

## DÔLEŽITÁ BEZPEČNOSTNÁ INFORMÁCIA

### Dátum

### Oznámenie zdravotníckym pracovníkom o zmenách vo vykonávaní imunologických testov (imunoassay) a ich dopadoch na monitorovanie terapie liekom RAPAMUNE® (sirolimus).

Vážená pani doktorka, vážený pán doktor, **prosím, venujte pozornosť nasledujúcej dôležitej informácii:**

### Súhrn

- Úpravy cieľového rozpätia terapeutickkej dávky sirolimu majú byť robené len za predpokladu detailnej znalosti analytickej metódy použitej na zistenie koncentrácie liečiva u pacienta.
- V súčasnosti sú koncentrácie sirolimu v plnej krvi merané buď referenčnou metódou, vysokoúčinnou kvapalinovou chromatografiou (HPLC), alebo imunologickým testom (immunoassay).
- Výmena v použitom imunologickom teste, alebo imunologického testu a HPLC u konkrétneho pacienta môže viesť ku klinicky významným rozdielom vo výsledkoch a tým k nesprávnej úprave dávky. To môže viesť k potenciálnym nežiaducim dôsledkom, ako je odvrhnutie darcovského štepu, ak je expozícia liečivu príliš nízka, alebo toxické vedľajšie účinky, ak je expozícia príliš vysoká.
- Lekárom sa preto odporúča pravidelne kontaktovať laboratórium a uistiť sa, či sa metóda použitá na stanovenie koncentrácie nezmenila a či nedošlo k zmenám v referenčnom rozsahu laboratória.

Táto informácia bola schválená Európskou agentúrou pre lieky (EMA) a Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv (ŠÚKL).

### Ďalšia informácia týkajúca sa bezpečnosti

Sirolimus (Rapamune) je určený na profylaxiu rejekcie orgánu u dospelých pacientov s nízkym alebo stredným stupňom imunologického rizika po transplantácii obličky. Ako ste boli informovaný, u pacientov liečených sirolimom je odporúčané monitorovanie terapie. Referenčnou metódou na stanovenie minimálnej koncentrácie sirolimu je vysokoúčinná kvapalinová chromatografia (HPLC).<sup>1</sup> Taktiež boli vyvinuté niektoré ďalšie imunologické testy na meranie koncentrácie tohto liečiva.

Zistilo sa, že imunologické testy majú kladnú odchýlku približne 15-20 % v porovnaní s referenčnou metódou HPLC s detekciou prostredníctvom tandemovej hmotnostnej spektrometrie (HPLC/MS/MS)<sup>2,3</sup>.

Jeden z najčastejšie používaných imunologických testov, IMx, vedie naopak k výsledkom so zápornou odchýlkou asi 10 % v porovnaní s HPLC/MS/MS<sup>4</sup>. To sa môže meniť v závislosti od laboratória a vplyv tiež môže mať použitie čerstvej alebo zmrazenej vzorky krvi. Novšia metóda ARCHITECT vedie, ako bolo očakávané, ku kladnej odchýlke v porovnaní s HPLC/MS/MS.

Preto výmena rôznych imunologických analytických metód alebo imunologickej metódy a HPLC môže viesť k rôznym výsledkom, ktoré môžu byť klinicky významné. Tieto rozdiely môžu viesť k nesprávnej úprave dávkovania sirolimu s možnými nežiaducimi dôsledkami, ako odvrhnutie darcovského štetu, ak je expozícia liečivu príliš nízka, alebo toxické vedľajšie účinky, ak je expozícia príliš vysoká.

Na základe týchto zistení bola časť 4.2 (Dávkovanie a spôsob podávania) v Súhrne charakteristických vlastností lieku revidovaná (pozri Prílohu).

### **Ďalšia informácia a odporúčanie pre zdravotníckych pracovníkov**

Lekárom sa za účelom správnej úpravy cieľovej koncentrácie a dosiahnutia optimálnych klinických výsledkov odporúča zistiť:

- aká metóda je používaná v laboratóriu(ách),
- či nenastala zmena v používanej metóde,
- či nenastala zmena v referenčných hodnotách laboratória a/alebo následná zmena inštitúciou alebo referenčným centrom odporúčaných referenčných hodnôt sirolimu.

Lekárom sa tiež odporúča udržiavať komunikáciu s vedúcim(i) pracovníkom(mi) laboratória.

### **Informácia o oznamovaní**

Tento list sa má poslať všetkým patrične kvalifikovaným odborníkom na transplantácie (a transplantačným centráam) a príslušným laboratóriám.

Pre ďalšie informácie, prosím, kontaktujete medicínskeho poradcu MUDr. Ivanu Zigovú, e-mail: [ivana.zigova@pfizer.com](mailto:ivana.zigova@pfizer.com), tel.: +421 2 3355 5524.

S pozdravom,

MUDr. Daniela Farkašová  
Medicínsky riaditeľ  
Pfizer Luxembourg SARL, o.z.

## **Prílohy**

### **Revidovaný Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC):**

“Odporúčané dvadsaťštyrihodinové terapeutické rozpätie pre sirolimus vychádza z chromatografických metód. Na meranie celkových koncentrácií sirolimu v krvi sa použilo niekoľko metodológií. V súčasnej klinickej praxi sa celková koncentrácia sirolimu v krvi meria chromatografickými a aj imunologickými metódami. Hodnoty koncentrácie získané týmito odlišnými metódami nie sú zameniteľné. Všetky koncentrácie sirolimu uvedené v tomto Súhrne charakteristických vlastností lieku boli buď namerané použitím chromatografických metód alebo boli prepočítané do ich ekvivalentov. Podľa druhu vyšetrenia, ktorý je používaný na stanovenie minimálnych koncentrácií sirolimu v krvi, je potrebné upraviť cieľové rozpätie. Keďže výsledky závisia od použitej metódy vyšetrenia a laboratória, a môžu sa meniť v priebehu času, úpravy cieľového rozpätia terapeutickej dávky majú byť robené len za predpokladu detailnej znalosti analytickej metódy použitej v jednotlivých centrách. Lekár má byť preto neustále informovaný zodpovednými zástupcami lokálneho laboratória o charakteristikách lokálne používanej metódy na stanovenie koncentrácie sirolimu.“

Prosím, prečítajte si Prílohu s revidovaným Súhrnom charakteristických vlastností lieku (SPC).

### **Referencie:**

<sup>1</sup> Súhrn charakteristických vlastností lieku Rapamune: dátum poslednej revízie mm/yyyy

<sup>2</sup> IMx Sirolimus Assay Package Insert. Abbott Diagnostics Division. Abbott Park, IL. September, 2006.

<sup>3</sup> Architect System Sirolimus Assay Package Insert. Abbott Laboratories Diagnostics Division; Abbott Park, IL. January, 2009.

<sup>4</sup> Analytical Services International; London, 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). Accessed August 2009.