

<b>INFORMATION IMPORTANTE DE PHARMACOVIGILANCE CONCERNANT TORISEL JANVIER 2009</b>
--

**Information destinée aux professionnels de santé concernant le délai d'apparition et la surveillance des réactions d'hypersensibilité associées à la perfusion de TORISEL® (temsirrolimus) 25 mg/ml solution à diluer et diluant pour solution pour perfusion.**

Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), le laboratoire Wyeth Pharmaceuticals France souhaite vous informer des données de pharmacovigilance concernant les réactions d'hypersensibilité / réactions à la perfusion rapportées lors de l'administration de Torisel®.

Résumé

Des réactions d'hypersensibilité/ réactions à la perfusion (dont certaines pouvant mettre en jeu le pronostic vital voire dans de rares cas être fatales) ont été associées à l'administration de temsirolimus. Ces réactions sont notamment à type de bouffées vasomotrices, douleur thoracique, dyspnée, hypotension, apnée, perte de conscience et anaphylaxie. La majorité de ces réactions d'hypersensibilité/ réactions à la perfusion sont survenues lors de la première perfusion, souvent dans les premières minutes suivant le début de la perfusion, mais des réactions lors de perfusions suivantes ont aussi été rapportées.

**Recommandations aux professionnels de santé**

En effet, dans un souci d'une meilleure prise en charge de vos patients, nous vous engageons à suivre les recommandations suivantes :

- Suivez scrupuleusement les instructions du RCP pour ce qui concerne la prémédication, la dilution et l'administration du produit.
- Une prémédication avec 5 mg à 10 mg de dexchlorphéniramine en intraveineuse (ou un antihistaminique similaire) doit être administrée environ 30 minutes avant le début de chaque perfusion de temsirolimus.
- Les patients doivent être étroitement surveillés dès le début de la perfusion.
- Assurez vous que les patients pourront faire l'objet rapidement d'une prise en charge médicale adaptée si besoin.
- La perfusion de temsirolimus doit être interrompue chez tous les patients présentant des réactions sévères à la perfusion, et un traitement médical adapté doit être administré.
- Une évaluation du rapport bénéfice-risque doit être faite avant de continuer le traitement par temsirolimus chez les patients ayant présenté des réactions sévères ou mettant en jeu le pronostic vital.

Les informations sur le produit (Résumé des Caractéristiques du Produit en annexe) ont été mises à jour conformément à ces recommandations (cf rubriques 4.4 et 4.8) avec notamment une nouvelle recommandation sur les précautions à prendre lors de la ré-administration de temsirolimus.

La décision de la Commission Européenne sur cette mise à jour n'a pas encore été publiée.

### **Informations complémentaires**

Torisel est indiqué en traitement de première intention du carcinome rénal avancé chez les patients présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique (voir rubrique 5.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit). Dans l'essai clinique pivotal<sup>1</sup> dans le cancer du rein, 9 % (18/208) des patients traités par TORISEL (temsirolimus) 25 mg/ml solution à diluer et diluant pour solution pour perfusion ont présenté des réactions allergiques de différente sévérité. Sur l'ensemble des essais cliniques menés à ce jour, environ 1 % des patients ont développé des réactions graves d'hypersensibilité/réactions à la perfusion, parfois malgré une prémédication. Depuis la commercialisation de Torisel, des notifications de réactions d'hypersensibilité lors de la perfusion ont été rapportées et confirment les données des essais cliniques. A ce jour, un décès lié à une réaction d'hypersensibilité a été signalé depuis la mise sur le marché dans le monde.

La majorité de ces réactions d'hypersensibilité/réactions à la perfusion sont survenues lors de la première perfusion, souvent dans les premières minutes suivant la mise en route de la perfusion, mais des réactions lors de perfusions suivantes ont aussi été rapportées. Certaines réactions ont été rapportées chez des patients malgré une prémédication conforme aux recommandations. Par conséquent, les patients doivent être étroitement surveillés dès le début de la perfusion et un traitement symptomatique approprié doit être mis à disposition. La perfusion de temsirolimus doit être interrompue chez tous les patients en cas de réactions sévères à la perfusion et un traitement médical approprié doit être administré. Une évaluation du rapport bénéfice-risque doit être faite avant de continuer le traitement par temsirolimus chez les patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité sévères ou mettant en jeu le pronostic vital.

En accord avec le Comité pour les Médicaments à Usage Humain (CHMP), le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché continue la surveillance des signalements de réactions d'hypersensibilité/réactions à la perfusion dans le cadre des essais cliniques et de l'utilisation post-commercialisation.

Au vu de ces résultats, le Résumé des Caractéristiques du Produit (en Annexe) a été mis à jour.

---

<sup>1</sup> Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2007; 356:2271-81.

**Déclaration des effets indésirables**

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet de l'Afssaps, [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr), ou dans les premières pages du dictionnaire Vidal).

Le département d'Information Médicale du laboratoire Wyeth Pharmaceuticals France se tient à votre disposition pour toute information complémentaire au 01 41 02 78 58 ou par e-mail à cette adresse : [InfomedFrance@wyeth.com](mailto:InfomedFrance@wyeth.com)

**Information relative à cette communication**

Cette lettre est adressée à tous les médecins spécialistes en oncologie, en hématologie ainsi qu'aux médecins compétents en cancérologie. Aucun communiqué de presse n'est prévu à ce jour.

Nous vous prions de croire, cher Confrère, en l'assurance de nos sincères salutations.

**Marie-Paule TROUVIN**  
Pharmacien Responsable

**Danièle GIRAULT**  
Directeur Médical

P.J. Nouveau RCP

## Annexe

Modifications apportées au RCP et intégralité du Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

### **Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Ajouts en **gras** dans le texte :

#### **Hypersensibilité/réactions à la perfusion**

*Des réactions d'hypersensibilité/réactions à la perfusion (notamment des réactions mettant en jeu le pronostic vital et de rares réactions fatales) ont été associées à l'administration de tamsirolimus. Ces réactions sont notamment à type de bouffées vasomotrices, douleur thoracique, dyspnée, hypotension, apnée, perte de conscience, hypersensibilité et anaphylaxie (voir rubrique 4.8). Ces réactions peuvent survenir très précocement lors de la première perfusion mais peuvent également survenir lors des perfusions suivantes. Les patients doivent être surveillés précocement pendant la perfusion et un traitement symptomatique approprié doit être mis à disposition. La perfusion de tamsirolimus doit être interrompue chez tous les patients ayant des réactions sévères à la perfusion et un traitement médical approprié doit être administré. Une évaluation du bénéfice-risque doit être faite avant de continuer le traitement par tamsirolimus chez les patients ayant eu des réactions sévères ou mettant en jeu leur pronostic vital.*

*En cas d'apparition d'une réaction d'hypersensibilité pendant la perfusion de TORISEL en dépit de la prémédication, la perfusion doit être aussitôt interrompue et le patient maintenu en observation pendant un minimum de 30 à 60 minutes (selon la sévérité de la réaction). Le médecin pourra décider de reprendre le traitement après administration d'un antagoniste des récepteurs H1 (diphenhydramine ou antihistaminique comparable) et d'un antagoniste des récepteurs H2 (famotidine I.V. 20 mg ou ranitidine I.V. 50 mg) dans les 30 minutes précédant la reprise de la perfusion de TORISEL. L'administration de corticoïdes peut être envisagée bien que l'efficacité du traitement corticoïde dans ce contexte n'ait pas été établie. La perfusion peut être reprise à un rythme plus lent (jusqu'à 60 minutes) et doit être achevée dans les six heures suivant la dilution de TORISEL dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).*

*La prémédication des patients avec un antihistaminique H1 étant recommandée avant le début de la perfusion intraveineuse de tamsirolimus, le tamsirolimus sera utilisé avec prudence en cas d'antécédents d'hypersensibilité à cette classe d'antihistaminique ou de contre-indication médicale au traitement antihistaminique.*

### **Rubrique 4.8 Effets indésirables**

Ajouts en **gras** dans le texte :

*Les réactions les plus graves observés avec TORISEL sont : réactions d'hypersensibilité/réactions à la perfusion (notamment des réactions mettant en jeu le pronostic vital et de rares réactions fatales), hyperglycémie/intolérance au glucose, infections, pneumopathies interstitielles, hyperlipidémie, saignements intracérébraux, insuffisance rénale, perforation de l'intestin, altération de la cicatrisation.*