

VIKTIG SIKKERHETSINFORMASJON

Februar 2010

Direkte kommunikasjon til helsepersonell vedrørende endringer i utførelsen av immunoassay og den påvirkningen dette har på den terapeutiske legemiddelovervåkingen av RAPAMUNE® (sirolimus).

Kjære Helsepersonell.

Vennligst legg merke til den viktige informasjon under:

Sammendrag

- Justering til det terapeutiske målområdet for sirolimus må kun gjøres med detaljert kunnskap om det spesifikke assay som brukes for å måle legemiddelkonsentrasjonen hos pasienten.
- I klinisk praksis måles i dag fullblodskonsentrasjonene av sirolimus enten ved hjelp av High Performance Liquid Chromatography (HPLC) referanse assay eller ved hjelp av immunoassay.
- Hos én enkelt pasient kan bytte mellom forskjellige immunoassaymetoder, eller mellom immunoassay og HPLC, føre til klinisk signifikante forskjeller i resultat og dermed uriktige dosejusteringer. Dette kan igjen medføre potensielt skadelige konsekvenser, slik som allograftreksjon hvis legemiddeleksponeringen er for lav eller toksiske bivirkninger hvis eksponeringen er for høy.
- Forskrivende lege oppfordres derfor til å kontakte laboratoriet regelmessig for å fastslå om assaymetoden som brukes nylig har blitt endret og om det har blitt gjort endringer i laboratoriets referanseområde.

Denne informasjonen er godkjent for utsendelse av det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMEA) og Statens legemiddelverk.

Ytterligere informasjon vedrørende sikkerhet

Sirolimus (Rapamune) er indisert som profylakse mot organreksjon hos voksne nyretransplanterte pasienter med lav til moderat immunologisk risikoprofil. Som du er klar over, er terapeutisk legemiddelovervåking anbefalt for pasienter som behandles med sirolimus.

Referansemetoden for bestemmelse av sirolimus minimumskonsentrasjonsnivåer mellom to doser er High Performance Liquid Chromatography (HPLC)¹. I tillegg er flere immunoassaymetoder utviklet for å måle konsentrasjonen av dette legemidlet.

Immunoassaymetodene har blitt rapportert å ha et positivt bias på ca. 15-20 % sammenlignet med HPLC referanse assaymetoden som bruker tandem massespektrometri (HPLC/MS/MS)^{2,3}.

En av de mest brukte immunoassaymetodene, IMx, oppnår imidlertid resultater med et negativt bias på ca. 10 % sammenlignet med HPLC/MS/MS⁴. Dette kan variere fra laboratorium til laboratorium og kan også påvirkes av om det brukes ferske blodprøver eller blodprøver som har vært fryst. Den nyere ARCHITECT assaymetoden opptrer som forventet, med et positivt bias sammenlignet med HPLC/MS/MS.

Bytte mellom forskjellige immunoassaymetoder, eller mellom immunoassay og HPLC, kan derfor føre til ulike resultater som kan være klinisk signifikante. Disse forskjellene kan føre til feilaktige dosejusteringer av sirolimus med potensielt skadelige konsekvenser slik som allograftreaksjon hvis legemiddeleksponeringen er for lav eller toksiske bivirkninger hvis eksponeringen er for høy.

På bakgrunn av disse funnene er pkt. 4.2 (Dosering og administrasjonsmåte) i preparatomtalen revidert (se vedlegg).

Ytterligere informasjon vedrørende anbefalinger til helsepersonell

For å være i stand til å justere målområdet riktig og for å oppnå optimale kliniske resultater, er det viktig at leger fastslår:

- assaymetoden som blir brukt i laboratoriet(-ene) de benytter
- om assaymetoden som brukes nylig har blitt endret
- om det har blitt gjort endringer i laboratoriets referanseområde og/eller en etterfølgende endring i institusjonens eller det henvisende senters anbefalte sirolimusområde.

Leger anmodes også om å opprettholde kommunikasjon med laboratoriets ledelse.

Kommunikasjonsinformasjon

Dette brevet sendes til spesialister innen transplantasjon (og transplantasjonssentrene) og relevante laboratorier.

For ytterligere informasjon, vennligst kontakt:

Pfizer AB (*Wyeth er nå en del av Pfizer*)
Box 1822
171 24 Solna
Sverige
Tel +46 8 470 32 00
Fax +46 8 730 06 66

Vennlig hilsen,



Göran Skoglund
Regional Medical Officer

Vedlegg

Revidert tekst i produktinformasjonen (SPC):

Fet skrift indikerer ny tekst:

~~Gjennomstreket tekst~~ indikerer at teksten har blitt slettet:

Den anbefalte 24-timer minimumskonsentrasjonsnivåene for sirolimus er basert på kromatografiske metoder. Flere testmetoder er brukt for å måle fullblodskonsentrasjonene av sirolimus. I klinisk praksis måles per i dag fullblodskonsentrasjonene av sirolimus både ved kromatografiske og immunoassay-metoder. Konsentrasjonsverdiene som oppnås med disse ulike metodene er ikke byttbare. ~~Undersøk alltid tilvirkers informasjon ved bruk av et kommersielt immunoassay-system for å korrelere verdiene til en kromatografisk referanseassay.~~ Alle sirolimuskonsentrasjonene som er oppgitt i preparatomtalen ble enten målt ved bruk av kromatografiske metoder eller er omregnet til ekvivalenter i forhold til kromatografiske metoder. Justeringer av dosen for å oppnå sirolimuskonsentrasjoner i ønsket område bør gjøres med hensyn til samme bestemmelsesmetode som ble brukt til å bestemme sirolimus minimumskonsentrasjoner mellom to doser. **Siden resultatene både er assay- og laboratorieavhengige, samt at de også kan forandre seg med tiden, må justeringer av det terapeutiske målområdet gjøres med detaljert kunnskap om det spesifikke assay som brukes.**

Leger bør derfor være kontinuerlig informert om hvordan konsentrasjonsbestemmelsen av sirolimus utføres og hvilken metode som brukes lokalt, av de ansvarlige representantene fra dette laboratoriet.

Vennligst se vedlegg for fullstendig, revidert preparatomtale (SPC).

Referanser:

¹ Rapamune®, nåværende produktinformasjon, Wyeth Pharmaceuticals

² IMx Sirolimus Assay Package Insert. Abbott Diagnostics Division. Abbott Park, IL. September, 2006.

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

⁴ Analytical Services International; London, UK.

http://www.bioanalytics.co.uk/pt/dates_and_results/sirol_dates2009.html. Informasjon hentet i august 2009.