

Alla cortese attenzione della  
 Responsabile Laboratorio Analisi  
 Direzione Sanitaria  
 Responsabile Vigilanza

Monza, 11 Giugno 2015

## Avviso di Sicurezza Urgente

### Interferenze da farmaci-Sulfasalazina/Sulfapiridina

<b>Nome del prodotto</b>	ALT/ALTL/ALTLP/ALTPM AST/ASTL/ASTLP/ASTPM CKMBL/CKMB/CK-MB GLDH/GLDH3 NH3/NH3L
<b>Descrizione del prodotto</b>	Per la descrizione dei prodotti fare riferimento alla tabella 3
<b>Cidici prodotto coinvolti</b>	Per i codici prodotto fare riferimento alla tabella 3
<b>Lotti di produzione</b>	Tutti i numeri di lotto
<b>Tipo di azione</b>	Field Safety Corrective Action (FSCA)

Gentilissimo Cliente,

Desideriamo informarLa che Roche Diagnostics ha riscontrato un'interferenza da farmaci per i test che utilizzano il NAD(H) o il NADP(H).

A seguito di una segnalazione sono state investigate e confermate interferenze da Sulfasalazina e Sulfapiridina per i test ALT, AST, CK-MB, GLDH e NH3. Dall'introduzione dei test sopra indicati, avvenuta molti anni fa, Roche ha ricevuto una sola segnalazione relativa a questo tipo di interferenza.

### Descrizione della Situazione

A seguito della potenziale interferenza da Sulfasalazina e Sulfapiridina nel test Alanina Amino-Transferasi (ALT),

segnalata da un cliente, Roche Diagnostics ha effettuato delle verifiche interne.

L'interferenza da Sulfasalazina e Sulfapiridina è stata testata per tutti i test che utilizzano il NAD(H) o il NADP(H).

Lo studio è stato eseguito utilizzando le seguenti concentrazioni plasmatiche fortemente elevate, come previsto dalle Linee Guida del CLSI EP-7-A2:

- 754 µmol/L Sulfasalazina (300 mg/L)
- 1.2 mmol/L Sulfapiridina (299 mg/L)

Si prega di tenere in considerazione che l'interferenza dipende dalla farmacocinetica e lo stato clinico del paziente (ad esempio, funzionalità epatica e renale, resezione intestinale etc.), il che rende impossibile fornire informazioni esatte sulla concentrazione del farmaco nel siero e il tempo di dimezzamento.

La tabella seguente può dare un'idea per i pazienti senza ulteriori malattie, ma Roche non può assumersi la responsabilità di questa informazione:

**Tabella 1**

	<b>Indicazioni</b>	<b>Dose Normale</b> - p. o. (per os) - in 2 - 4 dosi eventualmente frazionate	<b>Concentrazione Max nel siero</b>	<b>Tempo di dimezzamento</b>
Sulfasalazina	Trattamento delle malattie infiammatorie intestinali, colite ulcerosa, morbo di Crohn, artrite reumatoide, artrite infiammatoria, uveite	<b>Dose Normale Adulti:</b> - 500 mg a 2 g/die <b>Dose Massima Adulti:</b> - 3 g/die (risposta terapeutica inadeguata dopo 12 settimane) - 3 a 6 g/die (morbo di Crohn's in forma acuta) ----- <b>Dose Normale Pediatrica:</b> (>6 anni): - 30 a 60 mg/kg/die <b>Dose Massima Pediatrica:</b> - 2 g/die	Dopo 3-6 ore	Dopo un'unica dose: 5.7 ore  Con dosi multiple: 7.6 ore
Sulfapiridina	Raramente utilizzato se non occasionalmente per la dermatite erpetiforme e relativi disturbi della pelle quando il trattamento alternativo è inadatto	- 250 mg a 4 g/day	Sulfametossazolo (prodotto simile): dopo ~2 ore. Dopo una singola dose orale di 2 g, la concentrazione ematica può raggiungere fino a 100 µg/mL	~ 6 - 12 hours

Per ulteriori informazioni relative a Sulfasalazina e Sulfapiridina, si prega di consultare i foglietti illustrativi dei rispettivi farmaci o dei loro produttori.

Fonte: [www.drugs.com](http://www.drugs.com), [www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com)

## Risultati delle indagini

I risultati delle indagini hanno mostrato interferenza da Sulfasalazina e Sulfapiridina nei test ALT, AST, CK-MB, GLDH, NH3 che utilizzano la reazione NAD (H) o NADP (H). Questa interferenza probabilmente è causata dal forte assorbimento della Sulfasalazina e della Sulfapiridina a 340 nm che è la lunghezza d'onda di misura dei test che utilizzano la reazione NAD (H) o NADP (H).

Pertanto, Sulfasalazina e Sulfapiridina generalmente influenzeranno i test che si basano sulla reazione NAD (H) o NADP (H).

Nella tabella seguente è riportato il bias % massimo per i test che hanno mostrato interferenze con 754 µmol/L Sulfasalazina o 1,2 mmol/L Sulfapiridina, rispettivamente:

**Tabella 2**

<b>Parametro</b>	<b>Sulfasalazina 754 µmol/L</b>	<b>Sulfapiridina 1.2 mmol/L</b>
ALT	-69%	-24%
AST	>Abs*/-37%	-37%
CK-MB	+72%/-43%	+23%/-26%
GLDH	-67%	-60%
NH3	>Abs*/<Test**	<Test**

\* >Abs: Il valore di assorbanza utilizzato per il calcolo, dopo la correzione con il bianco cuvetta, ha superato il limite tecnico (33000 unità Hitachi). Di conseguenza, nessun risultato è calcolato.

\*\* <Test: La concentrazione del campione è inferiore al limite tecnico inferiore. Di conseguenza, nessun risultato è calcolato.

**Tabella 3:**

<b>Codice prodotto</b>	<b>Nome prodotto</b>	<b>Descrizione prodotto</b>	<b>Analizzatore</b>
20764957322	ALTL	Alanine Aminotransferase acc. to IFCC without pyridoxal phosphate activation	<b>cobas c</b> 311/501/ 502
20764957322	ALTL	Alanine Aminotransferase	COBAS INTEGRA® 400 plus COBAS INTEGRA® 800
04467388190	ALTLP	Alanine Aminotransferase acc. to IFCC with pyridoxal phosphate activation	<b>cobas c</b> 311/501/ 502
20764957322	ALTL	Alanine Aminotransferase - Pyridoxal Phosphate Activated	COBAS INTEGRA® 400 plus COBAS INTEGRA® 800
05850797190	ALT	Alanine Aminotransferase acc. to IFCC without pyridoxal phosphate activation	<b>cobas c</b> 701/702
05531462190 05531446190	ALTPM/ASTPM	Alanine Aminotransferase/Aspartate Aminotransferase acc. to IFCC with pyridoxal phosphate activation	<b>cobas c</b> 701/702
11876805216	ALT (ALAT/GPT)	Alanine aminotransferase acc. to IFCC with/without pyridoxal phosphate activation	<b>MODULAR P</b>
04570430190	ALT (ALAT/GPT)	Alanine aminotransferase acc. to IFCC with/without pyridoxal phosphate activation	<b>MODULAR P/D</b>
04570448190	ALT (ALAT/GPT)	Alanine aminotransferase acc. to IFCC with/without pyridoxal phosphate activation	<b>MODULAR P/D</b>
20764949322	ASTL	Aspartate Aminotransferase acc. to IFCC without pyridoxal phosphate activation	<b>cobas c</b> 311/501/502
20764949322	ASTL	Aspartate Aminotransferase - Pyridoxal phosphate activated	COBAS INTEGRA® 400 plus COBAS INTEGRA® 800
04467493190	ASTLP	Aspartate Aminotransferase acc. to IFCC with pyridoxal phosphate activation	<b>cobas c</b> 311/501/502
20764949322	ASTL	Aspartate Aminotransferase	COBAS INTEGRA® 400 plus COBAS INTEGRA® 800
05850819190	AST	Aspartate Aminotransferase acc. to IFCC without pyridoxal phosphate activation	<b>cobas c</b> 701/702
05531462190 05531446190	ALTPM/ASTPM	Alanine Aminotransferase/Aspartate Aminotransferase acc. to IFCC with pyridoxal phosphate activation	<b>cobas c</b> 701/702
11876848216	AST (ASAT/GOT)	Aspartate aminotransferase acc. to IFCC with/without pyridoxal phosphate activation	<b>MODULAR P</b>
04571100190	AST (ASAT/GOT)	Aspartate aminotransferase acc. to IFCC with/without pyridoxal phosphate activation	<b>MODULAR P/D</b>
04571118190	AST (ASAT/GOT)	Aspartate aminotransferase acc. to IFCC with/without pyridoxal phosphate activation	<b>MODULAR P/D</b>
04525299190	CKMBL	Creatine Kinase-MB	<b>cobas c</b> 311/501/ 502 COBAS INTEGRA® 400 plus COBAS INTEGRA® 800
05168562190	CKMB	Creatine Kinase-MB	<b>cobas c</b> 701/702

<b>Codice prodotto</b>	<b>Nome prodotto</b>	<b>Descrizione prodotto</b>	<b>Analizzatore</b>
12132893216	CK-MB	Creatine Kinase-MB liquid	<b>MODULAR P</b>
11929992216	GLDH3	GLDH Gen.3	<b>cobas c 311/501/ 502</b> COBAS INTEGRA® 400 plus COBAS INTEGRA® 800
05975956190	GLDH3	GLDH Gen.3	<b>cobas c 701/702</b>
11929992216	GLDH	Glutamate dehydrogenase	Roche/Hitachi 902 <b>MODULAR P</b>
20766682322	NH3L	Ammonia	<b>cobas c 311/501/502</b> COBAS INTEGRA® 400 plus COBAS INTEGRA® 800
05975581190	NH3L	Ammonia	<b>cobas c 701/702</b>
11877984216	NH3	Ammonia	<b>MODULAR P</b> Roche/Hitachi 902

## Azioni intraprese da Roche Diagnostics

L'interferenza da Sulfasalazina e Sulfapiridina nei test coinvolti deve essere riportata nelle rispettive istruzioni per l'uso (IFU) per evitare di refertare potenziali falsi risultati. Questa interferenza può portare a risultati sottostimati o sovrastimati come riportato in tabella 2.

Le seguenti avvertenze supplementari sono state aggiunte alla sezione "Limiti del metodo - Interferenza" delle IFU dei test interessati:

- Sulfasalazina: "Concentrazioni fisiologiche di sulfasalazina nel plasma possono provocare risultati erronei"
- Sulfapiridina: "Concentrazioni fisiologiche di sulfapiridina nel plasma possono provocare risultati erronei"

Si prega di notare che l'aggiornamento di tutte le IFU dei test coinvolti è in corso.

## Azioni da intraprendere da parte del cliente/utilizzatore

Vi preghiamo di tenere presente che:

- Sulfasalazina e Sulfapiridina in concentrazioni terapeutiche con i test che utilizzano la reazione NAD(H) o NADP(H), possono portare a risultati potenzialmente sotto/sovrastimati per ALT, AST, CK-MB, GLDH e NH3.
- i risultati dei test sopra menzionati possono essere potenzialmente sotto/sovrastimati quando il campione di sangue viene prelevato mentre la Sulfasalazina e Sulfapiridina sono ancora presenti nel corpo del paziente.
- I medici e tutte le persone coinvolte dovrebbero essere informate che i pazienti in trattamento terapeutico con Sulfasalazina e Sulfapiridina potrebbero ricevere risultati falsamente sotto/sovrastimati per ALT, AST, CK-MB, GLDH e NH3.

## Comunicazione di questo Avviso di Sicurezza

La preghiamo inoltre di informare tutto il personale interessato.

Si prega di mantenere la consapevolezza del presente avviso/azione per un periodo di tempo adeguato per garantire l'efficacia dell'azione correttiva.

Per qualsiasi ulteriore informazione, La invitiamo a chiamare il nostro supporto applicativo al numero verde 800-610619.

Le chiediamo di confermarci via fax tramite il modulo allegato ed entro 15 gg dal ricevimento della presente, il recepimento delle indicazioni contenute nella presente.

Le confermiamo che questo Avviso di Sicurezza è stato comunicato alle Autorità Competenti.

Ci scusiamo per gli inconvenienti che questa problematica potrebbe averLe causato.

Cordiali saluti

Roche Diagnostics S.p.A.



Rita Mauti  
REGULATORY AFFAIRS & QUALITY MANAGER



Giorgio Molteni  
SAFETY OFFICER

# Fax Cover Sheet

**Destinatario:** Spett.  
Roche Diagnostics S.p.A.  
Viale G.B. Stucchi 110  
20052 MONZA

**Fax : 02-3809.3209** (Ag.Tiempo)

**Att. Lab Dia Marketing**

Data:

N° di pagine: 1 (incl. questa)

## **Avviso di Sicurezza Urgente Interferenze da farmaci-Sulfasalazina/Sulfapiridina**

Spett.le Roche Diagnostics S.p.A.,

con riferimento alla Vostra comunicazione del 11 giugno 2015 inerente quanto in oggetto, si dichiara di aver preso visione ed applicato le azioni contenute

Distinti saluti

Nominativo/ Titolo (stampatello) -----

-

Indirizzo-----

-

Struttura-----Città-----

-----

Data----- Timbro dell'Ente -----

-

Firma-----