

Hoofddorp, 19 januari 2009

BELANGRIJKE VEILIGHEIDSINFORMATIE

Overgevoeligheds-/infusiereacties bij de toediening van TORISEL[®] (temsirrolimus) 25 mg/ml concentraat en verdunningsmiddel voor oplossing voor infusie.

Geachte heer/mevrouw,

In overleg met het wetenschappelijk Comité voor geneesmiddelen voor humaan gebruik (CHMP) van het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) informeert Wyeth u over het optreden en monitoren van overgevoeligheds-/infusiereacties bij de toediening van TORISEL[®] (temsirrolimus) 25 mg/ml concentraat en verdunningsmiddel voor oplossing voor infusie.

Samenvatting

Tijdens toediening van temsirrolimus kunnen overgevoeligheds-/infusiereacties (waaronder levensbedreigende en zeldzame fatale reacties) optreden. De reacties omvatten, maar zijn niet beperkt tot, blozen, pijn op de borst, dyspneu, hypotensie, apneu, bewustzijnsverlies en anafylaxie. Het merendeel van deze reacties trad op tijdens de eerste infusie, vaak binnen de eerste minuten na start van de infusie. Echter, reacties tijdens daaropvolgende infusies zijn ook gemeld.

Advies aan zorgverleners:

- Raadpleeg de productinformatie (SPC) (zie bijlage) voor instructies betreffende premedicatie, verdunning en toediening van temsirrolimus.
- Patiënten dienen ongeveer 30 minuten voor elke dosis 25 tot 50 mg intraveneuze difenhydramine (of een vergelijkbaar antihistaminicum) toegediend te krijgen.
- Patiënten dienen nauwlettend gecontroleerd te worden tijdens het begin van de infusie.
- Een adequate behandeling dient direct beschikbaar te zijn.
- Bij alle patiënten die een ernstige infusiereactie ontwikkelen dient de infusie van temsirrolimus gestaakt en behandeling gestart te worden.
- Bij patiënten die ernstige of levensbedreigende reacties ontwikkelen dienen de voordelen en risico's tegen elkaar afgewogen te worden alvorens behandeling met temsirrolimus wordt hervat.

De bovenstaande adviezen zijn verwerkt in de SPC-tekst (zie bijlage sectie 4.4, and 4.8). Tevens bevat de SPC-tekst nieuw advies over voorzorgsmaatregelen bij hervatting van de infusie met temsirrolimus. Een beslissing van de Europese Commissie betreffende de implementatie van deze adviezen is gaande.

Aanvullende informatie:

Torisel is geïndiceerd voor de eerstelijns behandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom die tenminste drie van de prognostische risicofactoren hebben (zie sectie 5.1 van de SPC). Tijdens de belangrijkste klinische studie¹ bij niercelkanker, traden allergische reacties van variërende ernst op bij 9% (18/208) van de patiënten die werd behandeld met TORISEL (temsirrolimus) 25 mg/ml concentraat en verdunningsmiddel voor oplossing voor infusie. Tot op heden traden in alle klinische studies ernstige overgevoeligheds-/infusiereacties bij 1% van de patiënten op, in sommige gevallen ondanks het gebruik van premedicatie. De meldingen van overgevoeligheds-/infusiereacties, die sinds registratie zijn ontvangen, zijn consistent met de ervaring die is opgedaan tijdens klinische studies. Sinds registratie is er melding gemaakt van één fatale overgevoelighedsreactie.

Het merendeel van deze reacties trad op tijdens de eerste infusie, vaak binnen de eerste minuten na start van de behandeling. Echter, reacties tijdens daaropvolgende infusies zijn gemeld. Soms traden overgevoeligheids-/infusiereacties op ondanks toediening van premedicatie zoals omschreven in de SPC. Patiënten dienen daarom gecontroleerd te worden tijdens start van de infusie en er dient een adequate behandeling beschikbaar te zijn. Bij alle patiënten die een ernstige infusiereactie ontwikkelen dient de infusie van temsirolimus gestaakt en behandeling gestart te worden. Bij patiënten bij wie ernstige of levensbedreigende reacties optreden, dienen de voordelen en risico's tegen elkaar afgewogen te worden alvorens behandeling met temsirolimus wordt hervat. In overeenstemming met het wetenschappelijk Comité voor geneesmiddelen voor humaan gebruik (CHMP), zal Wyeth de meldingen van overgevoeligheid/infusiereacties uit klinische studies en postmarketing blijven verzamelen en bestuderen. Op basis van deze bevindingen is de SPC van temsirolimus herzien, (zie bijlage).

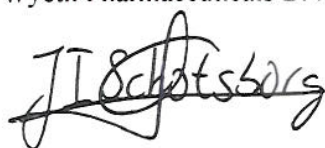
Verzoek om bijwerkingen te melden

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen zijn spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij de Stichting Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (<http://www.lareb.nl>) of als bijlage in het Farmacotherapeutisch Kompas. Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de registratiehouder van het product:

Wyeth Pharmaceuticals B.V.
Afdeling Geneesmiddelbewaking
Tel: 023-5672540
Fax: 023-5672697
Email: bijwer@wyeth.com

Mocht u verduidelijking of aanvullende informatie wensen, neemt u dan a.u.b. contact op met de Medische Afdeling van Wyeth via telefoonnummer 023-567 2540.

Hoogachtend,
Wyeth Pharmaceuticals B.V.



Jaimy Schotsborg, M.Sc.
Medical Information & Drug Safety Officer

Bijlage

- Wijzigingen in de SPC
- Volledige SPC

Wijzigingen in de SPC

Sectie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Toevoeging van **dikgedrukte** tekst en verwijdering van ~~doorgehaalde~~ tekst:

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid/infusiereacties

Overgevoeligheids/infusiereacties waaronder ~~anafylactische reacties~~ (waaronder enkele levensbedreigende en zeldzame fatale reacties), inclusief en niet beperkt tot blozen, pijn op de borst, dyspneu, hypotensie, apneu, verlies van het bewustzijn, overgevoeligheid en anafylaxe zijn in verband gebracht met de toediening van temsirolimus (zie rubriek 4.8). Deze reacties kunnen in een vroeg stadium tijdens de eerste infusie voorkomen, maar kunnen ook tijdens daarop volgende infusies voorkomen. Patiënten dienen in een vroeg stadium tijdens de eerste infusie gecontroleerd te worden en passende ondersteunende zorg dient beschikbaar te zijn. De temsirolimusinfusie dient bij alle patiënten met ernstige infusiereacties onderbroken te worden en een passende medische behandeling dient toegepast te worden. Er moet een 'benefit-risk assessment' worden uitgevoerd vóór continuering van de therapie bij patiënten met ernstige of levensbedreigende reacties.

*Als een patiënt, ondanks de premedicatie, een overgevoeligheidsreactie ontwikkelt gedurende de TORISEL-infusie, dient de infusie gestaakt te worden en dient de patiënt gedurende ten minste 30 tot 60 minuten (afhankelijk van de ernst van de reactie) geobserveerd te worden. Naar inzicht van de arts kan de behandeling hervat worden **na** de toediening van een H₁-receptor antagonist (difenhydramine of een vergelijkbaar antihistaminicum) ~~indien niet eerder toegediend en/of een~~ H₂-receptor antagonist (intraveneus famotidine 20 mg of intraveneus ranitidine 50 mg) ongeveer 30 minuten vóór het opnieuw starten van de TORISEL -infusie. **Het toedienen van corticosteroiden kan overwogen worden, hoewel de werkzaamheid van een corticosteroïdebehandeling in deze situatie niet is vastgesteld.** De infusie kan dan worden voortgezet met een lagere snelheid (tot 60 minuten) **en dient afgerond te zijn binnen zes uur nadat TORISEL werd toegevoegd aan de 9 mg/ml (0.9%) natriumchlorideoplossing voor injectie.***

Omdat wordt aangeraden om een H₁-antihistaminicum toe te dienen vóór het starten van de intraveneuze temsirolimus infusie, dient temsirolimus met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor antihistaminica of bij patiënten bij wie om andere medische redenen geen antihistaminica gebruikt mogen worden.

Gelijktijdig gebruik van angiotensine-converterend enzym (ACE) remmers

Angioneurotisch oedeem-type reacties (inclusief vertraagde reacties die twee maanden na de start van de therapie voorkwamen) zijn waargenomen bij sommige patiënten die gelijktijdig temsirolimus en ACE remmers kregen (zie 4.5).

Sectie 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Toevoeging van *dikgedrukte* tekst:

Gelijktijdig gebruik met angiotensineconverterend enzym (ACE) remmers

Angioneurotisch oedeem-achtige reacties (waaronder vertraagde reacties die twee maanden na aanvang van de therapie voorkwamen) zijn waargenomen bij enkele patiënten die gelijktijdig temsirolimus en ACE-remmers kregen (zie rubriek 4.4).

Sectie 4.8 Bijwerkingen

Toevoeging van *dikgedrukte* tekst:

De meest ernstige bijwerkingen die met TORISEL werden waargenomen zijn: overgevoeligheds/infusiereacties (waaronder enkele levensbedreigende en zeldzame fatale reacties), hyperglykemie/glucose-intolerantie, infecties, interstitiële longziekte, hyperlipidemie, intracerebrale bloeding, nierfalen, darmperforatie en complicaties bij de wondgenezing.