



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

**Número:** DI-2018-3270-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Viernes 6 de Abril de 2018

**Referencia:** 1-47-3110-3483/17-2

---

VISTO el expediente N° 1-47-3110-3483/17-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

**CONSIDERANDO:**

Que por los presentes actuados la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico uso In Vitro denominado **CARB4**.

Que en el expediente de referencia consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que los productos reúnen las condiciones de aptitud requeridas para su autorización.

Que se ha dado cumplimiento a los términos que establece la Ley N° 16.463, Resolución Ministerial N° 145/98 y Disposición ANMAT N° 2674/99.

Que la Dirección Nacional de Productos Médicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el RPPTM del producto médico objeto de la solicitud.

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

## MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

### DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) del producto médico para diagnóstico de uso In Vitro denominado **CARB4**, de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) con los datos característicos que figuran al pie de la presente.

ARTÍCULO 2º.- Autorícense los textos de los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones que obran en el documento N° IF-2018-09324433-APN-DNPM#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda “Autorizado por la ANMAT PM-740-542”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

ARTÍCULO 4º.- Extiéndase el Certificado de Autorización e Inscripción en el RPPTM con los datos característicos mencionados en esta Disposición.

ARTÍCULO 5º.- Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica al nuevo producto. Por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con rótulos e instrucciones de uso autorizados y el Certificado mencionado en el artículo 4º. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

### DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

Nombre comercial: **CARB4**.

Indicación de uso: Inmunoanálisis homogéneo de aglutinación de micropartículas para la determinación cuantitativa de la carbamacepina en suero y plasma humanos en los sistemas Roche/Hitachi cobas c.

Forma de presentación: Envases por 100 determinaciones, conteniendo: 1 cartucho integral de reactivos (Reactivo R1: Anticuerpo monoclonal anti-carbamacepina (de oveja), tampón MES, pH 6.4; y Reactivo R2: Hapteno de carbamacepina biotinilado; micropartículas de látex recubiertas de estreptavidina 0.1%, tampón HEPES, pH 7.4).

Período de vida útil y condición de conservación: 15 (QUINCE) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8 °C.

Condición de venta: venta a Laboratorios de análisis clínicos. USO PROFESIONAL EXCLUSIVO.

Nombre y dirección del fabricante: ROCHE DIAGNOSTICS GmbH. Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim (ALEMANIA).

Expediente N° 1-47-3110-3483/17-2

av

Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2018.04.06 09:24:20 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

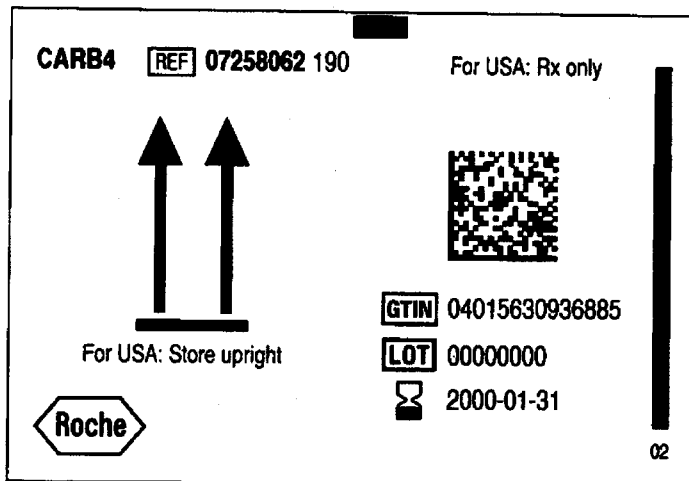
Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
3071517564  
Date: 2018.04.06 09:24:22 -0300'



PROYECTO DE ROTULO

**Material N° 7258062 – CARB4**

Rótulos externos:



Sobre-rótulo local

Directora Técnica: Vanesa Diambra - Farmacéutica  
Autorizado por la A.N.M.A.T. CERT XXXX  
Establecimiento importador:  
Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).  
Otto Krause 4211, Tortuguitas,  
Malvinas Argentinas, Pcia. de Buenos Aires  
República Argentina

Uso profesional exclusivo

Farm. ROBERTA MELE MAZZA  
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I.  
DIVISION DIAGNOSTICA  
CO-DT & APODERADO LEGAL

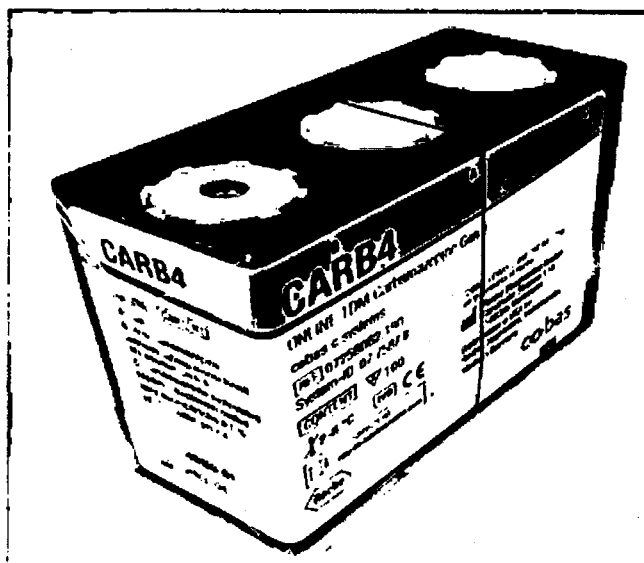
IF-2018-09324433-APN-DNPM#ANMAT



Rótulos internos

<b>CARB4</b>	<b>B</b>	<b>CARB4</b>	<b>A</b>	<b>C</b>
<p>For USA: <b>CONTENT</b></p> <p>A: empty</p> <p>B: Anti-carbamazepine antibody (sheep monoclonal); MES buffer, pH 6.4</p> <p>C: Carbamazepine biotinylated hapten; streptavidin coated latex microparticles 0.1 %; HEPES buffer, pH 7.4</p>	<p><b>ONLINE TDM Carbamazepine Gen.4</b></p> <p><b>cobas c systems</b></p> <p><b>REF 07258062 190</b></p> <p><b>System-ID 07 7587 8</b></p> <p><b>CONTENT</b> <b>100</b></p> <p><b>2-8 °C</b> <b>IVD</b> <b>CE</b></p> <p> <b>07258062190</b> <a href="http://e-labdoc.roche.com">http://e-labdoc.roche.com</a></p> <p></p>	<p>0443207081(3)</p> <p>COBAS, COBAS C and ONLINE TDM are trademarks of Roche.</p> <p> Roche Diagnostics GmbH Sandhofer Str. 116 D-68305 Mannheim</p> <p>Distribution in USA by: Roche Diagnostics, Indianapolis, IN Made in Germany</p> <p style="text-align: right;"><b>cobas</b><sup>®</sup> 02</p>		
<p><b>LOT</b> 00000000</p> <p> 2000-01-31</p>				

Ser.No. 00001 **CARB4** 07258062 190 02



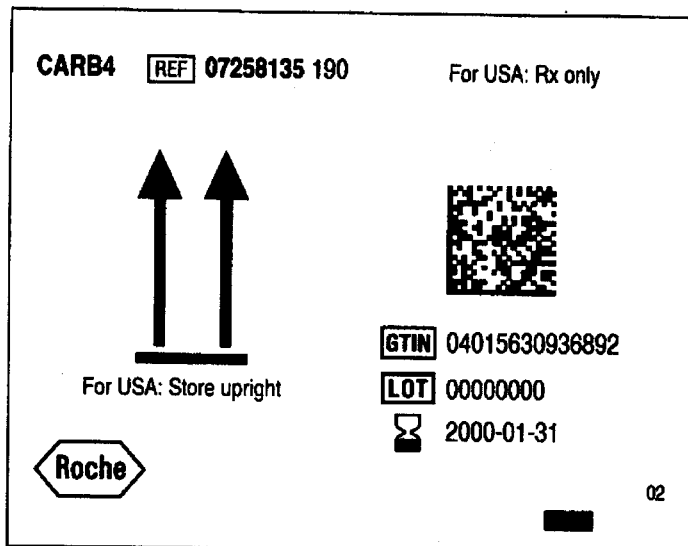
Farm. ROBERTA MELE MAZZA  
 PRODUCTOS ROCHE S.A.O. S. I.  
 DIVISION DIAGNOSTICA  
 CO-DT & APODERADA LEGAL  
 IF-2018-09324433-APN-DNPM#ANMAT



PROYECTO DE ROTULO

**Material N° 7258153 – CARB4**

Rótulos externos:



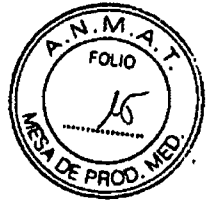
Sobre-rótulo local

Directora Técnica: Vanesa Diambra - Farmacéutica  
Autorizado por la A.N.M.A.T. CERT XXXX  
Establecimiento importador:  
Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).  
Otto Krause 4211, Tortuguitas,  
Malvinas Argentinas, Pcia. de Buenos Aires  
República Argentina

Uso profesional exclusivo

Farm. ROBERTA MELE MAZZA  
PRODUCTOS ROCHE S.A. e I.  
DIVISION DIAGNOSTICA  
CO-DT & APODERADA LEGAL

IF-2018-09324433-APN-DNPM#ANMAT



Rótulos internos

**CARB4** <sup>B</sup> **CARB4** <sup>C</sup>

For USA: **CONTENT**  
 B: Anti-carbamazepine antibody (sheep monoclonal); MES buffer, pH 6.4  
 C: Carbamazepine biotinylated hapten; streptavidin coated latex microparticles 0.1 %; HEPES buffer, pH 7.4

**ONLINE TDM Carbamazepine Gen.4**  
 cobas c systems

**REF** 07258135 190  
 System-ID 01 7587 8

**CONTENT** ▽ 100

2-8 °C **IVD** **CE**

**LOT** 00000000  
 2000-01-31

07258135190  
<http://e-labdoc.roche.com>

**Roche**

COBAS, COBAS C and ONLINE TDM are trademarks of Roche.

**Roche Diagnostics GmbH**  
 Sandhofer Str. 116  
 D-68305 Mannheim

Distribution in USA by:  
 Roche Diagnostics, Indianapolis, IN  
 Made in Germany

**cobas**<sup>®</sup>

04-43202001(3)



Farm. ROBERTA MELE MAZZA  
 PRODUCTOS ROCHE S.A. de I.  
 DIVISION DIAGNOSTICA  
 CO-DI & APDOPESA LEGAL  
 IF-2018-09324433-APN-DNPM#ANMAT

**CARB4****ONLINE TDM Carbamazepine Gen.4****Información de pedido**

REF	CONTENT		Analizadores adecuados para el cobas c pack
07258062 190	ONLINE TDM Carbamazepine Gen.4 (100 pruebas)	System-ID 07 7567 8	Roche/Hitachi cobas c 311, cobas c 501/502
03375790 190	Preciset TDM I Calibrators B-F (5 x 1 x 5 mL) Diluent (1 x 10 mL)	Codes 692-696	
04521536 190	TDM Control Set Nivel I (2 x 5 mL) Nivel II (2 x 5 mL) Nivel III (2 x 5 mL)	Código 310 Código 311 Código 312	

**Español****Información del sistema**

Analizadores cobas c 311/501:

**CARB4:** ACN 144

Analizadores cobas c 502:

**CARB4:** ACN 8144**Uso previsto**

Test in vitro para la determinación cuantitativa de la carbamazepina en suero y plasma en los sistemas Roche/Hitachi cobas c.

**Características**

La carbamazepina es un anticonvulsivo utilizado especialmente en el tratamiento de la neuralgia trigeminal,<sup>1</sup> la epilepsia parcial de todo tipo, las convulsiones tónico-clónicas generalizadas y las convulsiones parciales simples y complejas.<sup>2,3,4</sup> El mecanismo específico de la carbamazepina ejerce una acción depresiva sobre la transmisión a través del núcleo ventral anterior del tálamo.<sup>2,3</sup> En su fórmula química 5H-dibenzo[b,f]-azepina-5-carboxamida, la carbamazepina constituye un derivado iminostilbeno que también se conoce bajo la marca Tegretol. En el torrente sanguíneo, aproximadamente el 70 % de la carbamazepina se encuentra ligado a proteínas.<sup>3,4,5</sup> El fármaco se metaboliza a carbamazepina-10,11-epóxido, farmacológicamente activa, para pasar a carbamazepina-10,11-dihidróxido, siendo ambas excretadas por la orina. La concentración plasmática del metabolito epóxido varía entre 15 % a 48 % del fármaco original.<sup>6</sup> La vida media (5-8 horas) es inferior a la del compuesto original (8-60 horas).<sup>2,3,4</sup> El epóxido y el 10,11-dihidróxido se excretan sin sufrir modificaciones o bien tras unirse al ácido glucurónico. En combinación con otras informaciones clínicas, el seguimiento de los niveles de carbamazepina proporciona al médico una herramienta que permite ajustar la dosis del paciente y conseguir un efecto terapéutico óptimo evitándose tanto las concentraciones subterapéuticas como las tóxicas.

**Principio del test**

El test ONLINE TDM Carbamazepine Gen.4 es un inmunoanálisis homogéneo de aglutinación de micropartículas. Se trata de un sistema de dos reactivos destinados a la detección de la carbamazepina en suero. La interacción cinética de micropartículas (KIMS) se determina con analizadores automáticos. En esta técnica, el hapteno del fármaco biotinilado sirve de unión para el anticuerpo anti-carbamazepina y las bolas de látex recubiertas de estreptavidina. El hapteno fijado a látex y la carbamazepina libre de la muestra de suero reaccionan competitivamente con una cantidad limitada de anticuerpo específico anti-carbamazepina. Una disminución de la señal aparente es proporcional a la cantidad de droga presente en la muestra.

**Reactivos - Soluciones de trabajo**

**R1** Anticuerpo monoclonal anti-carbamazepina (de oveja); tampón MES<sup>a</sup>, pH 6.4; conservante

**R2** Hapteno de carbamazepina biotinilado; micropartículas de látex recubiertas de estreptavidina: 0.1 %; tampón HEPES<sup>b</sup>, pH 7.4; conservante

a) ácido 2-(N-mortolino) etanosulfónico

b) N-(2-hidroxietil)piperazina-N'(2-ácido etanosulfónico)

R1 está en la posición B y R2 está en la posición C.

**Medidas de precaución y advertencias**

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.

Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.

Elimine los residuos según las normas locales vigentes.

Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

Para los EE.UU.: uso exclusivamente bajo prescripción.

**Preparación de los reactivos**

Los reactivos están listos para el uso.

Antes del uso, invertir el recipiente de reactivos varias veces para asegurar la mezcla completa de los componentes.

**Conservación y estabilidad**

Sin abrir, a 2-8 °C:

véase la fecha de caducidad impresa en la etiqueta del cobas c pack

En uso y refrigerado en el analizador:

4 semanas

**No congelar.****Obtención y preparación de las muestras**

Emplear únicamente tubos o recipientes adecuados para recoger y preparar las muestras.

Sólo se han analizado y considerado aptos los tipos de muestra aquí indicados.

Suero: Recoger las muestras de suero en tubos estándar.

Plasma tratado con EDTA di o tripotásico o heparina de sodio o litio.

Estabilidad:<sup>7</sup>

en frasco tapado, 2 días a 20-25 °C

en frasco tapado, 7 días a 2-8 °C

en frasco tapado, 4 semanas a -20 °C

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo.

Congelar y descongelar las muestras una sola vez.

Invertir las muestras descongeladas varias veces antes de analizar.

El momento de la obtención de muestra depende si se desea medir concentraciones máximas o mínimas.<sup>8</sup>

**Material suministrado**

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

**Material requerido adicionalmente (no suministrado)**

Consultar la sección "Información de pedido"

Equipo usual de laboratorio

Fann. ROBERTA MELI MAZZA

PRODUCTOS ROCHE S.A. Q.e I.

DIVISION DIAGNOSTICA

CO. 07258062190c501V1.0

IF-2018-09324453-APN-DNPM#ANMAT



**Realización del test**

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Roche no se responsabiliza del funcionamiento de las aplicaciones no validadas por la empresa. En su caso, el usuario se hace cargo de su definición.

**Aplicación para suero y plasma**

Para las presentes aplicaciones, desactive la opción "Repet. Automática" del menú "Utilidades" bajo "Aplicación", "Rango".

**Definición del test para el analizador cobas c 311**

Tipo de medición	2 puntos finales		
Tiempo de reacción / Puntos de medición	10 / 9-52		
Longitud de onda (sub/princ)	800/546 nm		
Dirección de la reacción	Aumentando		
Unidad	µg/mL		
Pipeteo de reactivo	Diluyente (H <sub>2</sub> O)		
R1	116 µL	-	-
R2	116 µL	-	-
<b>Volúmenes de muestra</b>	<b>Muestra</b>	<b>Dilución de muestra</b>	
		<b>Muestra</b>	<b>Diluyente (NaCl)</b>
Normal	1.5 µL	-	-
Disminuido	1.5 µL	-	-
Aumentado	1.5 µL	-	-

**Definición del test en los analizadores cobas c 501/502**

Tipo de medición	2 puntos finales		
Tiempo de reacción / Puntos de medición	10 / 15-63		
Longitud de onda (sub/princ)	800/546 nm		
Dirección de la reacción	Aumentando		
Unidad	µg/mL		
Pipeteo de reactivo	Diluyente (H <sub>2</sub> O)		
R1	116 µL	-	-
R2	116 µL	-	-
<b>Volúmenes de muestra</b>	<b>Muestra</b>	<b>Dilución de muestra</b>	
		<b>Muestra</b>	<b>Diluyente (NaCl)</b>
Normal	1.5 µL	-	-
Disminuido	1.5 µL	-	-
Aumentado	1.5 µL	-	-

**Calibración**

Calibradores	S2-6: Calibradores Preciset TDM I
Modo de calibración	RCM
Intervalo de calibraciones	Calibración a 5 puntos <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ tras cambiar de lote de reactivos</li> <li>▪ cada 35 días</li> <li>▪ si fuera necesario según los procedimientos de control de calidad</li> </ul>

**Trazabilidad:** El presente método fue estandarizado frente a estándares de referencia de la USP. Los calibradores están preparados con cantidades conocidas de carbamazepina en suero humano normal.

**Control de calidad**

Para el control de calidad, emplear los controles indicados en la sección "Información de pedido". Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados deben estar dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de que los valores se sitúen fuera de los límites definidos.

Deben cumplirse las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad vigentes.

**Cálculo**

Los analizadores Roche/Hitachi **cobas c** calculan automáticamente la concentración de analito de cada muestra.

Factor de conversión:<sup>9</sup> µg/mL × 4.23 = µmol/L

**Limitaciones del análisis - Interferencias**

**Criterio:** Recuperación dentro de ± 10 % del valor inicial con concentraciones de carbamazepina de entre aproximadamente 3 µg/mL y 12 µg/mL (12.7-50.8 µmol/L).

**Suero/plasma**

**Ictericia:**<sup>10</sup> Sin interferencias significativas hasta un índice I de 50 para la bilirubina conjugada y sin conjugar (concentración de la bilirubina conjugada y sin conjugar: aproximadamente 50 mg/dL o 855 µmol/L).

**Hemólisis:**<sup>10</sup> Sin interferencias significativas hasta un índice H de 1000 (concentración de hemoglobina: aproximadamente 1000 mg/dL o 621 µmol/L).

**Lipemia (Intralipid):**<sup>10</sup> Sin interferencias significativas hasta un índice L de 2000. No existe una correlación satisfactoria entre el índice L (que corresponde a la turbidez) y la concentración de triglicéridos.

Sin interferencia significativa por triglicéridos hasta 1000 mg/dL (11.3 mmol/L).

**Factores reumatoideos:** No se han observado interferencias por factores reumatoideos hasta una concentración de 1200 UI/mL.

**Proteínas totales:** Sin interferencia significativa por proteína total hasta 13 g/dL.

**Colesterol:** Sin interferencia significativa por colesterol hasta 600 mg/dL.

Este test, al igual que cada test que contiene anticuerpos de oveja, puede producir interferencias en muestras que contienen anticuerpos humanos anti-oveja por lo que pueden obtenerse resultados erróneos.

En casos muy raros pueden obtenerse resultados falsos debidos a la gammapatía, particularmente del tipo IgM (macroglobulinemia de Waldenström).<sup>11</sup>

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, el análisis clínico así como los resultados de otros exámenes.

**ACCIÓN REQUERIDA**

**Programación de lavado especial:** Se requieren ciclos de lavado especial en caso de combinar ciertas pruebas en los sistemas Roche/Hitachi **cobas c**. La lista de las contaminaciones por arrastre también puede encontrarse en la versión más actual de la metódica NaOH-SMS-SmpCin1+2-SCCS. Para mayor información consulte el manual del operador. Analizador **cobas c 502:** Todos los pasos de lavado necesarios para evitar la contaminación por arrastre están disponibles a través de **cobas link** de modo que no se requiere la entrada manual de los datos.

**En caso de que sea necesario, implemente el lavado especial destinado a evitar la contaminación por arrastre antes de comunicar los resultados del test.**

**Límites e intervalos****Intervalo de medición**

2-20 µg/mL (8.5-85 µmol/L)

Diluir manualmente de 1 + 1 las muestras con valores superiores al intervalo de medición con Preciset TDM I Diluent (0 µg/mL) y repetir el análisis. Multiplicar el resultado por 2 para obtener el valor de la muestra. La linealidad del intervalo de medición se verificó de acuerdo a las directivas CLSI EP-6.

**CARB4**

ONLINE TDM Carbamazepine Gen.4

**Límite del Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación**

Límite del Blanco	= 0.5 µg/mL (2.1 µmol/L)
Límite de Detección	= 1.0 µg/mL (4.2 µmol/L)
Límite de Cuantificación	= 2.0 µg/mL (8.5 µmol/L)

Tanto el Límite del Blanco como el Límite de Detección fueron determinados cumpliendo con los requerimientos establecidos en el protocolo EP17-A2 del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).

El Límite del Blanco es el valor del percentil 95 obtenido a partir de  $n \geq 60$  mediciones de muestras libres de analito en varias series independientes. El Límite del Blanco corresponde a la concentración por debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 95 %, las muestras sin analito.

El Límite de Detección se determina basándose en el Límite del Blanco y la desviación estándar de muestras de baja concentración.

El Límite de Cuantificación es la menor concentración de analito cuya medición puede reproducirse con un error máximo del 20 %. Se ha determinado utilizando muestras con una concentración baja de carbamazepina.

**Valores teóricos**

El intervalo terapéutico para la carbamazepina ha sido determinado considerando la relación entre la concentración plasmática, el control de las convulsiones y la severidad de los efectos secundarios. Las concentraciones en sangre dependen del sexo, la raza y la edad. Aunque también se han propuesto otros intervalos, el intervalo terapéutico se establece muchas veces entre 4-12 µg/mL (16.9-50.8 µmol/L).<sup>12,13</sup>

Concentraciones menores pueden producir una respuesta terapéutica efectiva si la carbamazepina se combina con otros anticonvulsivos.<sup>14,15</sup>

La supervisión de las concentraciones en suero y plasma permite ajustar individualmente la posología. Para llevar a cabo un tratamiento efectivo, algunos pacientes pueden necesitar concentraciones superiores al intervalo teórico. Por eso, estos intervalos deben considerarse únicamente como valores guía y han de evaluarse junto con otros síntomas clínicos. No deben tomarse en cuenta de forma aislada para ajustar el régimen de medicación. Las concentraciones máximas superiores a 12 µg/mL (50.8 µmol/L) frecuentemente se asocian con toxicidad.<sup>16</sup>

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

**Datos específicos de funcionamiento del test**

A continuación, se indican los datos representativos de funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

**Precisión**

La precisión se determinó analizando muestras humanas y controles según la directiva EP5-A2 del instituto para estándares clínicos y de laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI): repetibilidad ( $n = 84$ ) y precisión intermedia (2 alícuotas por ciclo, 2 ciclos por día, 21 días). Se obtuvieron los siguientes resultados con un analizador Roche/Hitachi cobas c 501:

Repetibilidad	Media		DE		CV
	µg/mL	µmol/L	µg/mL	µmol/L	
TDM Control Set Level 1	3.4	14	0.1	0.4	2.2
TDM Control Set Level 2	9.7	41	0.1	0.4	1.4
TDM Control Set Level 3	15.7	66	0.2	0.8	1.3
Suero humano 1	2.9	12	0.1	0.4	2.7
Suero humano 2	4.2	18	0.1	0.4	2.1
Suero humano 3	9.4	40	0.2	0.8	1.8
Suero humano 4	14.6	62	0.2	0.8	1.3
Suero humano 5	19.5	82	0.3	1.3	1.4

Precisión intermedia	Media		DE		CV
	µg/mL	µmol/L	µg/mL	µmol/L	
TDM Control Set Level 1	3.4	14	0.1	0.4	2.8
TDM Control Set Level 2	9.7	41	0.2	0.8	2.3
TDM Control Set Level 3	15.7	66	0.3	1.3	1.8
Suero humano 1	2.9	12	0.1	0.4	3.3
Suero humano 2	4.2	18	0.1	0.4	2.9
Suero humano 3	9.4	40	0.3	1.3	2.6
Suero humano 4	14.6	62	0.4	1.7	2.4
Suero humano 5	19.5	82	0.6	2.5	2.9

**Comparación de métodos**

Se han comparado los valores de carbamazepina en muestras de suero y plasma humanos obtenidos en un analizador Roche/Hitachi cobas c 501 (y) con los obtenidos con el reactivo Roche ONLINE TDM Carbamazepine (CARB2) en un analizador Roche/Hitachi cobas c 501 (x). Número de muestras (n) = 100

**Regresión de Deming pesada<sup>17</sup>**

$$y = 0.994x + 0.054 \text{ µg/mL}$$

$$r = 0.993$$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 2.38 µg/mL y 18.7 µg/mL (10.1-79.1 µmol/L).

Se han comparado los valores de carbamazepina en muestras de suero y plasma humanos obtenidos en un analizador Roche/Hitachi cobas c 501 (y) con los obtenidos con LC/MS (x). Número de muestras (n) = 100

**Regresión de Deming pesada<sup>17</sup>**

$$y = 0.935x + 0.466 \text{ µg/mL}$$

$$r = 0.991$$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 2.00 µg/mL y 19.1 µg/mL (8.46-80.8 µmol/L).

**Especificidad analítica**

Se evaluaron las siguientes sustancias en cuanto a su reactividad cruzada a una concentración baja (3 µg/mL) y alta (12 µg/mL) de carbamazepina.

Concentración de carbamazepina de 3 µg/mL:

Sustancia	Concentración del compuesto	Reactividad cruzada
	[µg/mL]	%
Carbamazepina-10,11-epóxido	29.6	2.9
10-Hidroxi-carbamazepina (MHD)	100	0.6
Oxcarbazepina (Oxc)	100	0.9
Nortriptilina	50	ND
Amitriptilina	100	ND
Imipramina	200	ND
Fenotiacina	200	ND
Fenibutazona	450	0.1
Prometazina	1000	ND
Fenitoína	1000	ND
Mefenitoína	1000	0.1
2-Fenil-2-etilmalonamida	1000	0.3
Acido valproico	1000	ND
Amobarbital	1000	ND
Clordiacepóxido	30	0.3
Clonazepam	12	0.4

Sustancia	Concentración del compuesto [µg/mL]	Reactividad cruzada %
Etosuximida	1000	ND
Etotoína	1000	0.1
Diacepam	25	0.2
Glutetimida	1000	ND
Metosuximida	100	ND
p-Hidroxifenobarbital	100	0.1
5-(p-Hidroxifenil)-fenilhidantoína	1000	ND
Fenobarbital	1000	ND
Primidona	1000	ND
Probenecida	500	ND
Secobarbital	1000	ND

ND = No Detectado

Concentración de carbamazepina de 12 µg/mL:

Sustancia	Concentración del compuesto [µg/mL]	Reactividad cruzada %
Carbamazepina-10,11-epóxido	29.6	1.4
10-Hidroxi-carbamazepina (MHD)	100	0.2
Oxcarbazepina (Oxc)	100	0.2
Nortriptilina	50	0.3
Amitriptilina	100	ND
Imipramina	200	ND
Fenotiacina	200	ND
Fenilbutazona	450	ND
Prometazina	1000	ND
Fenitoína	1000	ND
Mefenitoína	1000	0.1
2-Fenil-2-etilmalonamida	1000	0.2
Acido valproico	1000	ND
Amobarbital	1000	ND
Clordiacépoído	30	0.4
Clonazepam	12	0.3
Etosuximida	1000	ND
Etotoína	1000	0.1
Diacepam	25	0.4
Glutetimida	1000	ND
Metosuximida	100	ND
p-Hidroxifenobarbital	100	0.4
5-(p-Hidroxifenil)-fenilhidantoína	1000	ND
Fenobarbital	1000	ND
Primidona	1000	ND
Probenecida	500	ND
Secobarbital	1000	ND

ND = No Detectado

Se analizaron 16 fármacos sin encontrar interferencias significativas.

Acetaminofén	Doxiciclina (tetraciclina)
Acetilcisteína	Ibuprofeno

Ácido acético	Levodopa
Ampicilina sódica	Metildopa + 1.5 H <sub>2</sub> O
Ácido ascórbico	Metronidazol
Heparina	Fenilbutazona
Cefoxitina	Rifampicina
Ciclosporina	Teofilina

**Referencias bibliográficas**

- Blom S. Trigeminal neuralgia: its treatment with a new anticonvulsant drug (G-32883). *Lancet* 1962;839-840.
- Eadie MJ, Tyler JH. *Anticonvulsant Therapy: Pharmacological Basis and Practice*. Edinburgh, Great Britain: Churchill Livingstone 1974;chap 7.
- Penry JK, Newmark ME. The use of antiepileptic drugs. *Ann Int Med* 1979;90:207-218.
- Scheuer ML, Pedley TA. The evaluation and treatment of seizures. *N Engl J Med* 1990;322(21):1468-1474.
- MacKichan JJ, Duffner PK, Cohen ME. Salivary concentrations and plasma protein binding of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in epileptic patients. *Eur J Clin Pharm* 1981;12:31-37.
- Morselli PL. Carbamazepine: Absorption, distribution and excretion in complex partial seizures and their treatment. In: Penry JK, Daly DD eds. *Advances in Neurology*, Vol II. New York, NY: Raven Press 1975:279-293.
- Data on file at Roche Diagnostics.
- Jacobs DS, Kaster BL Jr, Demott WR, et al. *Laboratory Test Handbook*. Stowe, OH. Lexi-Comp. Mosby 1990:812.
- Tietz NW. *Fundamentals of Clinical Chemistry*. 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co 1995:834.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem* 1986;32:470-475.
- Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(9):1240-1243.
- Arroyo S, Sander JWAS. Carbamazepine in comparative trials: pharmacokinetic characteristics too often forgotten. *Neurology* 1999;53(6):1170-1174.
- Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil Medicine*, 23rd ed. Philadelphia PA: Elsevier Saunders; 2008: 2983-2995.
- Shorvon SD, Chadwick D, Galbraith AW, et al. One drug for epilepsy. *Br Med J* 1978;1:474-476.
- Altafullah I, Talwar D, Loewenson R, et al. Factors influencing serum levels of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in children. *Epilepsy Res* 1989;4(1):72-80.
- Pincus MR, Abraham NZ Jr. Toxicology and therapeutic drug monitoring. Henry JB (ed.): *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, ed. 18. Philadelphia, WB Saunders Co 1991:349-384.
- Linnet K. Evaluation of regression procedures for method comparison studies. *Clinical Chemistry* 1993 Mar;39(3):424-432.

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

**Símbolos**

Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1.

**CONTENT**

Contenido del estuche



Volumen tras reconstitución o mezcla

**GTIN**

Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.


0007258062190-501V1.0

# CARB4

ONLINE TDM Carbamazepine Gen.4

© 2016, Roche Diagnostics

CE

 Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim  
www.roche.com

Distribuido en los EE.UU. por:  
Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, EE.UU.  
Apoyo técnico al cliente estadounidense 1-800-428-2336



**cobas**



FARM. ROBERTA MELE MAZZA  
PRODUCTOS ROCHE S.A.S e.l.  
DIVISION DIAGNOSTICA  
CO-DT & APODERADA LEGAL

**CARB4**

ONLINE TDM Carbamazepine Gen.4

## Información de pedido

REF	CONTENT	Analizadores adecuados para el cobas c pack	
07258135 190	ONLINE TDM Carbamazepine Gen.4 (100 pruebas)	System-ID 01 7587 8	Roche/Hitachi cobas c 701/702
03375790 190	Preciset TDM I Calibrators B-F (5 x 1 x 5 mL) Diluent (1 x 10 mL)	Códigos 692-696	
04521538 190	TDM Control Set Nivel I (2 x 5 mL) Nivel II (2 x 5 mL) Nivel III (2 x 5 mL)	Código 310 Código 311 Código 312	

## Español

## Información del sistema

CARB4: ACN 8144

## Uso previsto

Test in vitro para la determinación cuantitativa de la carbamazepina en suero y plasma en los sistemas Roche/Hitachi **cobas c**.

## Características

La carbamazepina es un anticonvulsivo utilizado especialmente en el tratamiento de la neuralgia trigeminal,<sup>1</sup> la epilepsia parcial de todo tipo, las convulsiones tónico-clónicas generalizadas y las convulsiones parciales simples y complejas.<sup>2,3,4</sup> El mecanismo específico de la carbamazepina ejerce una acción depresiva sobre la transmisión a través del núcleo ventral anterior del tálamo.<sup>2,3</sup> En su fórmula química 5H-dibenzo[b,f]-azepina-5-carboxamida, la carbamazepina constituye un derivado iminostilbena que también se conoce bajo la marca Tegretol. En el torrente sanguíneo, aproximadamente el 70 % de la carbamazepina se encuentra ligado a proteínas.<sup>3,4,5</sup> El fármaco se metaboliza a carbamazepina-10,11-epóxido, farmacológicamente activa, para pasar a carbamazepina-10,11-dihidróxido, siendo ambas excretadas por la orina. La concentración plasmática del metabolito epóxido varía entre 15 % a 48 % del fármaco original.<sup>6</sup> La vida media (5-8 horas) es inferior a la del compuesto original (8-60 horas).<sup>2,3,4</sup> El epóxido y el 10,11-dihidróxido se excretan sin sufrir modificaciones o bien tras unirse al ácido glucurónico.

En combinación con otras informaciones clínicas, el seguimiento de los niveles de carbamazepina proporciona al médico una herramienta que permite ajustar la dosis del paciente y conseguir un efecto terapéutico óptimo evitándose tanto las concentraciones subterapéuticas como las tóxicas.

## Principio del test

El test ONLINE TDM Carbamazepine Gen.4 es un inmunoanálisis homogéneo de aglutinación de micropartículas. Se trata de un sistema de dos reactivos destinados a la detección de la carbamazepina en suero. La interacción cinética de micropartículas (KIMS) se determina con analizadores automáticos. En esta técnica, el hapteno del fármaco biotinilado sirve de unión para el anticuerpo anti-carbamazepina y las bolas de látex recubiertas de estreptavidina. El hapteno fijado a látex y la carbamazepina libre de la muestra de suero reaccionan competitivamente con una cantidad limitada de anticuerpo específico anti-carbamazepina. Una disminución de la señal aparente es proporcional a la cantidad de droga presente en la muestra.

## Reactivos - Soluciones de trabajo

- R1** Anticuerpo monoclonal anti-carbamazepina (de oveja); tampón MES<sup>a</sup>, pH 6.4; conservante
- R2** Hapteno de carbamazepina biotinilado; micropartículas de látex recubiertas de estreptavidina: 0.1 %; tampón HEPES<sup>b</sup>, pH 7.4; conservante

a) ácido 2-(N-morfolino) etanosulfónico

b) N-(2-hidroxietil)piperazina-N'-[2-ácido etanosulfónico]

R1 está en la posición B y R2 está en la posición C.

## Medidas de precaución y advertencias

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.

Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.

Elimine los residuos según las normas locales vigentes.

Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

Para los EE.UU.: uso exclusivamente bajo prescripción.

## Preparación de los reactivos

Los reactivos están listos para el uso.

Antes del uso, invertir el recipiente de reactivos varias veces para asegurar la mezcla completa de los componentes.

## Conservación y estabilidad

Sin abrir, a 2-8 °C:

véase la fecha de caducidad impresa en la etiqueta del **cobas c pack**

En uso y refrigerado en el analizador:

4 semanas

En el gestor de reactivos:

24 horas

## No congelar.

## Obtención y preparación de las muestras

Emplear únicamente tubos o recipientes adecuados para recoger y preparar las muestras.

Sólo se han analizado y considerado aptos los tipos de muestra aquí indicados.

Suero: Recoger las muestras de suero en tubos estándar.

Plasma tratado con EDTA di o tripotásico o heparina de sodio o litio.

Estabilidad:<sup>7</sup>

en frasco tapado, 2 días a 20-25 °C

en frasco tapado, 7 días a 2-8 °C

en frasco tapado, 4 semanas a -20 °C

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo.

Congelar y descongelar las muestras una sola vez.

Invertir las muestras descongeladas varias veces antes de analizar.

El momento de la obtención de muestra depende si se desea medir concentraciones máximas o mínimas.<sup>8</sup>

## Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

## Material requerido adicionalmente (no suministrado)

Consultar la sección "Información de pedido"

Equipo usual de laboratorio

## Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

FARM. ROBERTA MELE MAZZA  
PRODUCTOS ROCHE S.A. S.I.  
DIVISION DIAGNOSTIC MAT  
S.P.A. APODERADA LEGAL

Roche no se responsabiliza del funcionamiento de las aplicaciones no validadas por la empresa. En su caso, el usuario se hace cargo de su definición.

**Aplicación para suero y plasma**

Para las presentes aplicaciones, desactive la opción "Repet. Automática" del menú "Utilidades" bajo "Aplicación", "Rango".

**Definición del test en los analizadores cobas c 701/702**

Tipo de medición	2 puntos finales		
Tiempo de reacción / Puntos de medición	10 / 10-36		
Longitud de onda (sub/princ)	800/546 nm		
Dirección de la reacción	Aumentando		
Unidad	µg/mL		
Pipeteo de reactivo		Diluyente (H <sub>2</sub> O)	
R1	114 µL	20 µL	
R2	114 µL	-	
Volúmenes de muestra	Muestra	Dilución de muestra	
		Muestra	Diluyente (NaCl)
Normal	1.5 µL	-	-
Disminuido	1.5 µL	-	-
Aumentado	1.5 µL	-	-

**Calibración**

Calibradores S2-6: Calibradores Preciset TDM I

Modo de calibración RCM

Intervalo de calibraciones Calibración a 5 puntos

- tras cambiar de lote de reactivos
- cada 7 días
- si fuera necesario según los procedimientos de control de calidad

**Trazabilidad:** El presente método fue estandarizado frente a estándares de referencia de la USP. Los calibradores están preparados con cantidades conocidas de carbamazepina en suero humano normal.

**Control de calidad**

Para el control de calidad, emplear los controles indicados en la sección "Información de pedido". Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados deben estar dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de que los valores se sitúen fuera de los límites definidos.

Deben cumplirse las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad vigentes.

**Cálculo**

Los analizadores Roche/Hitachi cobas c calculan automáticamente la concentración de analito de cada muestra.

Factor de conversión:<sup>9</sup> µg/mL × 4.23 = µmol/L

**Limitaciones del análisis - interferencias**

**Criterio:** Recuperación dentro de ± 10 % del valor inicial con concentraciones de carbamazepina de entre aproximadamente 3 µg/mL y 12 µg/mL (12.7-50.8 µmol/L).

**Suero/plasma**

**Ictericia:**<sup>10</sup> Sin interferencias significativas hasta un índice I de 50 para la bilirrubina conjugada y sin conjugar (concentración de la bilirrubina conjugada y sin conjugar: aproximadamente 50 mg/dL o 855 µmol/L).

**Hemólisis:**<sup>10</sup> Sin interferencias significativas hasta un índice H de 1000 (concentración de hemoglobina: aproximadamente 1000 mg/dL o 621 µmol/L).

**Lipemia (Intralipid):**<sup>10</sup> Sin interferencias significativas hasta un índice L de 2000. No existe una correlación satisfactoria entre el índice L (que corresponde a la turbidez) y la concentración de triglicéridos.

Sin interferencia significativa por triglicéridos hasta 1000 mg/dL (11.3 mmol/L).

**Factores reumatoideos:** No se han observado interferencias por factores reumatoideos hasta una concentración de 1200 UI/mL.

**Proteínas totales:** Sin interferencia significativa por proteína total hasta 13 g/dL.

**Colesterol:** Sin interferencia significativa por colesterol hasta 600 mg/dL.

Este test, al igual que cada test que contiene anticuerpos de oveja, puede producir interferencias en muestras que contienen anticuerpos humanos anti-oveja por lo que pueden obtenerse resultados erróneos.

En casos muy raros pueden obtenerse resultados falsos debidos a la gammapatía, particularmente del tipo IgM (macroglobulinemia de Waldenström).<sup>11</sup>

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, el análisis clínico así como los resultados de otros exámenes.

**ACCIÓN REQUERIDA**

**Programa especial de lavado:** Se requieren ciclos de lavado especial en caso de combinar ciertos tests en los sistemas Roche/Hitachi cobas c. Todos los pasos de lavado necesarios para evitar la contaminación por arrastre están disponibles a través de cobas link de modo que no se requiere la entrada manual de los datos. La lista de las contaminaciones por arrastre también puede encontrarse en la versión más actual de la metódica NaOHD/SMS/SmpCln1+2/SCCS. Para más detalles, sírvase consultar el manual del operador.

**En caso de que sea necesario, implemente el lavado especial destinado a evitar la contaminación por arrastre antes de comunicar los resultados del test.**

**Límites e intervalos****Intervalo de medición**

2-20 µg/mL (8.5-85 µmol/L)

Diluir de manera manual de 1 + 1 las muestras con valores superiores al intervalo de medición con Preciset TDM I Diluent (0 µg/mL) y repetir el análisis. Multiplicar el resultado por 2 para obtener el valor de la muestra. La linealidad del intervalo de medición se verificó de acuerdo a las directivas CLSI EP-6.

**Límite del Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación**

Límite del Blanco = 0.5 µg/mL (2.1 µmol/L)

Límite de Detección = 1.0 µg/mL (4.2 µmol/L)

Límite de Cuantificación = 2.0 µg/mL (8.5 µmol/L)

Tanto el Límite del Blanco como el Límite de Detección fueron determinados cumpliendo con los requerimientos establecidos en el protocolo EP17-A2 del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).

El Límite del Blanco es el valor del percentil 95 obtenido a partir de n ≥ 60 mediciones de muestras libres de analito en varias series independientes. El Límite del Blanco corresponde a la concentración por debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 95 %, las muestras sin analito.

El Límite de Detección se determina basándose en el Límite del Blanco y la desviación estándar de muestras de baja concentración.

El Límite de Cuantificación es la menor concentración de analito cuya medición puede reproducirse con un error máximo del 20 %. Se ha determinado utilizando muestras con una concentración baja de carbamazepina.

**Valores teóricos**

El intervalo terapéutico para la carbamazepina ha sido determinado considerando la relación entre la concentración plasmática, el control de las convulsiones y la severidad de los efectos secundarios. Las concentraciones en sangre dependen del sexo, la raza y la edad. Aunque también se han propuesto otros intervalos, el intervalo terapéutico se establece muchas veces entre 4-12 µg/mL (16.9-50.8 µmol/L).<sup>12,13</sup>

Concentraciones menores pueden producir una respuesta terapéutica efectiva si la carbamazepina se combina con otros anticonvulsivos.<sup>14,15</sup>

La supervisión de las concentraciones en suero y plasma permite ajustar individualmente la posología. Para llevar a cabo un tratamiento efectivo, algunos pacientes pueden necesitar concentraciones superiores al intervalo teórico. Por eso, estos intervalos deben considerarse únicamente como valores guía y han de evaluarse junto con otros síntomas clínicos. No deben tomarse en cuenta de forma aislada para ajustar el régimen de medicación. Las concentraciones máximas superiores a 12 µg/mL (50.8 µmol/L) frecuentemente se asocian con toxicidad.<sup>18</sup>

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

#### Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos de funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

#### Precisión

La precisión se determinó a partir de muestras humanas y controles según la directiva EP5-A3 del instituto para estándares clínicos y de laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI): repetibilidad (n = 84) y precisión intermedia (2 alícuotas por ciclo, 2 ciclos por día, 21 días).

Repetibilidad	Media		DE		CV
	µg/mL	µmol/L	µg/mL	µmol/L	
TDM Control Set Level 1	3.2	13	0.1	0.4	1.6
TDM Control Set Level 2	9.1	38	0.1	0.4	1.4
TDM Control Set Level 3	15.2	64	0.3	1.3	1.8
Suero humano 1	3.2	14	0.1	0.4	1.7
Suero humano 2	6.0	25	0.1	0.4	1.3
Suero humano 3	10.4	44	0.1	0.4	1.3
Suero humano 4	13.7	58	0.2	0.8	1.4
Suero humano 5	18.3	77	0.4	1.7	2.1

Precisión intermedia	Media		DE		CV
	µg/mL	µmol/L	µg/mL	µmol/L	
TDM Control Set Level 1	3.2	13	0.1	0.4	1.7
TDM Control Set Level 2	9.1	38	0.1	0.4	1.5
TDM Control Set Level 3	15.2	64	0.3	1.3	1.9
Suero humano 1	3.2	14	0.1	0.4	2.1
Suero humano 2	6.0	25	0.1	0.4	1.9
Suero humano 3	10.4	44	0.2	0.8	1.9
Suero humano 4	13.9	59	0.3	1.3	2.1
Suero humano 5	18.3	77	0.4	1.7	2.4

#### Comparación de métodos

Se han comparado los valores de carbamazepina en muestras de suero y plasma humanos obtenidos en un analizador Roche/Hitachi cobas c 701 (y) con los obtenidos con el reactivo correspondiente en un analizador Roche/Hitachi cobas c 501 (x).

Número de muestras (n) = 72

Passing/Bablok<sup>17</sup>

$$y = 0.99x + 0.101 \text{ µg/mL}$$

$$r = 0.984$$

Regresión lineal

$$y = 0.96x + 0.312 \text{ µg/mL}$$

$$r = 0.998$$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 2.1 µg/mL y 20.0 µg/mL (8.88-84.6 µmol/L).

#### Especificidad analítica

Se evaluaron las siguientes sustancias en cuanto a su reactividad cruzada a una concentración baja (3 µg/mL) y alta (12 µg/mL) de carbamazepina.

#### Concentración de carbamazepina de 3 µg/mL:

Sustancia	Concentración del compuesto [µg/mL]	Reactividad cruzada %
Carbamazepina-10,11-epóxido	29.6	2.9
10-Hidroxi-carbamazepina (MHD)	100	0.6
Oxcarbazepina (Oxc)	100	0.9
Nortriptilina	50	ND
Amitriptilina	100	ND
Imipramina	200	ND
Fenotiacina	200	ND
Fenilbutazona	450	0.1
Prometazina	1000	ND
Fenitoína	1000	ND
Mefenitoína	1000	0.1
2-Fenil-2-etilmalonamida	1000	0.3
Acido valproico	1000	ND
Amobarbital	1000	ND
Clordiacepóxido	30	0.3
Clonazepam	12	0.4
Etosuximida	1000	ND
Etotoína	1000	0.1
Diacepam	25	0.2
Glutetimida	1000	ND
Metosuximida	100	ND
p-Hidroxifenobarbital	100	0.1
5-(p-Hidroxifenil)-fenilhidantoína	1000	ND
Fenobarbital	1000	ND
Primidona	1000	ND
Probenecida	500	ND
Secobarbital	1000	ND

ND = No Detectado

#### Concentración de carbamazepina de 12 µg/mL:

Sustancia	Concentración del compuesto [µg/mL]	Reactividad cruzada %
Carbamazepina-10,11-epóxido	29.6	1.4
10-Hidroxi-carbamazepina (MHD)	100	0.2
Oxcarbazepina (Oxc)	100	0.2
Nortriptilina	50	0.3
Amitriptilina	100	ND
Imipramina	200	ND
Fenotiacina	200	ND
Fenilbutazona	450	ND
Prometazina	1000	ND
Fenitoína	1000	ND
Mefenitoína	1000	0.1
2-Fenil-2-etilmalonamida	1000	0.2
Acido valproico	1000	ND
Amobarbital	1000	ND

ROBERTA MELE MAZZA  
PRODUCTOS ROCHE S.A. de I.

DIVISION DIAGNOSTICA  
CO-OT & MODERADA LEGAL

Sustancia	Concentración del compuesto [µg/mL]	Reactividad cruzada %
Clordiacepóxido	30	0.4
Clonazepam	12	0.3
Etosuximida	1000	ND
Etotolna	1000	0.1
Diacepam	25	0.4
Glutetimida	1000	ND
Metosuximida	100	ND
p-Hidroxifenobarbital	100	0.4
5-(p-Hidroxifenil)-fenilhidantoína	1000	ND
Fenobarbital	1000	ND
Primidona	1000	ND
Probenecida	500	ND
Secobarbital	1000	ND

ND = No Detectado

Se analizaron 16 fármacos sin encontrar interferencias significativas.

Acetaminofén	Doxiciclina (tetraciclina)
Acetilcisteína	Ibuprofeno
Ácido acetilsalicílico	Levodopa
Ampicilina sódica	Metildopa + 1.5 H <sub>2</sub> O
Ácido ascórbico	Metronidazol
Heparina	Fenilbutazona
Cefoxitina	Ritampicina
Ciclosporina	Teofilina

**Referencias bibliográficas**

- Blom S. Trigeminal neuralgia: its treatment with a new anticonvulsant drug (G-32883). *Lancet* 1962;839-840.
- Eadie MJ, Tyler JH. Anticonvulsant Therapy: Pharmacological Basis and Practice. Edinburgh, Great Britain: Churchill Livingstone 1974;chap 7.
- Penry JK, Newmark ME. The use of antiepileptic drugs. *Ann Int Med* 1979;90:207-218.
- Scheuer ML, Pedley TA. The evaluation and treatment of seizures. *N Engl J Med* 1990;322(21):1468-1474.
- MacKichan JJ, Duffner PK, Cohen ME. Salivary concentrations and plasma protein binding of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in epileptic patients. *Eur J Clin Pharm* 1981;12:31-37.
- Morselli PL. Carbamazepine: Absorption, distribution and excretion in complex partial seizures and their treatment. In: Penry JK, Daly DD eds. *Advances in Neurology*, Vol II. New York, NY: Raven Press 1975:279-293.
- Data on file at Roche Diagnostics.
- Jacobs DS, Kaster BL Jr, Demott WR, et al. *Laboratory Test Handbook*. Stowe, OH. Lexi-Comp. Mosby 1990:812.
- Tietz NW. *Fundamentals of Clinical Chemistry*. 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co 1995:834.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem* 1986;32:470-475.
- Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(9):1240-1243.
- Arroyo S, Sander JWAS. Carbamazepine in comparative trials: pharmacokinetic characteristics too often forgotten. *Neurology* 1999;53(6):1170-1174.
- Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil Medicine*, 23rd ed. Philadelphia PA: Elsevier Saunders; 2008: 2983-2995.
- Shorvon SD, Chadwick D, Galbraith AW, et al. One drug for epilepsy. *Br Med J* 1978;1:474-476.
- Altafullah I, Talwar D, Loewenson R, et al. Factors influencing serum levels of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in children. *Epilepsy Res* 1989;4(1):72-80.
- Pincus MR, Abraham NZ Jr. Toxicology and therapeutic drug monitoring. Henry JB (ed.): *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, ed. 18. Philadelphia, WB Saunders Co 1991:349-384.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

**Símbolos**

Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1.

**CONTENT**

Contenido del estuche



Volumen tras reconstitución o mezcla

**GTIN**

Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2016, Roche Diagnostics

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim  
www.roche.com

Distribuido en los EE.UU. por:

Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, EE.UU.

Apoyo técnico al cliente estadounidense 1-800-428-2336

**Roche**





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-09324433-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 2 de Marzo de 2018

**Referencia:** 1-47-3110-3483-17-2

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.03.02 16:49:03 -03'00'

Mariano Pablo Manenti  
Jefe I  
Dirección Nacional de Productos Médicos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.03.02 16:49:04 -03'00'



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN DE VENTA DE  
PRODUCTOS PARA DIAGNOSTICO DE USO IN VITRO

Expediente nº 1-47-3110-3483/17-2

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo con lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) se autoriza la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM), de un nuevo producto para diagnóstico de uso in vitro con los siguientes datos característicos:

Nombre comercial: **CARB4.**

Indicación de uso: Inmunoanálisis homogéneo de aglutinación de micropartículas para la determinación cuantitativa de la carbamacepina en suero y plasma humanos en los sistemas Roche/Hitachi cobas c.

Forma de presentación: Envases por 100 determinaciones, conteniendo: 1 cartucho integral de reactivos (Reactivo R1: Anticuerpo monoclonal anti-carbamacepina (de oveja), tampón MES, pH 6.4; y Reactivo R2: Hapteno de carbamacepina biotinilado; micropartículas de látex recubiertas de estreptavidina 0.1%, tampón HEPES, pH 7.4).

Período de vida útil y condición de conservación: 15 (QUINCE) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 8 °C.

1

Condición de venta: venta a Laboratorios de análisis clínicos. USO PROFESIONAL EXCLUSIVO.

Nombre y dirección del fabricante: ROCHE DIAGNOSTICS GmbH. Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim (ALEMANIA).

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO USO IN VITRO PM-740-542.

Disposición N° **3270**

06 ABR. 2018

**Dr. ROBERTO LEDESMA**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.