

SIEMENS**Healthcare**

Nome Giovanni Fossati
 Reparto HC WEA ITA LD MK CAI

Telefono (+39) 02 243. 67591
 Fax (+39) 02 243. 67659
 Cellulare (+39) 335 6416413
 E-mail giovanni.fossati@siemens.com

Data 14 gennaio 2016

Siemens Healthcare S.r.l, Viale Piero e Alberto Pirelli, 10 - 20126 Milano

AVVISO DI SICUREZZA**CC 16-03.A.OUS 13 Gennaio, 2016**

FSCA CC 16-03 ADVIA Centaur VISTA IMMULITE Estradiol

ADVIA Centaur® Systems
Dimension Vista® Systems
IMMULITE® Systems

Cross-reattività del Fulvestrant a carico dei dosaggi dell'Estradiolo di Siemens Healthcare Diagnostics

Gentile Cliente,

Il nostro sistema informatico ci segnala che potreste avere ricevuto uno dei seguenti prodotti:

Table 1. Dosaggi dell'Estradiolo prodotti da Siemens Healthcare Diagnostics

| Dosaggio | Codice del Test | Codice Prodotto | Codice del materiale | Numero di lotto |
|--|-----------------|--|--|-----------------|
| ADVIA Centaur® Enhanced Estradiol ¹ | eE2 | 10490889 10491445 10697757 | 10490889 10491445 10697757 | Tutti i lotti |
| Dimension Vista® LOCI Estradiol ² | E2 | K6463 | 10489099 | Tutti i lotti |
| IMMULITE®/ IMMULITE 1000 Estradiol | E2 | LKE21 LKE21(D) | 10381132 10702832 | Tutti i lotti |
| IMMULITE® 2000 Estradiol ³ | E2 | L2KE22 L2KE22 (D) L2KE26 L2KE26 (D) | 10381178 10702833 10381177 10702834 | Tutti i lotti |

1 Gli stessi reagenti sono utilizzati sui sistemi ADVIA Centaur, ADVIA Centaur XP, ADVIA Centaur XPT e ADVIA Centaur CP.

2 Gli stessi reagenti sono utilizzati sui sistemi Dimension Vista 500 e 1500.

3 Gli stessi reagenti sono utilizzati sui sistemi IMMULITE 2000 e IMMULITE 2000 XPi.

Siemens Healthcare S.r.l

Viale Piero e Alberto Pirelli, 10
20126 Milano - ItaliaTel.: +39 02 243 1
Fax: +39 02 243 63696
www.siemens.it

Società a Unico Socio soggetta alla Direzione e Coordinamento di Siemens AG

Capitale sociale: Euro 50.000.000 i.v.; Iscrizione Registro Imprese Milano e codice fiscale: 04785851009; partita I.V.A.: IT - 12268050155; R.E.A. Milano: 1459360

Motivo dell'avviso di sicurezza

Siemens Healthcare Diagnostics sta conducendo un'azione correttiva a carico dei dosaggi dell'estradiolo riportati nella tabella 1. Siemens ha confermato che il farmaco fulvestrant (Faslodex®) potrebbe determinare risultati di estradiolo falsamente elevati a carico dei dosaggi elencati.

Siemens ha eseguito una ricerca allo scopo di determinare l'impatto della cross-reattività del fulvestrant sui dosaggi dell'estradiolo Siemens. Sono stati dosati campioni privi di fulvestrant o addizionati con la medesima sostanza. La tabella 2 riporta il riassunto dei risultati di questa ricerca.

Table 2. Risultati della ricerca eseguita sui sistemi ADVIA Centaur, Dimension Vista, e IMMULITE

| Dosaggio dell'Estradiolo | Risultato dell'estradiolo in campioni non addizionati, pg/mL (pmol/L) | Risultato dell'estradiolo in campioni addizionati, pg/mL (pmol/L) | % variazione | % Cross reazione |
|------------------------------------|---|---|--------------|------------------|
| ADVIA Centaur [^] | 39.61 (145.4) | 304.5 (1118) | 669 | 1.1 |
| ADVIA Centaur [^] | 179.3 (658.1) | 477.0 (1751) | 166 | 1.2 |
| Dimension Vista [*] | 2.58 (9.47) | 381.86 (1401) | 14700 | 1.9 |
| Dimension Vista [*] | 187.6 (688.5) | 636.0 (2334) | 239 | 2.2 |
| IMMULITE/IMMULITE1000 [*] | <20 (73.4) | 74.4 (273.1) | N/A | N/A |
| IMMULITE/IMMULITE1000 [*] | 182.2 (668.7) | 250.6 (919.7) | 37.5 | 0.34 |
| IMMULITE 2000 [*] | 21.6 (79.3) | 83.3 (305.7) | 286 | 0.31 |
| IMMULITE 2000 [^] | 49.07 (180.1) | 126.7 (465.0) | 158 | 0.31 |
| IMMULITE 2000 [*] | 200.6 (736.2) | 270.2 (991.6) | 34.7 | 0.35 |

[^]Campione addizionato con 25,000 pg/mL(41,201 pmol/L) di fulvestrant; ^{*}Campione addizionato con 20,000 pg/mL(32,961 pmol/L) di fulvestrant. (20,000 pg/mL rappresenta la Cmax di fulvestrant.)

%variazione = ((risultato del campione addizionato – risultato del campione non addizionato)/ risultato del campione non addizionato) X 100

%Cross Reattività = ((risultato del campione addizionato in pg/mL – risultato del campione non addizionato in pg/mL)/concentrazione di fulvestrant addizionato in pg/mL) X 100

Rischi per la salute

Il rischio per la salute si applica a tutti i pazienti che sono stati trattati con il farmaco fulvestrant. La cross-reattività può condurre a risultati di estradiolo falsamente elevati e conseguentemente ad una valutazione clinica inappropriata dello stato estrogenico.

Fulvestrant viene utilizzato nelle donne in post-menopausa in trattamento per recidive di stadio IV del tumore alla mammella che risultano positive al recettore degli estrogeni. Se i dosaggi per l'estradiolo sopra elencati sono utilizzati per valutare lo stato della menopausa in questa popolazione di pazienti, concentrazioni falsamente elevate di estradiolo possono indurre il personale clinico a valutare erroneamente il paziente come in pre-menopausa e condurlo a interrompere o a modificare l'utilizzo del farmaco fulvestrant potenzialmente benefico. Se si è verificata questa situazione dovrebbe essere presa in considerazione una rivalutazione con altri mezzi o utilizzando metodologie alternative di dosaggio dell'estradiolo.

E' importante osservare che le concentrazioni di estradiolo nelle donne in trattamento con fulvestrant dovrebbero essere misurate soltanto con un dosaggio che mostri una cross-reattività trascurabile con il fulvestrant. E' possibile che i dosaggi basati sulla Cromatografia Liquida-Spettrometria di Massa (LC-MS) possano differenziare il fulvestrant (peso molecolare 606.772 g/mol) dall' estradiolo (peso molecolare 272.382 g/mol).

Azioni che devono essere messe in atto dall'utilizzatore

- Siete pregati di rivedere la presente comunicazione con il Vostro responsabile medico;
- Siemens ha dimostrato una significativa interferenza del fulvestrant nei confronti dei dosaggi dell'Estradiolo elencati e pertanto questi dosaggi non dovrebbero essere utilizzati per il monitoraggio del livello di estradiolo nelle pazienti in trattamento con il farmaco fulvestrant;
- Per le pazienti in trattamento con fulvestrant dovrebbe essere utilizzato un metodo alternativo di misurazione delle concentrazioni di estradiolo, quale la Cromatografia Liquida-Spettrometria di Massa (LC-MS) che ci si aspetta non mostrare cross-reattività con il fulvestrant;
- E' possibile mantenere l'uso dei dosaggi dell'estradiolo Siemens per refertare pazienti non soggette a terapia con fulvestrant; questi dosaggi non dovrebbero essere utilizzati per pazienti in trattamento con fulvestrant;
- Siete pregati di compilare e restituire la Conferma di Avvenuta Notifica di questo Avviso di Sicurezza allegato a questa comunicazione entro 7 giorni;
- Qualora abbiate ricevuto segnalazioni di eventi avversi associabili ai prodotti riportati nella tabella 1, siete pregati di contattare immediatamente il servizio di supporto al cliente o il personale di supporto tecnico di Siemens.

Vi preghiamo di mantenere copia di questa comunicazione nel vostro archivio, di distribuire queste informazioni a tutto il personale interessato nel vostro laboratorio, e di inoltrarle a chiunque possa avere in uso il dosaggio.

Ci scusiamo per l'inconveniente arrecato e per qualsiasi informazione tecnica riguardante il presente avviso di sicurezza Vi preghiamo di contattare il seguente numero: 02 - 24367500.

La disponibilità di questi prodotti può variare da paese a paese ed è soggetta a differenti requisiti regolatori. A causa di normative locali ADVIA Centaur XPT non è disponibile in tutti i paesi.

Ulteriori informazioni

Fulvestrant (Faslodex®) è un antagonista del recettore degli estrogeni che viene utilizzato per il trattamento delle recidive di stadio IV del tumore alla mammella in donne in post-menopausa con carcinoma della mammella positivo al recettore degli estrogeni. Fulvestrant viene utilizzato quando altri farmaci anti-estrogeni

hanno fallito. Fulvestrant ha una struttura chimica simile all'estradiolo e può cross-reagire con gli anticorpi utilizzati negli immunodosaggi.

Domande Frequenti

Cosa devo comunicare agli oncologi che richiedono o possono aver richiesto un dosaggio dell'estradiolo?

Comunichi ai suoi oncologi che il fulvestrant determina l'aumento della concentrazione apparente di estradiolo nelle pazienti in trattamento con questo farmaco. Se il trattamento con fulvestrant è stato modificato o interrotto a seguito di valori di estradiolo falsamente elevati, dovrebbe essere rivalutato lo stato di menopausa della paziente con altri mezzi o in associazione con dosaggi dell'estradiolo che non subiscono l'impatto della cross-reattività con fulvestrant. E' possibile che il dosaggio dell'estradiolo con Cromatografia Liquida-Spettrometria di Massa (LC-MS) non sia soggetto alla cross-reattività con fulvestrant.

Ci sono altri farmaci che possono generare cross-reazione con questi dosaggi?

Siemens ha valutato anche il finasteride, dutasteride, exemestano, e formestano rilevando una cross-reattività trascurabile con i dosaggi dell'estradiolo. A seguito dell'avvento dei nuovi farmaci su base steroidea con struttura chimica simile a quella dell'estradiolo, sussiste la possibilità di cross-reattività e risultati falsamente elevati. Ai fini diagnostici, i risultati dovrebbero sempre essere valutati in associazione con l'anamnesi medica, la visita clinica ed altri elementi. Qualora i risultati del dosaggio dell'estradiolo fossero poco coerenti con l'evidenza clinica si suggerisce l'adozione di ulteriori indagini per confermare il risultato.

Vi preghiamo di voler compilare il modulo allegato in tutte le sue parti e di volerlo restituire al numero di **fax 2/243.67650 c.a. D.ssa M. Serafino** a conferma dell'avvenuta notifica.

Vogliate altresì cortesemente distribuire queste informazioni a tutto il personale interessato nel Vostro laboratorio, mantenerne una copia nel Vostro archivio ed inoltrarle a chiunque possa avere in uso il dispositivo oggetto del presente comunicato.

Confidiamo che questa comunicazione sia intesa come una scrupolosa attenzione che la nostra azienda pone non solo nelle procedure di produzione, ma anche al costante monitoraggio della qualità dei prodotti presso gli utilizzatori al fine di assicurare il più elevato standard di qualità e sicurezza.

Ci scusiamo per ogni inconveniente arrecato e per eventuali chiarimenti o supporto Vi invitiamo a contattare il nostro Servizio Assistenza Clienti al numero 02/243.67500.

Nel ringraziarVi per la collaborazione Vi inviamo i nostri più distinti saluti.

Siemens Healthcare S.r.l.
Dott. Giuseppe Maria Mandelli
(Procuratore)

Siemens Healthcare S.r.l.
Dott. Alberto Biraghi
(Procuratore)

SIEMENS

Modulo di "Conferma di Avvenuta Notifica" – FSCA CC 16-03

ADVIA Centaur® Systems
Dimension Vista® Systems
IMMULITE® Systems

**Cross-reattività del Fulvestrant a carico dei dosaggi dell'Estradiolo di Siemens Healthcare
Diagnostics**

Vi preghiamo di voler completare il presente Modulo e di inviarlo via fax al numero **02-243.67650 c.a. D.ssa M. Serafino** a conferma dell'avvenuta ricezione dell'avviso di sicurezza sopra indicato.

Cliente/firma _____

Città _____

Timbro/data _____