

Datum: 16.03.2010
Kontakt: Mag. Rudolf Schranz
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55-36246, Durchwahl Fax 36207
E-Mail: rudolf.schranz@ages.at
Unser Zeichen:

Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

Wichtige Informationen zu Rapamune® (Sirolimus)

Rapamune 1mg/ml Lösung zum Einnehmen; Zulassungsnummer: EU/1/01/171/001

Rapamune 1mg überzogene Tabletten; Zulassungsnummer: EU/1/01/171/007-008

Rapamune 2mg überzogene Tabletten; Zulassungsnummer: EU/1/01/171/009-010

Zulassungsinhaber: Wyeth GB

Wirksamer Bestandteil: Sirolimus

Rapamune ist angezeigt für die Prophylaxe der Organ-Abstoßung bei erwachsenen Patienten mit einem gering bis mittelgradig erhöhten immunologischen Risiko, die ein Nierentransplantat erhalten.

Zusammenfassung:

- Anpassungen der Sirolimus-Dosis an den therapeutischen Zielbereich dürfen nur dann erfolgen, wenn die entsprechenden Sachkenntnisse zu den spezifischen Referenzbereichen bei den unterschiedlichen Nachweis-Methoden zur Messung der Wirkstoffkonzentrationen beim Patienten vorliegen.
- Derzeit werden die Vollblutkonzentrationen von Sirolimus entweder mit der Referenz-Methode der Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) oder dem Immunoassay-System gemessen. Die mit unterschiedlichen Methoden, d.h., sowohl die zwischen HPLC und Immunoassay-Systemen, als auch die zwischen den unterschiedlichen Immunoassays ermittelten Werte der Konzentrationen sind nicht gegenseitig austauschbar.
- Wechsel zwischen unterschiedlichen Immunoassay-Systemen oder zwischen einem Immunoassay und HPLC bei einem einzigen Patienten können zu klinisch signifikant

unterschiedlichen Ergebnissen führen, die dann eine inkorrekte Dosisanpassung zur Folge haben könnten. Dies wiederum kann zu möglichen unerwünschten Auswirkungen wie z.B. Transplantat-Abstoßungen führen, wenn die Arzneimittelexposition zu gering ist, oder zu toxischen Nebenwirkungen, wenn die Exposition zu hoch ist.

- Den verschreibenden Ärzten wird deshalb empfohlen, im regelmäßigen Kontakt mit ihrem Labor zu stehen und nachzuprüfen, ob die vor kurzem angewandte Bestimmungsmethode die gleiche geblieben ist und ob es zu Veränderungen in den verwendeten Referenzbereichen gekommen ist.

Die Referenz-Methode zur Bestimmung der Talspiegel-Konzentrationen für Sirolimus ist die Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC). Ferner wurden unterschiedliche Immunoassay-Systeme zur Messung der Vollblutkonzentrationen für dieses Arzneimittel entwickelt. Berichten zufolge weisen die Immunoassay-Systeme eine positive Messabweichung von ungefähr 15 - 20 % im Vergleich zur HPLC-Referenz-Methode mit Ermittlung über die angekoppelte Tandem-Massenspektrometrie (HPLC/MS/MS) auf.

Dennoch erzielt eine der gängigsten Immunoassay-Plattformen, IMx, Ergebnisse mit einer negativen Messabweichung von 10% im Vergleich zu HPLC/MS/MS. Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass ein Wechsel zwischen unterschiedlichen Immunoassays oder zwischen einem Inimunoassay und der HPLC-Methode zu klinisch signifikant unterschiedlichen Ergebnissen führen kann. Diese Unterschiede bei der Überwachung der therapeutischen Blutspiegel können zu einer nicht angemessenen Dosisanpassung von Sirolimus führen, so dass in der Folge mit möglichen Nebenwirkungen, wie z.B. Transplantat-Abstoßung, bei zu geringer Arzneimittel- Exposition oder zu toxischen Nebenwirkungen, bei zu hoher Dosis möglich sind.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde der Abschnitt 4.2 (Dosierung. Art und Dauer der Anwendung) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation - siehe Anlage) überarbeitet.

Bitte melden Sie dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen / AGES PharmMed alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit Rapamune®.

Der Zulassungsinhaber hat alle Spezialisten aus dem Bereich der Transplantation (und Transplantationszentren) in einem gesonderten Schreiben informiert.