

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

Importanti informazioni di sicurezza inerenti la tempistica ed il monitoraggio di reazioni da infusione/ipersensibilità associate alla somministrazione di TORISEL® (temsirrolimus) 25 mg/ml concentrato e diluente per soluzione per infusione.

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

In breve

Sono state associate con la somministrazione di temsirrolimus reazioni da infusione/ipersensibilità (incluse alcune reazioni che hanno posto a rischio la vita del paziente e rare reazioni fatali). Queste includevano, tra l'altro, vampate, dolore al torace, dispnea, ipotensione, apnea, perdita di coscienza, ipersensibilità ed anafilassi. Nella maggior parte dei casi queste reazioni di ipersensibilità/da infusione si sono verificate durante la prima infusione, spesso entro i primi minuti dall'inizio dell'infusione, sebbene siano state anche riportate reazioni nelle infusioni successive.

Queste informazioni sono state approvate per la distribuzione dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Raccomandazioni per gli operatori sanitari:

- Attenersi scrupolosamente alle istruzioni relative alla pre-medicazione, diluizione e somministrazione del farmaco riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
- Circa 30 minuti prima dell'inizio di ciascuna dose di temsirrolimus, i pazienti devono essere trattati con 25-50 mg di difenidramina (o antistaminico simile) per via endovenosa;
- I pazienti devono essere attentamente monitorati da subito durante la prima infusione;
- Cure di supporto appropriate devono essere prontamente disponibili;
- L'infusione di Temsirrolimus deve essere interrotta in tutti i pazienti con reazioni da infusione gravi e deve essere intrapreso un appropriato trattamento medico;
- Una valutazione del rapporto rischio/beneficio deve essere fatta prima di continuare la terapia con temsirrolimus nei pazienti con reazioni gravi o pericolose per la vita;

Le informazioni sul prodotto (vedere in Allegato le modifiche ai paragrafi 4.4 e 4.8 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto) sono state aggiornate in accordo a questa comunicazione ed includono nuove raccomandazioni sulle precauzioni da seguire quando si riprende l'infusione.

Una decisione della Commissione Europea sull'implementazione di tali modifiche è in corso.

Ulteriori informazioni

TORISEL è indicato nel trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma avanzato a cellule renali che presentino almeno tre dei sei fattori di rischio prognostici (si veda il paragrafo 5.1 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto). Nello studio Clinico registrativo¹ sul carcinoma a cellule renali, il 9% (18 su 208) dei pazienti trattati con TORISEL (temsirolimus) 25 mg/ml concentrato e diluente per soluzione per infusione ha manifestato reazioni allergiche di vario grado di gravità. In tutti gli studi clinici condotti fino ad oggi, circa l'1% dei pazienti ha manifestato ipersensibilità/reazioni da infusione gravi, a volte nonostante la premedicazione. Nell'esperienza post-commercializzazione, sono state riportate segnalazioni di ipersensibilità/reazioni da infusione, in linea con l'esperienza degli studi clinici. Ad oggi, nel periodo successivo alla commercializzazione, è stata riportata una reazione fatale da ipersensibilità.

La maggior parte di queste reazioni di ipersensibilità si è verificata con la prima infusione, spesso entro i primi minuti dall'inizio dell'infusione, benchè siano anche state riportate reazioni con le infusioni successive. Alcuni casi includevano pazienti che avevano ricevuto una premedicazione, come descritto nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Perciò, i pazienti devono essere attentamente monitorati da subito durante la prima infusione e devono essere disponibili cure di supporto appropriate. L'infusione di temsirolimus deve essere interrotta in tutti i pazienti con reazioni da infusione gravi e deve essere somministrata un'appropriate terapia medica. Una valutazione del rapporto rischio/beneficio deve essere fatta prima di continuare la terapia con temsirolimus nei pazienti con reazioni gravi o pericolose per la vita.

In accordo con il *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) dell'EMA, il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio continuerà a monitorare le segnalazioni di ipersensibilità/reazioni da infusione negli studi clinici e durante la commercializzazione del prodotto.

Sulla base di questi risultati, sono state apportate modifiche del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedere in Allegato le modifiche ai paragrafi 4.4 e 4.8 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto).

Richiesta di segnalazioni

I medici e gli altri operatori sanitari sono invitati a prestare attenzione agli eventi avversi che si verificano a seguito dell'infusione di TORISEL ed a segnalarli al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza.

¹ Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*; 356:2271-81.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio/rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le Segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da Farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza.

Allegato

Modifiche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) inerenti il monitoraggio di reazioni da infusione/ipersensibilità associate alla somministrazione del prodotto.

Paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Aggiunta del testo in **grassetto**:

Ipersensibilità / reazioni da infusione

Reazioni di ipersensibilità/reazioni da infusione, ~~comprese le reazioni anafilattiche,~~ **(incluse alcune reazioni pericolose per la vita e rare reazioni fatali) incluse e non limitate a vampate, dolore al torace, dispnea, ipotensione, apnea, perdita di coscienza, ipersensibilità ed anafilassi**, sono state associate alla somministrazione di **Temsirolimus TORISEL** (vedere paragrafo 4.8). **Queste reazioni possono insorgere molto precocemente nella prima infusione, ma potrebbero insorgere anche con le infusioni successive. I pazienti devono essere monitorati subito durante la prima infusione e devono essere disponibili cure di supporto appropriate. L'infusione di temsirolimus deve essere interrotta in tutti i pazienti con reazioni da infusione gravi e deve essere somministrata un' appropriata terapia medica. Una valutazione del rapporto rischio/beneficio deve essere fatta prima di continuare la terapia con temsirolimus nei pazienti con reazioni gravi o pericolose per la vita.**

Se un paziente, nonostante la premedicazione, manifesta una reazione di ipersensibilità durante l'infusione di TORISEL, si deve interrompere l'infusione e tenere in osservazione il paziente per almeno 30-60 minuti (a seconda della gravità della reazione). A discrezione del medico, si può ricominciare il trattamento ~~con~~ **non dopo** la somministrazione di un antagonista del recettore H₁ ~~(come la difenidramina o un antistaminico simile) se non somministrato precedentemente, e/o~~ e un antagonista dei recettori H₂ (20 mg di famotidina per via endovenosa o 50 mg di ranitidina per via endovenosa) circa 30 minuti prima di riprendere l'infusione di TORISEL. **Potrebbe essere presa in considerazione la somministrazione di corticosteroidi; tuttavia, l'efficacia dei corticosteroidi in tale contesto non è stata studiata.** ~~Si può allora ricominciare l'infusione ad una velocità inferiore (fino a 60 minuti).~~

L'infusione può essere ripresa ad una velocità inferiore (fino a 60 minuti) e deve essere completata entro 6 ore dal momento in cui TORISEL è stato per la prima volta aggiunto alla soluzione di sodio cloruro 9mg/ml (0,9%) per iniezione.

Poiché si raccomanda la somministrazione di un antistaminico H₁ ai pazienti prima dell'inizio dell'infusione endovenosa di temsirolimus, temsirolimus deve essere utilizzato con cautela in pazienti con ipersensibilità nota agli antistaminici o in pazienti che non possono assumere antistaminici per altre motivazioni di carattere medico.

Paragrafo 4.8 Effetti indesiderati

Aggiunta del testo in **grassetto**:

Le reazioni più serie osservate con TORISEL sono le reazioni di ipersensibilità/**da infusione (incluse alcune reazioni pericolose per la vita e rare reazioni fatali)**, iperglicemia/intolleranza al glucosio, infezioni, patologia polmonare interstiziale, iperlipemia, sanguinamento intracerebrale, insufficienza renale, perforazione intestinale e complicazioni nella cicatrizzazione delle ferite.