans les selles, dans les vomissements ou dans l'urine, selles noires goudronneuses, crampes abdominales, douleurs à la poitrine ou difficulté à respirer		✓	✓
Pneumopathie interstitielle : essoufflement, toux et fièvre suggérant une inflammation ou une infection des poumons		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Prolongation de l'intervalle QT (trouble du rythme cardiaque) : battements de cœur irréguliers, évanouissement, perte de conscience, convulsions		✓	
Embolie pulmonaire (caillot de sang dans un poumon) : douleur à la poitrine qui peut augmenter lors d'une inspiration profonde, toux, toux avec crachats de sang, essoufflement			✓
Thrombose veineuse profonde (caillot de sang dans une veine profonde d'une jambe ou d'un bras) : enflure, douleur, bras ou jambe pouvant être chauds au toucher et rouges			✓
Pneumonie (infection des poumons) : douleur à la poitrine provoquée par la respiration ou la toux, confusion, toux s'accompagnant d'expectorations (crachats), fatigue, fièvre, transpiration et frissons, nausées, vomissements ou diarrhée, essoufflement		✓	
RARE			
Insuffisance rénale : réduction du volume d'urine, enflure du corps, fatigue et douleur abdominale		✓	
Lésions du tube digestif (perforation de l'intestin) : maux de ventre, nausées ou sang dans les selles		✓	
INCONNU			
Rhabdomyolyse (dégradation des tissus musculaires) : sensibilité musculaire, faiblesse, urine rouge-brun (couleur du thé)		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Syndrome de Stevens-Johnson (éruption cutanée sévère) : rougeurs, cloques et/ou desquamation de la peau (peau qui pèle) pouvant aussi toucher l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, du nez ou des parties génitales, avec fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures ou enflure des ganglions			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Les professionnels de la santé sont responsables de la conservation de TORISEL. Les renseignements concernant la conservation de TORISEL ci-dessous sont destinés à votre professionnel de la santé.

- Conservez au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).
- Gardez la fiole dans son emballage en carton afin de la protéger de la lumière.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption 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.

Pour en savoir plus sur TORISEL :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant <http://www.pfizer.ca>, ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 28 juillet 2022

M.D. de Wyeth LLC, Pfizer Canada SRI, licencié.