

INFORMATION IMPORTANTE DE PHARMACOVIGILANCE destinée aux professionnels de santé concernant la variabilité des méthodes d'immunoanalyse utilisées pour surveiller les concentrations sanguines de RAPAMUNE® (sirolimus) et leur impact au niveau clinique.

Février 2010

Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), le laboratoire Wyeth Pharmaceuticals France souhaite porter à votre connaissance les informations importantes suivantes concernant la surveillance du traitement par RAPAMUNE®[♦] :

- **Les concentrations résiduelles de sirolimus dans le sang total sont mesurées en utilisant, soit la méthode de référence qui est la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC), soit un kit d'immunoanalyse.**
- **La posologie du médicament doit être ajustée uniquement sur la base d'une connaissance précise de la méthode de dosage utilisée pour mesurer les concentrations résiduelles de sirolimus du patient.**
- **En effet, chez un même patient, le passage d'un kit d'immunoanalyse à un autre, ou d'un kit d'immunoanalyse à une méthode d'HPLC peut entraîner des variations cliniquement significatives des résultats et, par conséquent, peut conduire à des ajustements incorrects de la posologie. Cela peut entraîner des conséquences potentiellement graves comme un rejet du greffon si la dose est insuffisante ou l'apparition d'effets toxiques si la dose est excessive.**
- **Par conséquent, les prescripteurs doivent contacter régulièrement leur laboratoire d'analyse pour savoir si la méthode de dosage utilisée a récemment changé et s'il y a eu des changements des intervalles de référence utilisés par le laboratoire.**

Informations complémentaires

Comme vous le savez, les concentrations thérapeutiques de sirolimus doivent être étroitement surveillées. La méthode de référence pour déterminer les concentrations résiduelles du sirolimus est la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC)⁽¹⁾. Plusieurs types d'immunoanalyses ont également été développés pour mesurer les concentrations résiduelles de ce médicament.

[♦] Rapamune est indiqué en prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale. Il est recommandé d'initier le traitement par Rapamune en association avec la ciclosporine microémulsion et les corticoïdes pendant 2 à 3 mois. Rapamune peut être poursuivi en traitement d'entretien avec des corticoïdes seulement si la ciclosporine microémulsion peut être arrêtée progressivement.

Un biais positif d'environ 15 à 20 % a été rapporté pour les méthodes d'immunoanalyse par rapport à la méthode de référence par HPLC couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC/MS/MS)^(2,3). Toutefois, un des automates d'immunoanalyse les plus fréquemment utilisés, IMx, donne généralement des résultats présentant un biais négatif d'environ 10 % par rapport à l'HPLC/MS/MS⁽⁴⁾. Ces résultats peuvent varier d'un laboratoire à l'autre, et peuvent également être modifiés selon que le dosage est effectué sur des échantillons de sang frais ou de sang congelé. Comme attendu, le nouveau kit d'immunoanalyse utilisé sur l'automate ARCHITECT donne des résultats avec un biais positif par rapport à l'HPLC/MS/MS.

Sur la base de ces informations, la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration du Résumé des Caractéristiques du Produit a été modifiée (cf. annexe).

Informations complémentaires sur les recommandations adressées aux professionnels de santé

Afin d'ajuster de façon adéquate les doses de sirolimus à administrer au patient et d'atteindre des résultats cliniques optimaux, il est rappelé aux médecins qu'ils doivent prendre en compte :

- la méthode de dosage utilisée dans leur laboratoire ;
- les changements éventuels apportés à la méthode de dosage utilisée ;
- les changements apportés à l'intervalle de référence du laboratoire, et/ou par conséquent les changements à apporter à l'intervalle recommandé par le service ou le prescripteur de sirolimus.

Il doit également être rappelé aux médecins de rester en contact avec le directeur du ou des laboratoires d'analyses.

Notification d'effets indésirables

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées sur le site internet de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr ou dans le dictionnaire Vidal).

Pour toute question ou information complémentaire, le département d'Information Médicale du laboratoire Wyeth Pharmaceuticals France se tient à votre disposition au numéro suivant :

01 41 02 78 58 ou par e-mail à cette adresse : InfomedFrance@wyeth.com

Nous vous prions de croire, cher Confrère, en l'assurance de nos sincères salutations.

Joëlle CORBIN-BLANCHET
Pharmacien Responsable Intérimaire

Dr. Danièle GIRAULT
Directeur Médical

Annexe

Ajout du texte mentionné en **gras** :

Suppression du texte mentionnée en ~~texte barré~~ :

*« Les concentrations résiduelles journalières limites conseillées pour le sirolimus reposent sur des méthodes chromatographiques. Plusieurs méthodes de dosage ont été utilisées pour mesurer les concentrations de sirolimus dans le sang total. Actuellement en pratique clinique, les concentrations de sirolimus dans le sang total sont mesurées à la fois par des méthodes chromatographiques et de dosage immunologique. Les valeurs des concentrations obtenues par ces différentes méthodes ne sont pas interchangeables. ~~Lorsqu'un système de dosage immunologique de marque déposée est utilisé, toujours se référer aux informations du fabricant pour corrélérer les valeurs à un dosage chromatographique de référence.~~ Toutes les concentrations de sirolimus rapportées dans ce Résumé des Caractéristiques du Produit ont été mesurées en utilisant des méthodes chromatographiques ou ont été converties à des équivalents en méthode chromatographique. Les ajustements vers les limites visées doivent être effectués en tenant compte du type de dosage utilisé pour mesurer les concentrations résiduelles du sirolimus. **Dans la mesure où les résultats dépendent de la méthode de dosage et du laboratoire, et que les résultats peuvent varier au cours du temps, l'intervalle thérapeutique cible doit être ajusté sur la base d'une connaissance détaillée du dosage spécifiquement utilisé sur le site. Les médecins doivent donc être tenu informés en permanence par les responsables du laboratoire de la précision de la méthode de dosage utilisée pour déterminer la concentration de sirolimus.** »*

Veillez vous référer à l'Annexe pour le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) modifié.

Annexe

RCP

Références

¹ Rapamune® - Mentions légales actuelles. Wyeth Pharmaceuticals France

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.