

# DŮLEŽITÁ BEZPEČNOSTNÍ INFORMACE

V Praze, 1. února 2010

**Přímé sdělení pro zdravotníky o změnách výsledků imunoanalýzy a jejich souvisejícím ovlivnění monitorování hladin přípravku RAPAMUNE® (sirolimus).**

*Vážení zdravotníci,*

*vezměte prosím na vědomí následující důležité informace:*

## **Souhrn**

- Úprava cílového léčebného dávkového rozmezí sirolimu se musí provádět výhradně s detailní znalostí specifik analytické metody použité pro stanovení koncentrace léčiva v krvi pacienta.
- V současnosti se koncentrace sirolimu v plné krvi stanovuje buď pomocí referenční analýzy HPLC nebo imunoanalýzou.
- Střídání různých typů imunoanalýz, nebo imunoanalýz a HPLC u jednoho pacienta může vést ke klinicky významným rozdílům ve výsledcích a tak k nesprávné úpravě dávkování léku. Tak mohou vznikat možné nežádoucí důsledky, jako je odmítnutí aloštěpu v případě expozice příliš nízké koncentraci léčiva nebo naopak výskyt toxických nežádoucích účinků léku při jeho příliš vysoké koncentraci.
- Lékařům předepisujícím sirolimus se tedy doporučuje pravidelně kontaktovat laboratoř a prověřovat, zda byly aktuálně používané testy změněny a zda bylo upraveno laboratorní referenční rozmezí.

**Distribuce této informace byla schválena Evropskou lékovou agenturou (EMA) a Státním ústavem pro kontrolu léčiv**

## **Další informace s významem pro bezpečnost**

Sirolimus (Rapamune) je indikován v profylaxi odmítnutí transplantovaného orgánu u dospělých pacientů s nízkým až středním imunologickým rizikem, podstupujících transplantaci ledviny. Jak víte, u pacientů léčených sirolimem se doporučuje monitorování terapeutických dávek.

Referenční metodou stanovení průběžných koncentrací sirolimu je HPLC.<sup>1</sup> Kromě této metody bylo pro stanovení koncentrace tohoto léčiva vypracováno několik imunologických analytických metod.

V případě imunologických analýz byla vzhledem k referenční metodě HPLC pomocí tandemové hmotnostní spektrometrie (HPLC/MS/MS)<sup>2,3</sup> zjištěna pozitivní odchylka přibližně 15–20%.

Nicméně jedna z nejčastěji využívaných platforem imunologických analytických metod, IMx, dává výsledky s negativní odchylkou přibližně 10% vzhledem k HPLC/MS/MS<sup>4</sup>. Ta se může navíc mezi jednotlivými laboratořemi lišit a svůj vliv může také sehrát to, zda byl pro analýzu použit vzorek čerstvé či zmražené krve. Novější analytická platforma ARCHITECT dává očekávané výsledky s pozitivní odchylkou vzhledem k výsledkům HPLC/MS/MS.

Z těchto důvodů může přechod mezi jednotlivými typy imunologických analytických metod i střídání imunoanalýz a HPLC poskytnout odlišné výsledky, které mohou být významné z klinického hlediska. Odlišné výsledky mohou vést k nesprávné úpravě dávkování sirolimu a k následným potenciálně nežádoucím důsledkům, jako je odmítnutí aloštěpu v případě expozice příliš nízké koncentraci léčiva nebo naopak výskyt toxických nežádoucích účinků léku při jeho příliš vysoké koncentraci.

Na základě těchto zjištění byla v Souhrnu údajů o přípravku přepracována část 4.2 (Dávkování a způsob podání) – viz. příloha.

### **Další informace k doporučením pro zdravotníky**

Aby bylo možné příslušným způsobem upravit cílové hodnoty a dosáhnout optimálních klinických výsledků, měli by lékaři prověřit:

Jaký typ analýz se používá v jejich laboratoři/laboratořích.

Zda došlo ke změně používané analytické metody.

Zda došlo ke změně referenčního rozsahu laboratoře a/nebo následné změně referenčních rozmezí ve zdravotnickém zařízení nebo externím ústavu doporučených pro sirolimus.

Lékaři by měli také komunikovat s vedením příslušné laboratoře.

### **Šíření informací**

Tento dopis byl zaslán všem příslušným kvalifikovaným specialistům v oblasti transplantační medicíny (a pracovníkům transplantačních center), jakož i zaměstnancům příslušných laboratoří.

Více informací získáte u zástupce společnosti Pfizer MUDr. Karla Nevrtala: e-mail: [karel.nevrtal@pfizer.com](mailto:karel.nevrtal@pfizer.com), tel: 606 659 199.

S pozdravem,



MUDr. Milena Dufková

Head of Pharmacovigilance and Medical Information  
Worldwide Biopharmaceutical Business

Pfizer, spol. s r.o.  
Stropežnického 17, 150 00 Praha 5, Czech Republic  
Tel +420 283 004 152 Fax +420 283 004 147  
Mobile +420 724 908 782  
E-mail [milena.dufkova@pfizer.com](mailto:milena.dufkova@pfizer.com) [www.pfizer.com](http://www.pfizer.com)

### **Přílohy**

**Aktualizovaný text Souhrnu údajů o přípravku (SPC):**

#### **Literatura:**

- <sup>1</sup> Rapamune® - aktuální informace pro předepisování, Wyeth Pharmaceuticals.
- <sup>2</sup> Příbalový leták IMx Sirolimus Assay. Abbott Diagnostics Division. Abbott Park, IL. září, 2006.
- <sup>3</sup> Příbalový leták Architect System Sirolimus Assay. Abbott Laboratories Diagnostics, Division; Abbott Park, IL. leden, 2009.
- <sup>4</sup> Analytical Services International; Londýn, UK.  
[http://www.bioanalytics.co.uk/pt/dates\\_and\\_results/sirol\\_dates2009.html](http://www.bioanalytics.co.uk/pt/dates_and_results/sirol_dates2009.html).  
Zpřístupněno v srpnu 2009.