

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITA'
REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Febbraio 2010

***Conseguenze delle variazioni di metodologia analitica sul monitoraggio terapeutico
della specialità medicinale RAPAMUNE® (sirolimus)***

Egregio dottore,

la preghiamo di prendere nota delle seguenti, importanti informazioni:

In sintesi

- L'aggiustamento al livello target della dose terapeutica di sirolimus deve essere fatto solo con una dettagliata conoscenza dello specifico metodo di dosaggio impiegato per misurare la concentrazione di farmaco nel paziente.
- Attualmente, le concentrazioni di sirolimus nel sangue *in toto* sono misurate impiegando sia il metodo di dosaggio di riferimento con cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC) che un immunodosaggio.
- In uno stesso paziente, passare da un immunodosaggio ad un altro, o da un metodo di immunodosaggio ad un metodo di analisi con HPLC, può determinare differenze clinicamente significative dei risultati e, quindi, aggiustamenti di dosaggio non corretti. Ciò, a sua volta, può avere potenziali conseguenze negative, quali rigetto di allotrapianto se l'esposizione al farmaco è troppo bassa o effetti collaterali tossici se l'esposizione è troppo elevata.
- Si invitano pertanto i medici prescrittori a contattare regolarmente il proprio laboratorio ed accertarsi se il metodo di dosaggio sia stato recentemente cambiato e se ci sia stata qualunque variazione del range di riferimento di laboratorio.

La distribuzione di questa nota informativa è stata approvata dall'Agenzia Europea dei medicinali (EMA) e dall'AIFA.

Ulteriori informazioni sulla sicurezza

Sirolimus (Rapamune) è indicato per la profilassi del rigetto d'organo in pazienti adulti con rischio immunologico da lieve a moderato che hanno ricevuto trapianto di rene.

Come è noto, nei pazienti in trattamento con sirolimus, è raccomandato di effettuare il monitoraggio dei livelli terapeutici del farmaco.

Il metodo di riferimento per la determinazione delle concentrazioni pre-dose di sirolimus è la cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC)¹. In aggiunta, sono stati sviluppati anche numerosi immunodosaggi per misurare le concentrazioni di questo farmaco.

E' stato riportato che gli immunodosaggi presentano bias positivi di circa il 15-20% relativamente al dosaggio di riferimento con HPLC, con ricerca per spettrometria di massa tandem (HPLC/MS/MS)^{2,3}

Tuttavia, una delle piattaforme per immunodosaggio più comunemente utilizzate, la IMx, produce risultati con un bias negativo di circa il 10% relativamente al metodo HPLC/MS/MS.⁴ Questo può variare da un laboratorio all'altro e può anche essere influenzato dal fatto che siano impiegati campioni di sangue fresco o congelato. Il metodo di dosaggio più nuovo, ARCHITECT, si comporta come atteso, cioè con un bias positivo rispetto al metodo HPLC/MS/MS.

Pertanto, il passaggio da un immunodosaggio ad un altro, o da un immunodosaggio al dosaggio con metodo HPLC, può determinare risultati diversi che possono essere clinicamente significativi. Queste differenze possono determinare aggiustamenti inappropriati della dose di sirolimus, con potenziali conseguenze negative, quali rigetto di allotrapianto se l'esposizione al farmaco è troppo bassa o effetti collaterali tossici se l'esposizione è troppo elevata.

Sulla base di queste conclusioni, è stata effettuata la revisione del paragrafo 4.2 (Posologia e modo di somministrazione), del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di Rapamune (vedere allegato).

Ulteriori raccomandazioni per i medici

Per essere in grado di aggiustare in modo appropriato il livello target ed ottenere risultati clinici ottimali, i medici devono ricordare di determinare:

- il metodo di dosaggio impiegato nei/loro laboratori/o
- se vi sia qualsiasi variazione del metodo di dosaggio usato
- se vi sia un cambiamento del range di riferimento del laboratorio e/o un conseguente cambiamento del range raccomandato per sirolimus dell'istituzione o centro di riferimento.

I medici devono anche tenersi in comunicazione con i/il direttore/i di laboratorio.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle loro reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura di appartenenza.

Allegati

Riassunto delle Caratteristiche del prodotto modificato (RCP):

In **grassetto** il testo aggiunto:

In ~~barrate~~ il testo cancellato:

“I range raccomandati della concentrazione pre-dose di sirolimus nell’arco delle 24 ore sono basati su metodi cromatografici. Diverse metodologie di analisi sono state usate per misurare le concentrazioni di sirolimus nel sangue intero. Attualmente nella pratica clinica, la concentrazione di sirolimus nel sangue intero viene misurata sia con metodi cromatografici che con analisi immunologiche.

I valori di concentrazione ottenuti da queste differenti metodologie non sono intercambiabili. ~~Nell’utilizzare un particolare dosaggio immunologico, consultare sempre le informazioni del produttore per correlare i valori relativi ad un’analisi cromatografica di riferimento.~~ Tutte le concentrazioni di sirolimus segnalate in questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto sono state misurate usando metodi cromatografici o sono state convertite in valori equivalenti al metodo cromatografico. Gli aggiustamenti del target range devono essere eseguiti in base al tipo di analisi che viene utilizzata per determinare le concentrazioni pre-dose di sirolimus.

Poiché i risultati dipendono da dosaggio e laboratorio, e possono variare nel tempo, l’aggiustamento al target range terapeutico deve essere fatto con una dettagliata conoscenza del metodo di dosaggio sito-specifico utilizzato. Pertanto i medici devono essere tenuti continuamente informati dai responsabili dei laboratori locali di riferimento sulla prestazione del metodo per la determinazione della concentrazione di sirolimus impiegato in laboratorio.”

Si prega di fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) allegato.

Riferimenti bibliografici

¹ Rapamune® - Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

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. Accessed August 2009.