



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

**Disposición**

**Número:** DI-2018-3271-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 6 de Abril de 2018

**Referencia:** 1-47-3110-2254/17-5

---

VISTO el expediente N° 1-47-3110-2254/17-5 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 **Vancomicina Gen. 3**.

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 el por 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 **Vancomicina Gen. 3**, 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.

ARTICULO 2º.- Autorícense los textos de los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones que obran en el documento N° IF-2018-09325263-APN-DNPM#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda "Autorizado por la ANMAT PM-740-567", 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. Inscribese 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 CARACTERISTICOS

Nombre comercial: **Vancomicina Gen. 3.**

Indicación de uso: Prueba basada en la interacción cinética de las micropartículas en solución (KIMS) para la determinación cuantitativa de la vancomicina en suero y plasma humanos en los sistemas Roche/Hitachi cobas c.

Forma de presentación: Envases por 100, 150 y 200 determinaciones, conteniendo: 1 cartucho integral de reactivos (Reactivo R1: Conjugado de vancomicina, tampón PIPES, pH 7.2; y Reactivo R2: Anticuerpo monoclonal anti-vancomicina (de ratón), micropartículas de látex, tampón MOPS, pH 7.2).

Período de vida útil y condición de conservación: 21 (VEINTIUN) 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° 1-47-3110-2254/17-5

av

Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2018.04.06 09:24:25 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

# **PROYECTO DE MANUAL DE INSTRUCCIONES**

## Información de pedido

REF	CONTENT		Analizadores adecuados para el cobas c pack
06779336 190	ONLINE TDM Vancomycin Gen.3 (100 pruebas)	ID del sistema 07 7571 1	Roche/Hitachi <b>cobas c 311</b> , <b>cobas c 501/502</b>
06779344 190	ONLINE TDM Vancomycin Gen.3 (200 pruebas)	ID del sistema 07 7571 1	Roche/Hitachi <b>cobas c 311</b> , <b>cobas c 501/502</b>
03375790 190	Calibradores Preciset TDM I CAL A-F (1 x 5 mL) Diluyente (1 x 10 mL)	Códigos 691-696	
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**:**VANC3**: ACN 159Analizadores **cobas c 502**:**VANC3**: ACN 8159

## Uso previsto

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

Características<sup>1,2,3,4</sup>

La vancomicina es un glucopéptido de estructura compleja usada como antibiótico en el tratamiento de infecciones causadas por organismos grampositivos, principalmente por *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococci* coagulasa negativos, *Streptococci* o *Enterococci*, particularmente en pacientes alérgicos a betalactámicos.

Los efectos secundarios frecuentes incluyen entre otros: (a) síndrome del hombre rojo, un enrojecimiento debido a la liberación de histamina durante o inmediatamente después de la infusión de vancomicina, (b) nefrotoxicidad y (c) ototoxicidad, estos dos últimos dependientes de la dosis/concentración.

En años anteriores se recomendó el seguimiento de las concentraciones mínimas y máximas. Entretanto, algunos médicos ponen en duda la relevancia de monitorizar las concentraciones máximas por falta de datos clínicos. El seguimiento de los valores mínimos en suero o plasma es necesario para garantizar la eficacia clínica y para reducir los efectos secundarios potencialmente serios dependientes de la dosis como por ejemplo la ototoxicidad y la nefrotoxicidad. Para evitar estos dos últimos, se ha establecido el seguimiento farmacoterapéutico de la vancomicina como el estándar de cuidado. Las concentraciones valle suelen obtenerse antes o después de la cuarta administración del fármaco y después los valores de vancomicina deben controlarse por lo menos una vez por semana.

## Principio del test

La prueba se basa en la interacción cinética de las micropartículas en solución (KIMS). El anticuerpo anti-vancomicina se fija de forma covalente a micropartículas, mientras que el derivado del fármaco se une a una macromolécula. La interacción cinética de las micropartículas en solución se induce al unirse el conjugado de la vancomicina al anticuerpo que recubre las micropartículas y se inhibe por la vancomicina presente en la muestra. El conjugado de vancomicina y la vancomicina de la muestra de suero compiten por fijarse al anticuerpo anti-vancomicina que recubre las micropartículas. La interacción cinética de micropartículas resultante es indirectamente proporcional a la cantidad de fármaco presente en la muestra.

## Reactivos - Soluciones de trabajo

- R1** Conjugado de vancomicina; tampón PIPES (ácido piperazina-N,N'-bis(2-etanosulfónico)), pH 7.2; conservante; estabilizador
- R2** Anticuerpo monoclonal anti-vancomicina (de ratón); micropartículas de látex; tampón MOPS (ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico), pH 7.2; estabilizador

100 pruebas por casete: R1 está en la posición A y R2 está en la posición C.

200 pruebas por casete: 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:

12 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

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

No se han analizado los tubos de suero que contengan gel de separación.

Estabilidad: en frasco tapado, 48 horas a 15-25 °C

en frasco tapado, 14 días a 2-8 °C

en frasco tapado, 12 meses 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.

Evitar la formación de espuma en las muestras. Las muestras pueden congelarse y descongelarse hasta 5 veces.

Invertir las muestras descongeladas varias veces antes de analizar.

El momento de la obtención de muestra depende de si se desea medir concentraciones máximas o mínimas.<sup>5</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.

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 test	2 puntos finales		
Tiempo de reacción / Puntos de medición	10 / 8-51		
Longitud de onda (sub/princ)	800/600 nm		
Dirección de la reacción	Aumentando		
Unidad	µg/mL		
Pipeteo de reactivo		Diluyente (H <sub>2</sub> O)	
R1	100 µL	-	
R2	70 µL	-	
<b>Volúmenes de muestra</b>	<b>Muestra</b>	<b>Dilución de muestra</b>	
		<b>Muestra</b>	<b>Diluyente (H<sub>2</sub>O)</b>
Normal	2.0 µL	-	-
Disminuido	2.0 µL	-	-
Aumentado	2.0 µL	-	-

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

Tipo de test	2 puntos finales		
Tiempo de reacción / Puntos de medición	10 / 13-61		
Longitud de onda (sub/princ)	800/600 nm		
Dirección de la reacción	Aumentando		
Unidad	µg/mL		
Pipeteo de reactivo		Diluyente (H <sub>2</sub> O)	
R1	100 µL	-	
R2	70 µL	-	
<b>Volúmenes de muestra</b>	<b>Muestra</b>	<b>Dilución de muestra</b>	
		<b>Muestra</b>	<b>Diluyente (H<sub>2</sub>O)</b>
Normal	2.0 µL	-	-
Disminuido	2.0 µL	-	-
Aumentado	2.0 µL	-	-

**Calibración**

Calibradores	S1-6: Calibradores Preciset TDM I
Modo de calibración	Spline

**Intervalo de calibraciones****Calibración a 6 puntos**

Efectuar una calibración por lote con reactivos frescos (registrados como máximo 24 horas antes en el analizador). Se recomienda repetir la calibración:

- después de 2 semanas en el analizador
- si lo requieren 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 vancomicina en suero humano normal.

**Control de calidad**

Efectuar el control de calidad con 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>6</sup> µg/mL x 0.690 = µmol/L

**Limitaciones del análisis - interferencias**

**Criterio:** Recuperación dentro de ± 10 % del valor inicial con concentraciones de vancomicina del aproximadamente 7.5-30 µg/mL (5.18-20.7 µmol/L).

**Suero/plasma**

**Ictericia:**<sup>7</sup> Sin interferencias significativas hasta un índice I de 60 para bilirrubina conjugada y sin conjuagar (concentración de bilirrubina conjugada y sin conjuagar: aproximadamente 60 mg/dL o 1026 µmol/L).

**Hemólisis:**<sup>7</sup> Sin interferencias significativas hasta un índice H de 1000 (concentración de hemoglobina: aproximadamente 1000 mg/dL o 622 µmol/L).

**Lipemia (Intralipid):**<sup>7</sup> Sin interferencias significativas hasta el índice L de 1000. 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 (11.4 mmol/L).

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

**Proteínas totales:** Sin interferencia significativa por proteínas de entre 2-12 g/dL.

Al igual que todas las pruebas que contienen anticuerpos de ratón, este test puede producir interferencias en muestras que contienen anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA) pudiendo resultar en valores falsamente disminuidos.

En casos muy raros pueden obtenerse resultados falsos debidos a la gammapatía, particularmente del tipo IgM (macroglobulinemia de Waldenström).<sup>8</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-SmpCln1+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**

4.0-80.0 µg/mL (2.76-55.2 µmol/L)

Diluir manualmente a 1 + 1 las muestras con valores superiores al intervalo de medición con el diluyente Preciset TDM I (0 µg/mL) y repetir el análisis. Multiplicar el resultado por 2 para obtener el valor de la muestra.

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

Límite de Blanco = 1.0 µg/mL (0.69 µmol/L)

Límite de Detección = 1.5 µg/mL (1.04 µmol/L)

Límite de Cuantificación = 4.0 µg/mL (2.76 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 de 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 de 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 la medición del Límite del Blanco y de la desviación estándar de  $n \geq 60$  muestras de baja concentración en varias series independientes. El Límite de Detección corresponde a la menor concentración de analito detectable (valor superior al Límite del Blanco con una probabilidad del 95 %).

El Límite de Cuantificación para la vancomicina es de 4.0 µg/mL (2.76 µmol/L) y fue determinado de acuerdo a las guías del documento EP17-A2 del CLSI a partir de por lo menos 48 determinaciones y un error total del 20 %, calculado con el modelo de error de media cuadrática.

**Valores teóricos**

Durante muchos años, tanto la práctica del seguimiento de rutina como el ajuste de las concentraciones séricas de la vancomicina han sido objeto de intenso debate.<sup>3</sup> Históricamente, las concentraciones valle de entre 5 y 10 µg/mL y las concentraciones pico de entre 20 y 40 µg/mL se consideraban terapéuticamente efectivas.<sup>3,4,6</sup> Debido a una mayor prevalencia de organismos resistentes, un aumento de las concentraciones inhibitorias mínimas a vancomicina en patógenos diana (particularmente MRSA) y fracasos en el tratamiento con vancomicina han sugerido recomendaciones y estrategias de dosificación más agresivas de vancomicina.<sup>3,9</sup> Por esta razón, las guías actuales recomiendan mayores concentraciones mínimas de entre 10-15 µg/mL para la bacteriemia por MRSA sin complicaciones e incluso valores de entre 15-20 µg/mL en caso de bacteriemia por MRSA prolongada o endocarditis y otras infecciones invasivas severas por MRSA (p. ej. infecciones de las prótesis articulares, neumonía adquirida en el hospital o infecciones del sistema nervioso central).<sup>2,3</sup> Sin embargo, el uso de dosis elevadas de vancomicina ha sido asociado con un aumento significativo de las concentraciones mínimas de vancomicina, la insuficiencia renal aguda y la ototoxicidad.<sup>3,10,11,12</sup> La decisión sobre un aumento de las concentraciones mínimas debería basarse en la evaluación de la severidad de la infección teniendo en cuenta el riesgo asociado con concentraciones elevadas de vancomicina.

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 del 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 con 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:

**Suero/plasma**

Repetibilidad	Media		DE		CV
	µg/mL	µmol/L	µg/mL	µmol/L	%
Control 1	7.45	5.14	0.39	0.27	5.2
Control 2	21.5	14.8	0.5	0.3	2.3
Control 3	36.2	25.0	0.9	0.6	2.4
SH 1 <sup>a)</sup>	4.82	3.33	0.40	0.28	8.2
SH 2	7.95	5.49	0.41	0.28	5.2
SH 3	32.1	22.1	0.8	0.6	2.5
SH 4	40.0	27.6	1.0	0.7	2.5
SH 5	71.4	49.3	2.0	1.4	2.8

a) SH = Suero humano

Precisión intermedia	Media		DE		CV
	µg/mL	µmol/L	µg/mL	µmol/L	%
Control 1	7.45	5.14	0.46	0.32	6.2
Control 2	21.5	14.8	0.8	0.6	3.7
Control 3	35.5	24.5	1.1	0.8	3.2
SH 1	4.93	3.40	0.52	0.36	10.5
SH 2	7.95	5.49	0.47	0.32	5.9
SH 3	32.1	22.1	1.1	0.8	3.4
SH 4	39.5	27.3	1.1	0.8	2.9
SH 5	71.4	49.3	2.2	1.5	3.1

**Comparación de métodos****Suero/plasma**

Se han comparado los valores de vancomicina en muestras de suero humano obtenidos en un analizador Roche/Hitachi cobas c 501 (y) con los valores determinados con un test EMIT comercial en un analizador Roche/Hitachi cobas c 501 (x).

Número de muestras (n) = 125

Passing/Bablok<sup>13</sup>

$$y = 0.993x + 0.641 \text{ µg/mL}$$

$$r = 0.949$$

Regresión de Deming pesada<sup>14</sup>

$$y = 0.994x + 0.679 \text{ µg/mL}$$

$$r = 0.994$$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 4.10 µg/mL y 77.5 µg/mL (2.83-53.5 µmol/L).

Se han comparado los valores de vancomicina en muestras de suero humano obtenidos en un analizador Roche/Hitachi cobas c 501 (y) con los obtenidos con LC-MS/MS<sup>15</sup> (x).

Número de muestras (n) = 134

Passing/Bablok<sup>13</sup>

$$y = 0.982x + 1.08 \text{ µg/mL}$$

$$r = 0.935$$

Regresión de Deming pesada<sup>14</sup>

$$y = 0.992x + 0.841 \text{ µg/mL}$$

$$r = 0.991$$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 3.50 µg/mL y 77.2 µg/mL (2.42-53.3 µmol/L).

**Especificidad analítica**

Se analizó la reactividad cruzada de los siguientes compuestos:

Sustancia	Concentración	
	analizada (µg/mL)	Reactividad cruzada %
Aciclovir	50	ND
Amicacina	100	ND

Anfotericina B	10	ND
Aztreonam	450	ND
Cafeína	60	ND
CDP-1	20	ND
Cefazolina	500	ND
Cefotaxina	300	ND
Cloranfenicol	60	ND
Ciprofloxacina	12	ND
Cisplatina	15	ND
Clindamicina	50	ND
Ciclosporina	3	ND
Digoxina	0.009	ND
Epinefrina	1	ND
Eritromicina	60	ND
Etacrínico, ácido	1.5	ND
Flucitosina	300	ND
Furosemida	60	ND
Fusídico, ácido	600	ND
Gentamicina	30	ND
Imipenem	250	ND
Metecilina	250	ND
Metotrexato	455	ND
Metronidazol	150	ND
Netilmicina	30	ND
Nitroprusida	90	ND
Penicilina G	36	ND
Pentamidina	1.5	ND
Fenobarbital	150	ND
Rifampina	60	ND
Salicilato	750	ND
Sulfametoxazol	400	ND
Teofilina	60	ND
Tobramycin	30	ND
Trimetoprim	40	ND

ND = No Detectado

Se analizaron 16 fármacos sin encontrar interferencias significativas.

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

**Referencias bibliográficas**




- 1 Sorrell TC, Packham S, Shanker M, et al. Vancomycin therapy for methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Ann Intern Med* 1982;97:344-350.

- 2 Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52(3):285-292.
- 3 Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66(1):82-98.
- 4 Hammett-Stabler CA, Johns T. Laboratory guidelines for monitoring of antimicrobial drugs. *Clin Chem* 1998;44(5):1129-1140.
- 5 Rotschafer JC, Crossley K, Zaske DE, et al. Pharmacokinetics of vancomycin: observations in 28 patients and dosage recommendations. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;22:391-394.
- 6 Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 5th edition (Elsevier) 2006:2186.
- 7 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem* 1986;32:470-475.
- 8 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(9):1240-1243.
- 9 Pritchard L, Baker C, Leggett J, et al. Increasing Vancomycin in Serum Trough Concentrations and Incidence of Nephrotoxicity. *Am J Med* 2010;123:1143-1149.
- 10 Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, et al. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006;166(19):2138-2144.
- 11 Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, et al. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia. *Clin Ther* 2007;29(6):1107-1115.
- 12 Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, et al. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(4):1330-1336.
- 13 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.
- 14 Linnet, K. Evaluation of regression procedures for method comparison studies. *Clinical Chemistry* 1993 Mar;39(3):424-432.
- 15 König K, Kobold U, Fink G, et al. Quantification of vancomycin in human serum by LC-MS/MS (JCTLM C10RMP1). *Clin Chem Lab Med* 2013;51(9):1761-1769.

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.

	Contenido del estuche
	Volumen tras reconstitución o mezcla
	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





**ONLINE TDM Vancomycin Gen.3****Información de pedido**

REF	CONTENT	ID del sistema	Analizadores adecuados para el cobas c pack
06781632 190	ONLINE TDM Vancomycin Gen.3 (150 pruebas)	03 7571 1	Roche/Hitachi <b>cobas c</b> 701/702
03375790 190	Calibradores Preciset TDM I CAL A-F (1 x 5 mL) Diluyente (1 x 10 mL)	Códigos 691-696	
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****VANC3: ACN 8159****Uso previsto**

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

**Características<sup>1,2,3,4</sup>**

La vancomicina es un glucopéptido de estructura compleja usada como antibiótico en el tratamiento de infecciones causadas por organismos grampositivos, principalmente por *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococci* coagulasa negativos, *Streptococci* o *Enterococci*, particularmente en pacientes alérgicos a betalactámicos.

Los efectos secundarios frecuentes incluyen entre otros: (a) síndrome del hombre rojo, un enrojecimiento debido a la liberación de histamina durante o inmediatamente después de la infusión de vancomicina, (b) nefrotoxicidad y (c) ototoxicidad, estos dos últimos dependientes de la dosis/concentración.

En los años pasados se había recomendado el seguimiento de las concentraciones mínimas y máximas. Entretanto, algunos médicos ponen en duda la relevancia de monitorizar las concentraciones máximas por falta de datos clínicos. El seguimiento de los valores mínimos en suero o plasma es necesario para garantizar la eficacia clínica y para reducir los efectos secundarios potencialmente serios dependientes de la dosis como por ejemplo la ototoxicidad y la nefrotoxicidad. Para evitar estos dos últimos, se ha establecido el seguimiento farmacoterapéutico de la vancomicina como el estándar de cuidado. Las concentraciones valle suelen obtenerse antes o después de la cuarta administración del fármaco y después los valores de vancomicina deben controlarse por lo menos una vez por semana.

**Principio del test**

La prueba se basa en la interacción cinética de las micropartículas en solución (KIMS). El anticuerpo anti-vancomicina se fija de forma covalente a micropartículas, mientras que el derivado del fármaco se une a una macromolécula. La interacción cinética de las micropartículas en solución se induce al unirse el conjugado de la vancomicina al anticuerpo que recubre las micropartículas y se inhibe por la vancomicina presente en la muestra. El conjugado de vancomicina y la vancomicina de la muestra de suero compiten por fijarse al anticuerpo anti-vancomicina que recubre las micropartículas. La interacción cinética de micropartículas resultante es indirectamente proporcional a la cantidad de fármaco presente en la muestra.

**Reactivos - Soluciones de trabajo**

- R1** Conjugado de vancomicina; tampón PIPES (ácido piperazina-N,N'-bis(2-etanosulfónico)), pH 7.2; conservante; estabilizador
- R2** Anticuerpo monoclonal anti-vancomicina (de ratón); micropartículas de látex; tampón MOPS (ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico), pH 7.2; estabilizador

150 pruebas por casete: 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:

3 semanas

En el gestor de reactivos ("Reagent Manager"):

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 encontrado aptos los tipos de muestras aquí mencionados.

**Suero**

Plasma tratado con EDTA di o tripotásico, heparina de litio. No se han analizado los tubos de suero que contengan gel de separación.

Estabilidad: en frasco tapado, 48 horas a 15-25 °C

en frasco tapado, 14 días a 2-8 °C

en frasco tapado, 12 meses 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.

Evitar la formación de espuma en las muestras. Las muestras pueden congelarse y descongelarse hasta 5 veces.

Invertir las muestras descongeladas varias veces antes de analizar.

El momento de la obtención de muestra depende de si se desea medir concentraciones máximas o mínimas.<sup>5</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.

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 test	2 puntos finales		
Tiempo de reacción / Puntos de medición	10 / 10-36		
Longitud de onda (sub/princ)	800/600 nm		
Dirección de la reacción	Aumentando		
Unidad	µg/mL		
Pipeteo de reactivo	Diluyente (H <sub>2</sub> O)		
R1	140 µL	-	
R2	98 µL	-	
<b>Volúmenes de muestra</b>	<b>Muestra</b>	<b>Dilución de muestra</b>	
		Muestra	Diluyente (H <sub>2</sub> O)
Normal	2.8 µL	-	-
Disminuido	2.8 µL	-	-
Aumentado	2.8 µL	-	-

**Calibración**

Calibradores	S1-6: Calibradores Preciset TDM I
Modo de calibración	Spline
Intervalo de calibraciones	Calibración a 6 puntos
	Efectuar una calibración por lote con reactivos frescos (registrados como máximo 24 horas antes en el analizador). Se recomienda repetir la calibración:
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• después de 7 días en el analizador</li> <li>• si lo requieren 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 vancomicina en suero humano normal.

**Control de calidad**

Efectuar el control de calidad con 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>6</sup> µg/mL x 0.690 = µmol/L

**Limitaciones del análisis - interferencias**

Criterio: Recuperación dentro de ± 10 % del valor inicial con concentraciones de vancomicina del aproximadamente 7.5-30 µg/mL (5.18-20.7 µmol/L).

**Suero/plasma**

Ictericia:<sup>7</sup> Sin interferencias significativas hasta un índice I de 60 para bilirrubina conjugada y sin conjugar (concentración de bilirrubina conjugada y sin conjugar: aproximadamente 60 mg/dL o 1026 µmol/L).

Hemólisis:<sup>7</sup> Sin interferencias significativas hasta un índice H de 1000 (concentración de hemoglobina: aproximadamente 1000 mg/dL o 622 µmol/L).

Lipemia (Intralipid):<sup>7</sup> Sin interferencias significativas hasta el índice L de 1000. 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 (11.4 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 proteínas de entre 2-12 g/dL.

Al igual que todas las pruebas que contienen anticuerpos de ratón, este test puede producir interferencias en muestras que contienen anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA) pudiendo resultar en valores falsamente disminuidos.

En casos muy raros pueden obtenerse resultados falsos debidos a la gammapatía, particularmente del tipo IgM (macroglobulinemia de Waldenström).<sup>8</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**

4.0-80.0 µg/mL (2.76-55.2 µmol/L)

Diluir manualmente a 1 + 1 las muestras con valores superiores al intervalo de medición con el diluyente Preciset TDM I (0 µg/mL) y repetir el análisis. Multiplicar el resultado por 2 para obtener el valor de la muestra.

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

Límite de Blanco = 1.0 µg/mL (0.69 µmol/L)

Límite de Detección = 1.5 µg/mL (1.04 µmol/L)

Límite de Cuantificación = 4.0 µg/mL (2.76 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 de 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 de 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 la medición del Límite del Blanco y de la desviación estándar de n ≥ 60 muestras de baja concentración en varias series independientes. El Límite de Detección corresponde a la menor concentración de analito detectable (valor superior al Límite del Blanco con una probabilidad del 95 %).

El Límite de Cuantificación para la vancomicina es de 4.0 µg/mL (2.76 µmol/L) y fue determinado de acuerdo a las guías del documento

EP17-A2 del CLSI a partir de por lo menos 48 determinaciones y un error total del 20 %, calculado con el modelo de error de media cuadrática.

#### Valores teóricos

Durante muchos años, tanto la práctica del seguimiento de rutina como el ajuste de las concentraciones séricas de la vancomicina han sido objeto de intenso debate.<sup>3</sup> Históricamente, las concentraciones valle de entre 5 y 10 µg/mL y las concentraciones pico de entre 20 y 40 µg/mL se consideraban terapéuticamente efectivas.<sup>3,4,6</sup> Debido a una mayor prevalencia de organismos resistentes, un aumento de las concentraciones inhibitorias mínimas a vancomicina en patógenos diana (particularmente MRSA) y fracasos en el tratamiento con vancomicina han sugerido recomendaciones y estrategias de dosificación más agresivas de vancomicina.<sup>3,9</sup> Por esta razón, las guías actuales recomiendan mayores concentraciones mínimas de entre 10-15 µg/mL para la bacteriemia por MRSA sin complicaciones e incluso valores de entre 15-20 µg/mL en caso de bacteriemia por MRSA prolongada o endocarditis y otras infecciones invasivas severas por MRSA (p. ej. infecciones de las prótesis articulares, neumonía adquirida en el hospital o infecciones del sistema nervioso central).<sup>2,3</sup> Sin embargo, el uso de dosis elevadas de vancomicina ha sido asociado con un aumento significativo de las concentraciones mínimas de vancomicina, la insuficiencia renal aguda y la ototoxicidad.<sup>9,10,11,12</sup> La decisión sobre un aumento de las concentraciones mínimas debería basarse en la evaluación de la severidad de la infección teniendo en cuenta el riesgo asociado con concentraciones elevadas de vancomicina.

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 del 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 con 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 701:

#### Suero/plasma

Repetibilidad	Media		DE		CV
	µg/mL	µmol/L	µg/mL	µmol/L	%
Control 1	8.02	5.53	0.19	0.13	2.4
Control 2	22.0	15.2	0.2	0.1	1.1
Control 3	35.1	24.2	0.5	0.3	1.5
SH 1 <sup>a)</sup>	4.92	3.39	0.26	0.18	5.3
SH 2	7.59	5.19	0.29	0.20	3.8
SH 3	26.6	18.4	0.4	0.3	1.3
SH 4	37.3	25.7	0.5	0.3	1.3
SH 5	75.0	51.8	1.0	0.7	1.4

a) SH = Suero humano

Precisión intermedia	Media		DE		CV
	µg/mL	µmol/L	µg/mL	µmol/L	%
Control 1	8.02	5.53	0.26	0.18	3.3
Control 2	22.0	15.2	0.3	0.2	1.4
Control 3	35.1	24.2	0.6	0.4	1.6
SH 1	4.92	3.39	0.30	0.21	6.2
SH 2	7.59	5.19	0.32	0.22	4.3
SH 3	26.6	18.4	0.4	0.3	1.6
SH 4	37.3	25.7	0.6	0.4	1.7
SH 5	75.0	51.8	1.0	0.7	1.4

#### Comparación de métodos

Se han comparado los valores de vancomicina 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) = 123

Passing/Bablok<sup>13</sup>

$$y = 1.016x + 0.198 \text{ µg/mL}$$

$$r = 0.968$$

Regresión lineal<sup>14</sup>

$$y = 1.024x + 0.071 \text{ µg/mL}$$

$$r = 0.998$$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 4.80 µg/mL y 76.4 µg/mL (3.31-52.7 µmol/L).

#### Especificidad analítica

Se analizó la reactividad cruzada de los siguientes compuestos:

Sustancia	Concentración analizada (µg/mL)	Reactividad cruzada %
Aciclovir	50	ND
Amicacina	100	ND
Anfotericina B	10	ND
Aztreonam	450	ND
Cafeína	60	ND
CDP-1	20	ND
Cefazolina	500	ND
Cefotaxina	300	ND
Cloranfenicol	60	ND
Ciprofloxacina	12	ND
Cisplatina	15	ND
Clindamicina	50	ND
Ciclosporina	3	ND
Digoxina	0.009	ND
Epinefrina	1	ND
Eritromicina	60	ND
Etacrínico, ácido	1.5	ND
Flucitosina	300	ND
Furosemida	60	ND
Fusídico, ácido	600	ND
Gentamicina	30	ND
Imipenem	250	ND
Meticilina	250	ND
Metotrexato	455	ND
Metronidazol	150	ND
Netilmicina	30	ND
Nitroprusida	90	ND
Penicilina G	36	ND
Pentamidina	1.5	ND
Fenobarbital	150	ND
Rifampina	60	ND
Salicilato	750	ND
Sulfametoxazol	400	ND
Teofilina	60	ND

Tobramicina	30	ND
Trimetoprim	40	ND

ND = No Detectado

Se analizaron 16 fármacos sin encontrar interferencias significativas.

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

#### Referencias bibliográficas

- Sorrell TC, Packham S, Shanker M, et al. Vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 1982;97:344-350.
- Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52(3):285-292.
- Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66(1):82-98.
- Hammett-Stabler CA, Johns T. Laboratory guidelines for monitoring of antimicrobial drugs. *Clin Chem* 1998;44(5):1129-1140.
- Rotschafer JC, Crossley K, Zaske DE, et al. Pharmacokinetics of vancomycin: observations in 28 patients and dosage recommendations. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;22:391-394.
- Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 5th edition (Elsevier) 2006;2186.
- 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.
- Pritchard L, Baker C, Leggett J, et al. Increasing Vancomycin in Serum Trough Concentrations and Incidence of Nephrotoxicity. *Am J Med* 2010;123:1143-1149.
- Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, et al. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006;166(19):2138-2144.
- Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, et al. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin Ther* 2007;29(6):1107-1115.
- Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, et al. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(4):1330-1336.
- 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.
- 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.

© 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



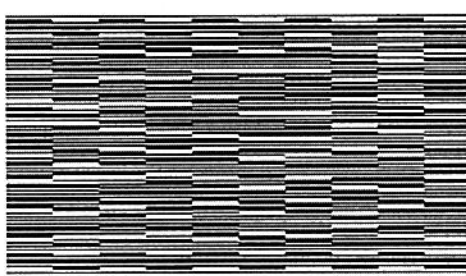
# PROYECTO DE ROTULOS

PROYECTO DE ROTULO

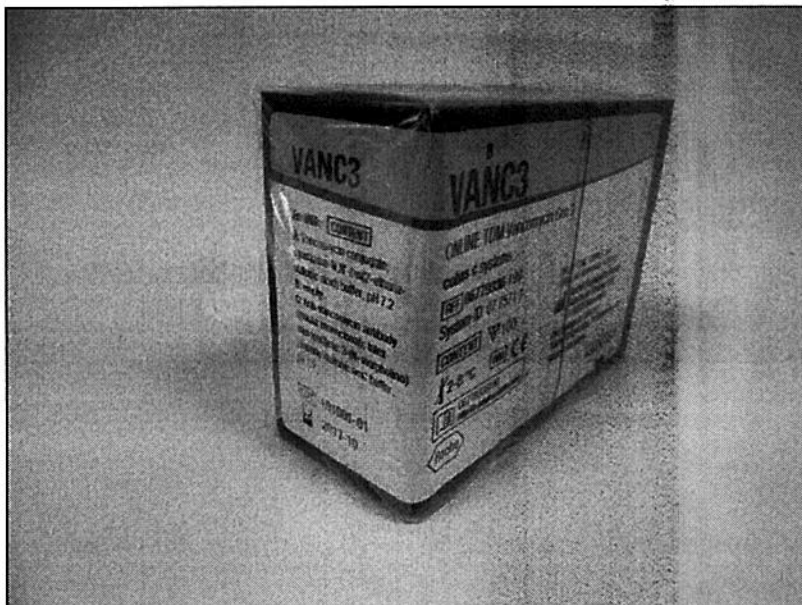
Material N° 6779336 - Vancomicina Gen. 3

Rótulos internos colocados en origen

<b>VANC3</b>	<b>B</b> <b>VANC3</b>	<b>A</b>	<b>C</b>
<p>For USA: <b>CONTENT</b> A: Vancomycin conjugate; piperazine-N,N'-bis(2-ethanesulfonic acid) (PIPES) buffer, pH 7.2 B: empty C: Anti-vancomycin antibody (mouse monoclonal); latex microparticle; 3-(N-morpholino) propane sulfonic acid (MOPS) buffer, pH 7.2</p> <p><b>LOT</b> 00000000 2000-01-31</p>	<p><b>ONLINE TDM Vancomycin Gen.3</b> <b>cobas c systems</b> <b>REF</b> 06779336 190 System-ID 07 7571 1 <b>CONTENT</b>  100  2-8 °C <b>IVD</b> <b>CE</b>  06779336190 <a href="http://e-labdoc.roche.com">http://e-labdoc.roche.com</a> </p>	<p>ONLINE TDM, COBAS C and COBAS are trademarks of Roche.  Roche Diagnostics GmbH Sandhofer Str. 116 D-68305 Mannheim Distribution in USA by: Roche Diagnostics, Indianapolis, IN Made in Germany</p>	041302001(2)



Ser.No. 00001 **VANC3** 06779336 190



IF-2018-09325263-APN-DNPM#ANMAT

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).  
Av. Belgrano 2126 - Don Torcuato, Pcia. de Buenos Aires  
República Argentina

Uso profesional exclusivo

Rotulo externo

VANC3 REF 06779336 190 For USA: Rx only

↑ ↑

For USA: Store upright

Roche

GTIN 04015630934416

LOT 00000000

2000-01-31

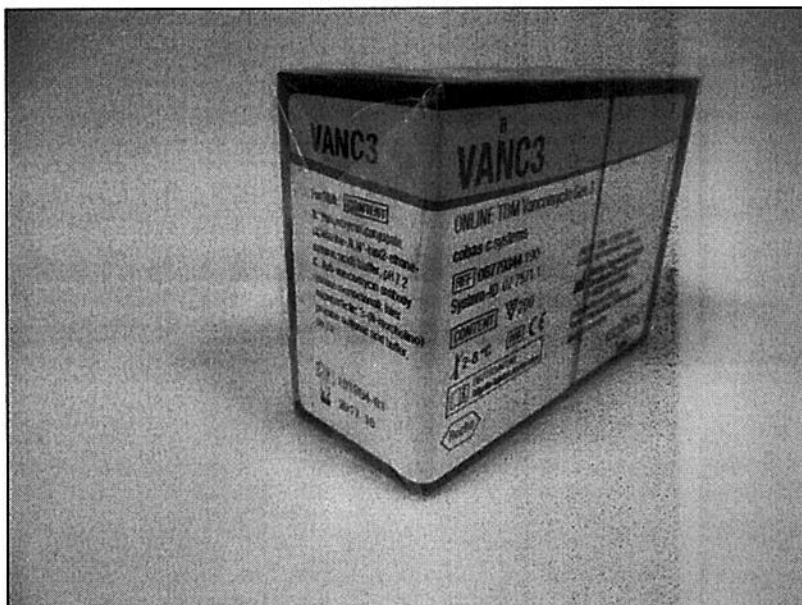
02

**Material N° 6779344 - Vancomicina Gen. 3**

Rótulos colocados en origen

<b>VANC3</b>	<b>B</b> <b>VANC3</b>	<b>C</b>
<p>For USA: <b>CONTENT</b></p> <p><b>B:</b> Vancomycin conjugate; piperazine-N,N'-bis(2-ethanesulfonic acid) (PIPES) buffer, pH 7.2</p> <p><b>C:</b> Anti-vancomycin antibody (mouse monoclonal); latex microparticle; 3-(N-morpholino) propane sulfonic acid (MOPS) buffer, pH 7.2</p> <p><b>LOT</b> 00000000</p> <p>2000-01-31</p>	<p><b>ONLINE TDM Vancomycin Gen.3</b></p> <p><b>cobas c systems</b></p> <p><b>REF</b> 06779344 190</p> <p>System-ID 07 7571 1</p> <p><b>CONTENT</b>  200</p> <p> 2-8 °C <b>IVD</b> <b>CE</b></p> <p> 06779344190 <a href="http://e-labdoc.roche.com">http://e-labdoc.roche.com</a></p> <p></p>	<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">04-12002001(D)</p> <p>ONLINE TDM, COBAS C and COBAS 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</p> <p>Made in Germany</p> <p><b>cobas</b>®</p>

Ser.No. 00001 **VANC3** 06779344 190 02



IF-2018-09325263-APN-DNPM#ANMAT



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).  
Av. Belgrano 2126 - Don Torcuato, Pcia. de Buenos Aires  
República Argentina

Uso profesional exclusivo

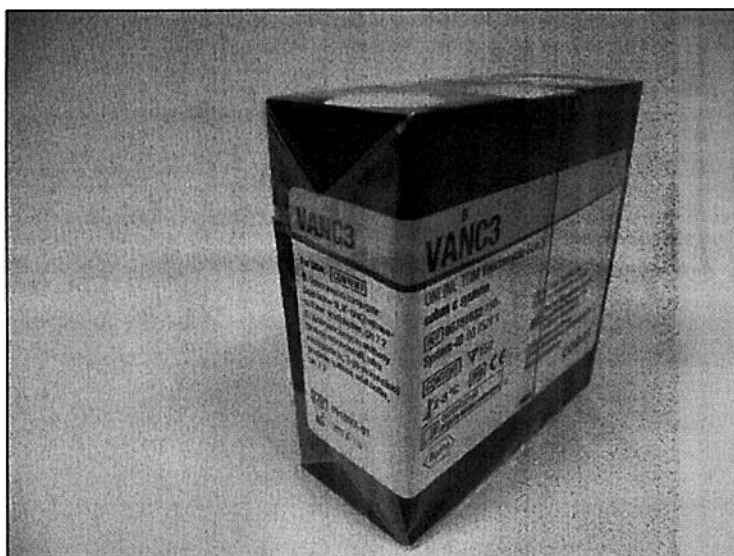
Rótulo externo

The image shows an external label for a Roche product. At the top left, it reads 'VANC3' followed by a reference number 'REF 06779344 190'. To the right, it says 'For USA: Rx only'. Below the reference number are two upward-pointing arrows, with the instruction 'For USA: Store upright' underneath. In the bottom left corner is the Roche logo. On the right side, there is a QR code and a vertical barcode. Below the QR code, the label provides the following information: 'GTIN 04015630934447', 'LOT 00000000', and an expiration date '2000-01-31' with an hourglass icon. The number '02' is printed at the bottom right of the label.

## Material N° 6781632 - Vancomicina Gen. 3

### Rótulos colocados en origen

<b>VANC3</b>	<b>B</b> <b>VANC3</b>	<b>C</b>
For USA: <b>CONTENT</b> B: Vancomycin conjugate; piperazine-N,N'-bis(2-ethane- sulfonic acid) (PIPES) buffer, pH 7.2 C: Anti-vancomycin antibody (mouse monoclonal); latex microparticle; 3-(N-morpholino) propane sulfonic acid (MOPS) buffer, pH 7.2	<b>ONLINE TDM Vancomycin Gen.3</b> <b>cobas c systems</b> <b>REF 06781632 190</b> System-ID 03 7571 1 <b>CONTENT</b> 150 2-8 °C <b>IVD</b> <b>CE</b> 06781632190 <a href="http://e-labdoc.roche.com">http://e-labdoc.roche.com</a> 	<b>ONLINE TDM, COBAS C and COBAS are trademarks of Roche.</b> Roche Diagnostics GmbH Sandhofer Str. 116 D-68305 Mannheim Distribution in USA by: Roche Diagnostics, Indianapolis, IN Made in Germany
<b>LOT</b> 00000000 2000-01-31		<b>cobas</b> <sup>®</sup>



### 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).  
Av. Belgrano 2126 - Don Torcuato, Pcia. de Buenos Aires  
República Argentina


Uso profesional exclusivo


IF-2018-09325263-APN-DNPM#ANMAT


Rotulo externo

VANC3 **REF** 06781632 190 For USA: Rx only

  
For USA: Store upright



**GTIN** 04015630934409  
**LOT** 00000000  
 2000-01-31

 02



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

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

**Número:** IF-2018-09325263-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 2 de Marzo de 2018

**Referencia:** 1-47-3110-2254-17-5

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 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 16:52:03 -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 16:52:05 -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 1-47-3110-2254/17-5

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: **Vancomicina Gen. 3.**

Indicación de uso: Prueba basada en la interacción cinética de las micropartículas en solución (KIMS) para la determinación cuantitativa de la vancomicina en suero y plasma humanos en los sistemas Roche/Hitachi cobas c.

Forma de presentación: Envases por 100, 150 y 200 determinaciones, conteniendo: 1 cartucho integral de reactivos (Reactivo R1: Conjugado de vancomicina, tampón PIPES, pH 7.2; y Reactivo R2: Anticuerpo monoclonal anti-vancomicina (de ratón), micropartículas de látex, tampón MOPS, pH 7.2).

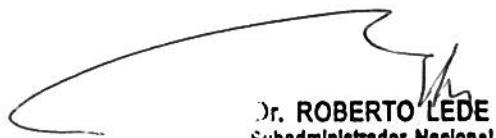
Período de vida útil y condición de conservación: 21 (VEINTIUN) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 8 °C.

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).

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO USO IN VITRO PM-740-567.

Disposición N° **3271** 06 ABR. 2018



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