

Aos Clientes dos Sistemas ADVIA Centaur[®], IMMULITE[®]
e Dimension Vista[®]

Referente: Notificação Urgente de Segurança em
Campo CC 16-03.A.OUS

Data Janeiro/2016
E-mail assuntos.regulatorios.br@siemens.com
Internet www.siemens.com
Telefone 0800 129 633
Fax (11) 3908-3995

Reação cruzada do fulvestranto nos ensaios de estradiol da Siemens Healthcare Diagnósticos

**IMPORTANTE: Por favor, encaminhe esta notificação para a área técnica do seu laboratório /
laboratório clínico do seu hospital.**

Prezado Cliente,

Nossos registros indicam que seu Laboratório pode ter recebido um dos seguintes produtos:

Tabela 1. Ensaios de estradiol fabricados pela Siemens Healthcare Diagnósticos

Ensaio	Código do teste	Número de Catálogo	Siemens Material Number (SMN)	Números de Lote
ADVIA Centaur Enhanced Estradiol (eE2) ¹	eE2	10490889 10491445	10490889 10491445	Todos
Dimension Vista [®] LOCI Estradiol ²	E2	K6463	10489099	Todos
ESTRADIOL - IMMULITE 1000	E2	LKE21 LKE25	10381132 10381142	Todos
ESTRADIOL IMMULITE 2000 ³	E2	L2KE22 L2KE26	10381178 10381177	Todos

1 Reagentes utilizados nos sistemas ADVIA Centaur, ADVIA Centaur XP, ADVIA Centaur XPT e ADVIA Centaur CP.

2 Ensaio não comercializado no Brasil.

3 Reagentes são utilizados nos sistemas IMMULITE 2000 e IMMULITE 2000 XPi.

Razão da Ação de Campo

A Siemens Healthcare Diagnósticos está conduzindo uma correção para os produtos estradiol listados na Tabela 1. A Siemens confirmou que o fármaco fulvestranto (Faslodex[®]) pode causar resultados de estradiol falsamente elevados nos ensaios listados.

A Siemens conduziu uma investigação para determinar o impacto da reatividade cruzada do fulvestranto nos ensaios estradiol por ela fabricados. As amostras foram dosadas com fulvestranto em concentrações basais e em pico. Um resumo dos resultados da investigação pode ser encontrado na Tabela 2.

Tabela 2. Resultados da Investigação nos Sistemas ADVIA Centaur, Dimension Vista, e IMMULITE

Ensaio Estradiol	Resultado de estradiol de amostra basal, pg/mL (pmol/L)	Resultado de estradiol de amostra de pico, pg/mL (pmol/L)	% Alteração	% Reatividade Cruzada
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

[^] A amostra foi tratada com 25.000 pg/mL (41.201 pmol/L) de fulvestranto;

^{*} A amostra foi tratada com 20.000 pg/mL (32.961 pmol/L) de fulvestranto. (20.000 pg/mL é uma Concentração máxima de fulvestranto)

% Alteração = ((resultado da amostra pico – resultado da amostra basal)/ resultado da amostra basal) x 100

% Reatividade Cruzada = ((resultado da amostra pico pg/mL – resultado da amostra basal pg/mL)/concentração de fulvestranto utilizada pg/mL) x 100

Risco à saúde

O risco à saúde se aplica a todos os pacientes em tratamento com o fulvestranto. A reação cruzada pode levar a resultados de estradiol falsamente elevados conduzindo a uma avaliação clínica inapropriada do estado de estrogênio.

O fulvestranto é utilizado no tratamento de mulher pós-menopausada na recorrência de câncer de mama estágio IV positivo para receptor de estrogênio. Se os ensaios estradiol listados são utilizados na avaliação do estado menopausal de uma determinada população de pacientes, níveis de estradiol falsamente elevados podem levar o clínico a mal interpretar este paciente como pré-menopausa, possivelmente acarretando no uso alterado ou até descontinuação do uso do fármaco potencialmente benéfico, o fulvestranto. Se esta situação ocorreu, reavaliar o estado menopausal do paciente por outros meios ou utilizando uma medida alternativa do estradiol pode ser levada em consideração.

É importante notar que concentrações de estradiol em mulheres tratadas por fulvestranto só podem ser dosadas em um ensaio que demonstre uma reação cruzada insignificante com o fulvestranto. É possível

que Espectrometria de Massa – Cromatografia Líquida (LC-MS) possa diferenciar o fulvestranto (peso molecular 606,772 g/mol) do estradiol (peso molecular 272,382 g/mol).

Ações a serem tomadas pelo Laboratório/Usuário

- Revise este comunicado com o responsável pelo seu laboratório.
- A Siemens demonstrou uma interferência significativa do fulvestranto com os imunoenaios estradiol listados e sendo assim, estes ensaios não devem ser utilizados para o monitoramento de níveis de estradiol em pacientes que estão em tratamento com o fármaco fulvestranto.
- Para pacientes que estão sendo tratados com fulvestranto, o uso de um método alternativo – como LC-MS, do qual se espera que não seja demonstrada reação cruzada com fulvestranto – deve ser utilizado para dosar as concentrações de estradiol.
- Os ensaios estradiol da Siemens podem continuar a serem utilizados para reportar resultados de pacientes que não estejam em terapia com o fulvestranto; estes ensaios não devem ser utilizados para pacientes que estejam sendo tratados com fulvestranto.
- Complete e retorne o Formulário de Verificação de Efetividade da Ação em Campo em anexo em até 7 dias.
- Se você recebeu alguma reclamação de efeitos adversos associados com os produtos listados na Tabela 1, contate imediatamente o serviço local de Atendimento ao Cliente Siemens ou o seu representante de suporte técnico Siemens.

Por favor, distribua esta informação às pessoas de interesse do seu laboratório e mantenha esta carta nos arquivos de seu laboratório.

Pedimos desculpas pela inconveniência que esta situação tenha causado. Caso tenha alguma dúvida, por favor, entre em contato conosco através do Siemens Customer Care Center ou com o seu representante técnico local da Siemens.

A disponibilidade dos produtos pode variar entre países e está sujeita à variação dos requisitos regulatórios. Devido a algumas regulamentações nacionais, o ADVIA Centaur XPT não está disponível em alguns países.

Informação Adicional

O fulvestranto (Faslodex®) é um antagonista ao receptor de estrogênio que é utilizado no tratamento de recorrência de câncer de mama estágio IV em mulheres pós-menopausadas com receptor de estrogênio positivo. O fulvestranto é utilizado quando outros fármacos anti-estrogênio tem falha terapêutica. O fulvestranto possui uma estrutura química similar ao estradiol e pode levar a reação-cruzada com os anticorpos utilizados nos imunoenaios.

Dúvidas Frequentes

O que devo comunicar aos oncologistas que solicitam ou solicitaram o teste estradiol?

Informe aos oncologistas que o fulvestranto aumentara a concentração aparente do estradiol em mulheres que estejam sob tratamento com este fármaco. Se o tratamento com fulvestranto alterou ou descontinuou o uso de estradiol devido a resultados falsamente elevados para estradiol, o estado menopausal do paciente deve ser avaliado por outros meios ou em conjunto com um ensaio estradiol que não seja impactado pela reatividade cruzada do fulvestranto. É possível que ensaios cromatográficos LC_MS para estradiol possam não ser impactados pelo fulvestranto.

Existem outros fármacos que exibam reatividade cruzada com estes ensaios?

A Siemens também testou os fármacos finasteride, dutasteride, exemestane, e formestane e encontrou uma reatividade cruzada insignificante com o ensaio estradiol. Com o advento de medicações baseadas em novos esteroides com estruturas químicas similares do estradiol, existe a possibilidade de reatividade cruzada e resultados falsamente elevados. Para fins de diagnóstico, os resultados devem ser sempre analisados em conjunto com o histórico médico do paciente, exames clínicos e outros achados relevantes. Se os resultados de estradiol são inconsistentes com a evidência clínica, testes adicionais são sugeridos para a confirmação do resultado.

Informação de Marca Registrada

ADVIA Centaur, Dimension Vista, Dimension Vista LOCI e IMMULITE são marcas registradas da Siemens Healthcare Diagnostics.

Informação de Registro ANVISA

ESTRADIOL IMMULITE 2000 - Registro ANVISA nº 10345160699

ESTRADIOL - IMMULITE - Registro ANVISA nº 10345160711

ADVIA Centaur Enhanced Estradiol (eE2) - Registro ANVISA nº 10345161769

Atenciosamente,

Nanci Aparecida Trindade
Gerente de HC LAM BRA QT
Siemens Healthcare Diagnósticos S.A

Formulário de Verificação de Efetividade da Ação em Campo

**Reação cruzada do fulvestranto nos ensaios de estradiol da Siemens Healthcare Diagnósticos
(Ação corretiva # CC 16-03)**

Este formulário de resposta é uma confirmação do recebimento da Notificação Urgente de Segurança em Campo # CC 16-03.A.OUS datada de janeiro/2016, referente aos produtos: **ESTRADIOL IMMULITE 2000** - Registro ANVISA nº 10345160699, **ESTRADIOL - IMMULITE** - Registro ANVISA nº 10345160711, e **ADVIA Centaur Enhanced Estradiol (eE2)** - Registro ANVISA nº 10345161769. Por favor, leia a questão abaixo e indique a resposta aplicável. Encaminhe o formulário preenchido e assinado para o e-mail:

assuntos.regulatorios.br@siemens.com

ou por fax para 11 3908-3995 (A/C Depto. Assuntos Regulatórios).

1. Li e entendi a Notificação Urgente de Segurança em Campo, bem como as instruções contidas nesta carta.	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
---	------------------------------	------------------------------

Nome da pessoa que respondeu o questionário: _____

Cargo: _____ Número de Série do

Instituição: _____ Equipamento: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ Estado: _____ Telefone: _____

Assinatura: _____ Carimbo: _____

Data: ____/____/____