



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

DISPOSICIÓN N° 8069

BUENOS AIRES, 02 DIC 2014

VISTO el expediente N° 1-47-4016/14-1 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 de uso "in vitro" denominado 1) Tacrolimus (Catálogo N° 5889057) / test inmunológico para la determinación cuantitativa de la Tacrolimus en sangre humana total, se emplea para la monitorización de pacientes con trasplantes bajo tratamiento con tacrolimus; y 2) Tacrolimus CalSet (Catálogo N° 5889065) / para calibrar el test cuantitativo Tacrolimus. Ensayos para ser utilizados en los analizadores automáticos *Elecsys* y *cobas e*.

Que a fojas 125 consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establecen que los productos reúnen las condiciones de aptitud requeridas para su autorización.

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

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 presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y 1886/14.



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

DISPOSICIÓN N° 8069

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase la venta a laboratorios de análisis clínicos del producto de diagnóstico para uso in Vitro denominado 1) Tacrolimus (Catálogo N° 5889057) / test inmunológico para la determinación cuantitativa de la Tacrolimus en sangre humana total, se emplea para la monitorización de pacientes con trasplantes bajo tratamiento con tacrolimus; y 2) Tacrolimus CalSet (Catálogo N° 5889065) / para calibrar el test cuantitativo Tacrolimus. Ensayos para ser utilizados en los analizadores automáticos *Elecsys* y *cobas e*, el que será elaborado por Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Str. 116, D-68305 Mannheim (ALEMANIA) en envases conteniendo: 1) micropartículas (M: 6.5ml), Reactivo 1 (R1: 10ml), Reactivo 2 (R2: 8 ml), en un cassette para 100 determinaciones; y 2) Calibrador 1 (Cal1: 3 x 1ml) y Calibrador 2 (Cal2: 3 x 1ml), con una vida útil de 1) QUINCE (15) meses y 2) ONCE (11) meses desde la fecha de elaboración, conservados entre 2 y 8 °C e importado terminado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) y que la composición se detalla a fojas 28 y 68.

ARTICULO 2º.- Acéptense los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones a fojas 47 a 67, 87 a 95 y 116 a 124 (Desglosándose fjs. 47 a 53, 87 a 89 y 116 a



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

DISPOSICIÓN N° 8069

118) debiendo constar en los mismos que la fecha de vencimiento es la declarada por el elaborador impreso en los rótulos de cada partida.

ARTÍCULO 3º.- Extiéndase el Certificado correspondiente.

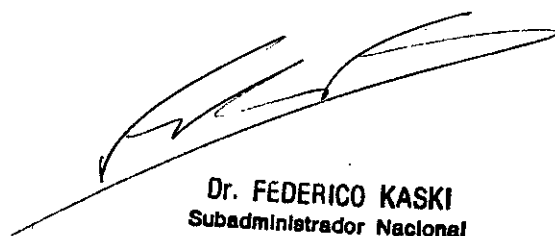
ARTICULO 4º.- LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MEDICA se reserva el derecho de reexaminar los métodos de control, estabilidad y elaboración cuando las circunstancias así lo determinen.

ARTÍCULO 5º.- Regístrese, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos, por Mesa de Entradas de la Dirección Nacional de Productos Médicos notifíquese al interesado y hágasele entrega de la copia autenticada de la presente Disposición junto con la copia de los proyectos de rótulos, manual de instrucciones y el certificado correspondiente. Cumplido, Archívese.-

EXPEDIENTE N° 1-47-4016/14-1

DISPOSICIÓN N°: **8069**

Fd



Dr. FEDERICO KASKI
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

Tacrolimus

8069cobas



REF		SYSTEM
05889057 190	100	Elecsys 2010 MODULAR ANALYTICS E170 cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Español

Uso previsto

Test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa del tacrolimus en sangre total humana. El test se emplea para la monitorización de pacientes con trasplantes cardíacos, hepáticos y renales bajo tratamiento con tacrolimus.

Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) "ECLIA" está concebido para su empleo en los analizadores automáticos Elecsys y cobas e.

Características

El tacrolimus (también llamado FK506) es un antibiótico macrolido identificado en 1984 como producto de la actinobacteria *Streptomyces tsukubaensis* por un equipo japonés.^{1,2,3} Los estudios realizados mostraron que el tacrolimus es 10-100 veces más potente que la ciclosporina en cuanto a la inhibición de diferentes respuestas inmunitarias.⁴

Se cree que el tacrolimus ejerce su efecto inmunosupresor inhibiendo la activación y proliferación de las células T. El tacrolimus intracelular forma un complejo con una inmunofilina llamada proteína fijadora de FK506 (FKBP-12) inhibiendo posteriormente la actividad enzimática de la calcineurina.⁵ Esta inhibición reduce la defosforilación y la translocación nuclear del factor nuclear de células T activadas (NFAT) que regula la transcripción de diferentes citoquinas como IL-2, IL-4, TNF- α e interferón- γ limitando de esta manera la activación y proliferación de los linfocitos.^{6,7,8,9,10}

El tacrolimus es altamente lipofílico siendo su absorción incompleta y variable. Una vez absorbido, el tacrolimus se une extensamente a proteínas y eritrocitos. El 99 % del fármaco en plasma se fija a la albúmina o la α -1-glicoproteína.¹¹

La biodisponibilidad y el metabolismo del tacrolimus dependen fuertemente de la actividad de las isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5 del citocromo P450 así como de la glucoproteína-p, una bomba de flujo que exhibe una variabilidad inter e intraindividual significativa de expresión y función.^{12,13,14}

El tacrolimus presenta una elevada variabilidad intra e interpaciente y puede producir efectos adversos potencialmente graves dependientes de la dosis. Las concentraciones inadecuadas de tacrolimus pueden llevar al rechazo del órgano trasplantado. Las concentraciones altas pueden producir severos efectos adversos. Estos incluyen nefrotoxicidad, neurotoxicidad, desórdenes gastrointestinales, diabetogénesis, hipertensión así como complicaciones malignas.^{15,16}

Desde hace muchos años, los estándares clínicos vigentes prevén el seguimiento farmacoterapéutico y la supervisión de las concentraciones administradas para mantener la exposición del paciente al fármaco dentro de un estrecho margen terapéutico contribuyendo de esta manera al tratamiento exitoso del paciente.^{16,17} En muchos casos, el seguimiento de la concentración mínima (C_0) sigue sirviendo de guía para determinar las dosis individuales de tacrolimus aunque se ha cuestionado la relación entre la concentración mínima y la respuesta clínica. El área bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo (AUC_{0-12}) se considera generalmente como el mejor marcador de la exposición aunque es costoso y poco práctico. Para evaluar la efectividad de estrategias alternativas a la C_0 se requieren estudios prospectivos multicéntricos.¹⁶

Principio del test

Precipitación manual:

Antes de realizar el test Elecsys Tacrolimus, las muestras, los calibradores y los controles deben **pretratarse** con el reactivo Elecsys ISD Sample Pretreatment.

Este reactivo sirve para la lisis de las células, la extracción de tacrolimus y la precipitación de la mayoría de las proteínas sanguíneas. Tras centrifugar las muestras **pretratadas**, se obtiene un sobrenadante con tacrolimus cuyas alícuotas se analizan con el test Elecsys Tacrolimus.

Principio de competición con una duración total de 18 minutos.

- 1ª incubación: 35 μ L de muestra pretratada se incuba con un anticuerpo anti-tacrolimus marcado con biotina y un derivado de tacrolimus marcado con quelato de rutenio^{a)}. Según la concentración de analito en la muestra y la formación del respectivo inmunocomplejo, los puntos de fijación del anticuerpo marcado son ocupados en parte por el analito de la muestra y en parte por el hapteno marcado con rutenio.
- 2ª incubación: Después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster incluida en el código de barras del reactivo.

a) Complejo tris (2,2'-bipiridina) rutenio (II) (Ru(bpy)₃²⁺)

Reactivos - Soluciones de trabajo

El rack pack de reactivos está etiquetado como TCL.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina (tapa transparente), 1 frasco, 6.5 mL;
Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL; conservante.
- R1 Anticuerpo anti-tacrolimus-S-biotina (tapa gris), 1 frasco, 10 mL;
Anticuerpo monoclonal anti-tacrolimus (oveja) marcado con biotina 15 μ g/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 7.8; conservante.
- R2 Tacrolimus-Ru(bpy)₃²⁺ (tapa negra), 1 frasco, 8 mL;
Derivado de tacrolimus marcado con quelato de rutenio 4 μ g/L; tampón citrato 10 mmol/L, pH 3.3; conservante.

Medidas de precaución y advertencias

Sólo para el uso diagnóstico in vitro.

Observar las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos.

Eliminar los residuos según las normas locales vigentes.

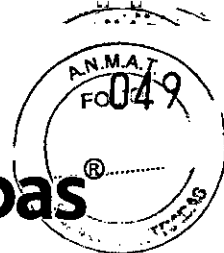
Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

Evitar la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).



Tacrolimus

8069
cobas



Preparación de los reactivos

Los reactivos incluidos en el estuche están listos para el uso y forman una unidad inseparable.

La información necesaria para el correcto funcionamiento se introduce en el analizador a través de los códigos de barras de los reactivos.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

Conservar el estuche de reactivos Elecsys en **posición vertical** para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

Estabilidad:	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
una vez abierto, a 2-8 °C	84 días
en los analizadores	56 días

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado en suficiente número y considerado apto el tipo de muestras aquí indicado.

Sangre total con EDTA di y tripotásico.

Las muestras recogidas en tubos con EDTA pueden conservarse hasta 5 días a 15-25 °C o 7 días a 2-8 °C antes de realizar el test. Si las muestras se analizan posteriormente, conservarlas congeladas a como mínimo -20 °C hasta 6 meses. Las muestras descongeladas deben mezclarse cuidadosamente para garantizar la coherencia de los resultados.

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 los tubos.

Mezclar las muestras descongeladas cuidadosamente de forma manual, en un agitador de rodillos o de balanceo. Examinar las muestras visualmente. Si se visualiza una sedimentación o estratificación, seguir mezclando hasta obtener una muestra homogénea.

No emplear muestras inactivadas por calor.

No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.

Para el pretratamiento, las muestras, los calibradores y los controles deben tener una temperatura de 20-25 °C.

Manipular las muestras de pacientes con cuidado para evitar una contaminación cruzada. Se recomienda el uso de pipetas o puntas de pipetas desechables.

Las muestras pretratadas pueden conservarse en tubos cerrados hasta 4 horas a 20-25 °C.

Debido a los efectos de evaporación, se recomienda procesar las muestras pretratadas, una vez abiertos los tubos y colocados en el analizador, en los 30 minutos posteriores. Evitar retrasos entre la colocación y la medición de las muestras pretratadas para quedar dentro de este lapso de 30 minutos de estabilidad.

Repetir el proceso de pretratamiento manual en caso de repetición.

Material suministrado

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

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- REF 05889073190, ISD Sample Pretreatment, 1 x 32 mL
- REF 05889065190, Tacrolimus CalSet, para 6 x 1 mL

- REF 05889081190, PreciControl ISD, para 3 x 3 mL cada de PreciControl ISD 1, 2 y 3
- REF 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL de diluyente de muestras o
- REF 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL de diluyente de muestras
- REF 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 frascos vacíos de cierre hermético
- Equipo usual de laboratorio
- Pipetas de precisión (emplear exclusivamente pipetas de desplazamiento positivo para manipular el reactivo de pretratamiento de muestra ISD Sample Pretreatment reagent).
- Tubos de microcentrifuga (capacidad de 2.0 mL)
- Microcentrifuga (como mínimo 10000 g)
- Agitador vórtex
- Agitador de rodillos o de balanceo
- Analizadores Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 ó **cobas e**.

Material adicional para los analizadores Elecsys 2010 y **cobas e** 411:

- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL de tampón del sistema
- REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL de solución detergente para la célula de lectura
- REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL de aditivo para el agua de lavado
- REF 11933159001, Adapter for SysClean
- REF 11706802001, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 tubos de ensayo
- REF 11706799001, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 puntas de pipeta

Material adicional para los analizadores MODULAR ANALYTICS E170 y **cobas e** 601 y **cobas e** 602:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L de tampón del sistema
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución detergente para la célula de lectura
- REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 recipientes para atemperar las soluciones ProCell M y CleanCell M antes de usar
- REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL de solución detergente para finalizar el procesamiento y enjuagar tras cambiar de reactivos
- REF 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL de solución detergente de detección
- REF 12102137001, AssayTip/AssayCup Combimagazine M, 48 cargadores con 84 tubos de ensayo o puntas de pipeta, bolsas de residuos
- REF 03023150001, WasteLiner, bolsas de residuos
- REF 03027651001, SysClean Adapter M

Material adicional para todos los analizadores:

- REF 11298500316, Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución detergente del sistema

Pretratamiento manual de las muestras

Seguir los pasos descritos a continuación para pretratar los calibradores, controles y/o muestras. **Las notas técnicas constituyen una parte esencial de las instrucciones y deben leerse cuidadosa y detalladamente para cada paso.** Seguir los pasos 1 a 7 para pretratar los calibradores, controles y/o muestras.



Tacrolimus

806 cobas®



Pasos	Notas técnicas
1. Atemperar todos los reactivos, calibradores, controles y muestras a 20-25 °C. Homogeneizar de inmediato de forma suave y minuciosa todos los calibradores, controles y muestras antes de uso.	No congelar. Los líquidos pueden mezclarse de forma manual o en un agitador de rodilla o de balanceo. No mezclar en un vórtex. Los calibradores y controles son hemolizados de sangre total y su apariencia puede diferir ligeramente de la de las muestras de sangre total.
2. Etiquetar un tubo de microcentrifuga para cada calibrador, control y/o muestra a pretratar.	Ninguna
3. Transferir a diferentes tubos de microcentrifuga, debidamente etiquetados, empleando una pipeta de precisión, 300 µL calibrador/control/muestra.	Emplear una nueva punta de pipeta para cada calibrador, control y/o muestra.
4. Añadir 300 µL de reactivo de pretratamiento de muestras ISD Sample Pretreatment a cada tubo de microcentrifuga empleando una pipeta de precisión. Tapar cada tubo inmediatamente y seguir en seguida con el paso 5.	Nota: El reactivo ISD Sample Pretreatment es altamente volátil. Después del uso, mantener tapado para evitar la evaporación.
5. Mezclar cada tubo de microcentrifuga en un vórtex durante por lo menos 10 segundos. De lo contrario, el sobrenadante puede tener un color rojo. Consultar el paso 6, nota técnica.	Nota: Si los tubos no se mezclan en un vórtex inmediatamente después de añadir el reactivo de pretratamiento ISD Sample Pretreatment, se obtienen resultados erróneos. La mezcla de muestra y reactivo debe ser completamente homogénea inmediatamente después de agitar en el vórtex. Examinar visualmente.
6. Centrifugar las muestras durante por lo menos 4 minutos en una microcentrifuga (≥ 10000 g).	Las muestras centrifugadas deben presentar un sedimento bien definido y un sobrenadante claro. El sobrenadante no debe parecer turbio o rojo. Si el sobrenadante tiene un color rojo, debe desecharse y sustituirse por una muestra recién extraída.

Pasos	Notas técnicas
7. Transferir cada sobrenadante directamente en un frasco apropiado que debe taparse inmediatamente. Las muestras están listas para ser analizadas.	Las muestras pretratadas pueden conservarse en tubos cerrados hasta 4 horas a 20-25 °C. Nota: Debido a los efectos de evaporación, se recomienda procesar las muestras pretratadas, una vez abiertos los tubos y colocados en el analizador, en los 30 minutos posteriores. Evitar retrasos entre la colocación y la medición de las muestras pretratadas para quedar dentro de este lapso de 30 minutos de estabilidad. Esto es más fácil si las muestras de tacrolimus se analizan en serie: Basándose en un tiempo promedio de procesamiento automático de las muestras, no pueden colocarse en el analizador más de 35 muestras de tacrolimus por célula de medición.

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 del analizador en cuanto a las instrucciones específicas de ensayo.

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso. Los parámetros de test se introducen a través de los códigos de barras impresos en el reactivo. Pero si, excepcionalmente, el analizador no pudiera leer el código de barras, el código numérico de 15 cifras deberá introducirse manualmente.

Analizadores MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** y **cobas e 602**: Es necesario emplear la solución PreClean M.

Antes del uso, atemperar los reactivos refrigerados a aprox. 20 °C y colocarlos en el rotor de reactivos (20 °C) del analizador. Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar los frascos.

Calibración

Trazabilidad: El presente método ha sido estandarizado frente a estándares de referencia que pueden rastrearse hasta el material de referencia de tacrolimus (USP = Farmacopea de los EE.UU) por pesaje. Cada reactivo Elecsys contiene un código de barras que incluye información específica para la calibración del lote de reactivos. La curva máster predefinida es adaptada al analizador a través del CalSet correspondiente.

Tacrolimus CalSet debe pretratarse inmediatamente antes de efectuar la calibración.

Intervalo de calibraciones: Efectuar una calibración por lote con reactivo fresco (registrado como máximo 24 horas antes en el analizador). Se recomienda repetir la calibración:

- tras 1 mes (28 días) si se trata del mismo lote de reactivos
- tras 7 días (al emplear el mismo estuche de reactivos en el analizador)
- en caso necesario, p. e., si el control de calidad se encuentra fuera del intervalo definido



Tacrolimus

8 0 6 9 cobas



Control de calidad

Para el control de calidad emplear PreciControl ISD.

PreciControl ISD debe pretratarse inmediatamente antes de efectuar la medición.

Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

Los controles de los diferentes intervalos de concentración deberían efectuarse junto con el test en determinaciones simples por lo menos 1 vez cada 24 horas, con cada estuche de reactivos y después de cada calibración.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Sírvase cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Cálculo

El analizador calcula automáticamente la concentración de analito de cada muestra (en ng/mL, nmol/L o µg/L).

Factores de conversión: ng/mL x 1.0 = µg/L
 ng/mL x 1.2438 = nmol/L

Limitaciones del análisis - interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y compuestos farmacológicos en las siguientes concentraciones y condiciones clínicas sobre el funcionamiento del test sin observar interferencias.

Criterio: Recuperación dentro de ± 0.3 ng/mL (intervalo de concentración > 0.5-2 ng/mL) o dentro de ± 20 % (intervalo de concentración > 2-40 ng/mL) del valor inicial.

Sustancias endógenas:

Compuesto	* Concentración analizada
Albumina	≤ 12.0 g/dL
Bilirrubina	≤ 1026 µmol/L o ≤ 60.0 mg/dL
Biotina	< 30.0 ng/mL o < 123 nmol/L
Colesterol	≤ 500 mg/dL
HASA	≤ 10.0 µg/mL
Hematocrito	15-60 %
IgG	≤ 12.0 g/dL
Intralipid	≤ 1500 mg/dL
Factores reumatoides	hasta 500 UI/mL
Ácido úrico	≤ 20.0 mg/dL

En pacientes en tratamiento con altas dosis de biotina (> 5 mg/día), no recoger la muestra antes de transcurridas como mínimo 8 horas tras la última administración.

Compuestos farmacéuticos:

Se analizaron in vitro 15 compuestos farmacéuticos de uso extendido sin encontrar interferencias. Criterio: Recuperación dentro de ± 20 % del valor inicial.

Se analizaron adicionalmente 27 fármacos especiales. Se registró una interacción con el itraconazol (nombre internacional no patentado). No emplear muestras de pacientes bajo tratamiento con itraconazol.

Fármaco	Concentración analizada
Aciclovir	3.2 µg/mL
Anfotericina B	5.8 µg/mL
Ciprofloxacino	7.4 µg/mL

Fármaco	Concentración analizada
Ciclosporina	5000 ng/mL
K ₂ -EDTA	6 mg/mL
K ₃ -EDTA	6 mg/mL
Eritromicina	20 mg/dL
Everolimus	60 ng/mL
Fluconazol	30 µg/mL
Flucitosina	40 µg/mL
Ganciclovir	1000 µg/mL
Gentamicina	12 mg/dL
Itraconazol	50 µg/mL
Kanamicina	100 µg/mL
Ketoconazol	50 µg/mL
Lidocaína	6 mg/dL
Glucurónido del ácido micofenólico	1800 µg/mL
Ácido micofenólico	500 µg/mL
Nitrofurantoína	6 µg/mL
Fenobarbital	15 mg/dL
Rifampicina	5 mg/dL
Sirolimus	60 ng/mL
Espectinomicina	100 µg/mL
Sulfometoxazol	200 µg/mL
Tobramicina	2 mg/dL
Trimetoprima	40 µg/mL
Vancomicina	6 mg/dL

En casos aislados pueden presentarse interferencias por títulos extremadamente altos de anticuerpos dirigidos contra anticuerpos específicos contra el analito, la estreptavidina y el rutenio. Estos efectos se han minimizado gracias a una concepción analítica adecuada.

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

Límites e intervalos

Intervalo de medición

0.5-40 ng/mL (definido por el límite de detección y el máximo de la curva máster). Los valores inferiores al límite de detección se indican como < 0.5 ng/mL. Los valores superiores al intervalo de medición se indican como > 40 ng/mL.

Límites inferiores de medición

Límite del blanco, límite de detección y límite de cuantificación

Límite del Blanco = 0.3 ng/mL

Límite de Detección = 0.5 ng/mL

Límite de Cuantificación = 1.0 ng/mL con un error máximo permisible del ≤ 20 %

El límite del blanco, el límite de detección y el límite de cuantificación fueron determinados cumpliendo con los requerimientos EP17-A del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (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 debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 95 %, las muestras sin analito.

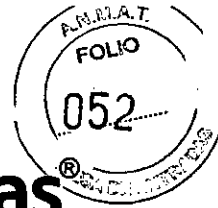
El límite de detección se determina basándose en el límite del blanco y en la desviación estándar de muestras de baja concentración. El límite de



Tacrolimus

8069

cobas



detección corresponde a la menor concentración de analito detectable (valor superior al límite del blanco con una probabilidad del 95 %).

El límite de Cuantificación se define como la menor concentración de analito en una muestra que puede cuantificarse exactamente con un error máximo admisible de $\leq 20\%$.

Dilución

Las muestras con concentraciones de tacrolimus superiores al intervalo de medición pueden diluirse manualmente 1:3 con el diluyente Diluent Universal antes de efectuar el procedimiento de pretratamiento manual. La concentración de la muestra diluida debe superar los 5 ng/mL.

Multiplicar los resultados obtenidos tras dilución manual por el factor de dilución.

Valores teóricos

No existe un intervalo terapéutico fijo para el tacrolimus en sangre total. Para determinar el nivel óptimo de tacrolimus en sangre deben considerarse numerosos factores, como la complejidad del estado clínico, las diferencias individuales respecto a la sensibilidad frente a los efectos inmunosupresores y nefrotóxicos del tacrolimus, la coadministración de otros inmunosupresores, el tipo de trasplante, el tiempo transcurrido desde el trasplante y varios otros factores. Los valores individuales de tacrolimus no pueden utilizarse como único indicador para justificar la modificación del tratamiento. Cada paciente se deberá evaluar meticulosamente desde el punto de vista clínico antes de hacerse cualquier ajuste al tratamiento y cada usuario del ensayo debe establecer sus propios límites en base a la experiencia clínica.

Estos intervalos varían de acuerdo al test de diagnóstico in vitro comercial empleado. Establecer los intervalos para cada ensayo comercial empleado.

Datos específicos de funcionamiento del test

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

Precisión

La precisión ha sido determinada mediante reactivos Elecsys, muestras y controles según un protocolo (EP5-A2) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 ciclos diarios por duplicado, cada uno durante 21 días ($n = 84$). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Analizadores Elecsys 2010 y cobas e 411					
Muestra	Media ng/mL	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE ng/mL	CV %	DE ng/mL	CV %
MMH ^{b)} 1	1.28	0.064	5.0	0.182	14.2
MMH 2	9.14	0.231	2.5	0.513	5.6
MMH 3	18.5	0.471	2.6	0.6	3.3
MMH 4	30.7	0.699	2.3	0.824	2.7
PC ^{c)} ISD1	2.54	0.0717	2.8	0.186	7.3
PC ISD2	10.5	0.257	2.5	0.427	4.1
PC ISD3	20.1	0.282	1.4	0.425	2.1

b) MMH = Mezcla de Muestras Humanas

c) PC = PreciControl

Analizadores MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 y cobas e 602					
Muestra	Media ng/mL	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE ng/mL	CV %	DE ng/mL	CV %
MMH 1	1.20	0.059	4.9	0.124	10.4

Analizadores MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 y cobas e 602					
Muestra	Media ng/mL	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE ng/mL	CV %	DE ng/mL	CV %
MMH 2	8.97	0.225	2.5	0.349	3.9
MMH 3	18.3	0.355	1.9	0.649	3.5
MMH 4	31.3	0.684	2.2	1.59	5.1
PC ISD1	2.57	0.0485	1.9	0.136	5.3
PC ISD2	10.5	0.124	1.2	0.249	2.4
PC ISD3	20.3	0.254	1.2	0.565	2.8

Comparación de métodos

a) Una comparación del test Elecsys Tacrolimus (y) con un inmunoensayo automatizado (x) con muestras clínicas ha dado las siguientes correlaciones:

Número de muestras medidas: 205

Passing/Bablok¹⁸

$$y = 0.958x - 0.0521$$

$$\tau = 0.922$$

Regresión lineal pesada

$$y = 0.985x - 0.198$$

$$r = 0.981$$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre aprox. 0.6 ng/mL y 37.2 ng/mL.

b) Una comparación del test Elecsys Tacrolimus (y) con el método LC-MS-MS (x) con muestras clínicas ha dado las siguientes correlaciones:

Número de muestras medidas: 206

Passing/Bablok¹⁸

$$y = 1.052x - 0.184$$

$$\tau = 0.933$$

Regresión lineal pesada

$$y = 1.059x - 0.196$$

$$r = 0.996$$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre aprox. 0.6 ng/mL y 37.2 ng/mL.

Especificidad analítica

Se realizó un estudio con el test Elecsys Tacrolimus en base al documento EP7-A2 del CLSI.

Metabolito	Concentración máxima de metabolito añadido ng/mL	Reactividad cruzada %
M I	50	n. d. ^{d)}
M II	50	70
M III	50	n. d.
M IV	50	n. d.

d) n. d. = no detectable

La reactividad cruzada se designó como "no detectable" si el valor obtenido fue inferior a la sensibilidad del ensayo.

Referencias bibliográficas

- Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, et al. FK506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. J Antibiot (Tokyo) 1987;40(9):1249-1255.
- Kino T, Hatanaka H, Miyata S, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. J Antibiot (Tokyo) 1987;40(9):1256-1265.
- Wallemacq PE, Reding R, FK506 (tacrolimus), a novel immunosuppressant in organ transplantation: clinical, biomedical, and analytical aspects. Clin Chem 1993;39(11 Pt 1):2219-2228.



Tacrolimus

8069

cobas



- 4 Scott LJ, McKeage K, Keam SJ, et al. Tacrolimus: a further update of its use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2003;63(12):1247-1297.
- 5 Siekierka JJ, Hung SH, Poe M, et al. A cytosolic binding protein for the immunosuppressant FK506 has peptidyl-prolyl isomerase activity but is distinct from cyclophilin. *Nature* 1989;341(6244):755-757.
- 6 Flanagan WM, Corthesy B, Bram RJ, et al. Nuclear association of a T-cell transcription factor blocked by FK-506 and cyclosporin A. *Nature* 1991;352:803-807.
- 7 Jain J, McCaffrey PG, Miner Z, et al. The T-cell transcription factor NFATp is a substrate for calcineurin and interacts with Fos and Jun. *Nature* 1993;365:352-355.
- 8 Shaw KT, Ho AM, Raghavan A, et al. Immunosuppressive drugs prevent a rapid dephosphorylation of transcription factor NFAT1 in stimulated immune cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:11205-11209.
- 9 Clipstine NA, Crabtree GR Identification of calcineurin as a key signalling enzyme in T-lymphocyte activation. *Nature* 1992;357:695-697.
- 10 O'Keefe SJ, Tamura J, Kincaid RL, et al. FK-506 and CsA-sensitive activation of the interleukin-2 promoter by calcineurin. *Nature* 1992;357:692-694.
- 11 Astellas Pharma. Prograf Package Insert. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/050708s038lbl.pdf [Last accessed 01/03/2012].
- 12 Benet LZ, Cummins CL, Wu CY. Unmasking the dynamic interplay between intestinal efflux transporters and metabolic enzymes. *Int J Pharm* 2004;277:3-9.
- 13 de Jonge H, Naesens M, Kuypers DR. New insights into the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the calcineurin inhibitors and mycophenolic acid: possible consequences for therapeutic drug monitoring in solid organ transplantation. *Ther Drug Monit* 2009;31:416-435.
- 14 Anglicheau D, Legendre C, Beaune P, et al. Cytochrome P450 3A polymorphisms and immunosuppressive drugs: an update. *Pharmacogenomics* 2007;8(7):835-849.
- 15 Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:623-653.
- 16 Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. *Ther Drug Monit* 2009;31:139-152.
- 17 Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:374-384.
- 18 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.

Para más información acerca de los componentes, consultar el manual del operador del analizador, las hojas de aplicación, la información de producto y las metodicas correspondientes (disponibles en su país).

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

SYSTEM

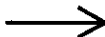
Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos

REAGENT

Reactivo

CALIBRATOR

Calibrador



Volumen tras reconstitución o mezcla

La barra del margen indica cambios o suplementos significativos.

© 2013, Roche Diagnostics



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



Dr. ERNESTO M. ESPINO
PRODUCTOS ROCHE S.A.C. e I.
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
DIRECTOR TÉCNICO





06875378001V1.0

Tacrolimus CalSet

8069

cobas



REF 05889065 190

→ 6 x 1.0 mL

Español

Uso previsto

Tacrolimus CalSet se emplea para calibrar el test cuantitativo Elecsys Tacrolimus en los inmunoanalizadores Elecsys y cobas e.

Características

Tacrolimus CalSet es un calibrador liofilizado basado en sangre humana al cual se ha añadido tacrolimus en dos intervalos de concentración.

El CalSet puede combinarse con todos los lotes de reactivos.

Reactivos - Soluciones de trabajo

- TCL Cal1: 3 frascos, para 1.0 mL de calibrador 1 c/u
- TCL Cal2: 3 frascos, para 1.0 mL de calibrador 2 c/u

Tacrolimus en dos intervalos de concentración (aprox. 1 ng/mL y aprox. 30 ng/mL) en una matriz de sangre humana; conservante.

Los valores teóricos exactos del calibrador son específicos del lote y se encuentran codificados en el código de barras. Se ponen a disposición impresos en la ficha de código de barras adjunta o bien electrónicamente.

Valores del calibrador

Trazabilidad: El test Elecsys Tacrolimus ha sido estandarizado frente a estándares de referencia trazables hasta el material de referencia de tacrolimus (USP = Farmacopea de los EE.UU.) (por pesaje).

Medidas de precaución y advertencias

Sólo para el uso diagnóstico in vitro.

Observar las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos.

Eliminar los residuos según las normas locales vigentes.

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

El material de origen humano debe considerarse como potencialmente infeccioso. Los hemoderivados han sido preparados exclusivamente con sangre de donantes analizada individualmente y libre de HBsAg o de anticuerpos anti-HCV y anti-HIV. Los métodos analíticos aplicados fueron aprobados por la FDA o se encuentran en comprobada conformidad con la Directiva Europea 98/79/CE, Anexo II, Lista A.

Sin embargo, dado que nunca puede excluirse con total seguridad el riesgo de infección, se recomienda tratar este producto con el mismo cuidado que una muestra de paciente. En caso de exposición, proceda según las instrucciones de las autoridades sanitarias competentes.^{1,2}

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Instrucciones de empleo

Para la reconstitución disolver cuidadosamente el contenido de un frasco añadiendo exactamente 1.0 mL de agua destilada o desionizada. Dejar reposar 30 minutos en frasco cerrado. Mezclar con cuidado, evitando la formación de espuma.

Transferir alícuotas del calibrador reconstituido (300 µL) en tubos de microcentrífuga de 2.0 mL. Congelar de inmediato las alícuotas destinadas a ser almacenadas a -20 °C.

Para cada procedimiento de calibración, las alícuotas deben ser pretratadas según el esquema de pretratamiento indicado en la metodología de la prueba Elecsys Tacrolimus. Transferir el sobrenadante en un frasco de cierre hermético vacío etiquetado (CalSet Vials).

Emplear una alícuota pretratada para un solo procedimiento de calibración.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

Los calibradores liofilizados permanecen estables hasta la fecha de caducidad indicada.

Estabilidad de los calibradores reconstituidos:	
a 20-25 °C	5 días
o bien a 2-8 °C	7 días
o bien a -20 °C	28 días (congelar sólo una vez)

Estabilidad de los calibradores pretratados:	
en frasco cerrado a 20-25 °C	4 horas
en los analizadores	hasta 30 minutos (utilizar una única vez)

Conservar los calibradores en posición vertical a fin de evitar que la solución se pegue a la tapa hermética.

Material suministrado

- Tacrolimus CalSet, tarjeta de código de barras, ficha de código de barras del calibrador, 2 x 10 etiquetas para frascos

Material requerido (no suministrado)

- REF 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 frascos vacíos de cierre hermético
- Inmunoanalizadores Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 ó cobas e y los reactivos del test Elecsys Tacrolimus.
- Agua destilada o desionizada

Para otros materiales, véase el manual del operador y la metodología del test.

Realización del test

Antes de proceder al pretratamiento, asegurarse de que los calibradores tengan una temperatura de 20-25 °C.

Para el procedimiento de pretratamiento consultar la sección correspondiente en la metodología del test Elecsys Tacrolimus.

Colocar los calibradores pretratados en tubos compatibles con el sistema y provistos de etiquetas con código de barras en la zona de las muestras.

Introducir toda la información necesaria para la calibración del test.

Asegurar que los calibradores pretratados sean procesados dentro de 30 minutos.

Referencias bibliográficas

- 1 Occupational Safety and Health Standards: bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- 2 Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.

Para más información acerca de los componentes, consultar el manual del operador del analizador, las hojas de aplicación, la información de producto y las metodías correspondientes (disponibles en su país).

En la presente metodología 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
SYSTEM	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
REAGENT	Reactivo
CALIBRATOR	Calibrador
→	Volumen tras reconstitución o mezcla

La barra del margen indica cambios o suplementos significativos.



06875378001V1.0

Tacrolimus CalSet

8069

cobas®




© 2013, Roche Diagnostics



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




Dr. ERNESTO A. ESPINO
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e.I.
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
DIRECTOR TÉCNICO



PROYECTO DE RÓTULOS EXTERNOS:

8069



Tacrolimus

**Elecsys and
cobas e analyzers**

REF 05889057 190

CONTENT 100

M	6.5 mL
R1	10 mL
R2	8 mL



COBAS, COBAS E
and ELECSYS are
trademarks of Roche.

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
D-68305 Mannheim

Distribution in USA by:
Roche Diagnostics,
Indianapolis, IN
Made in Germany 001

IVD CE χ 2-8 °C

05889057190
<http://e-labdoc.roche.com>



cobas[®]

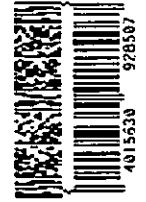
Tacrolimus

REF 05889057 190

LOT 000 000-00

0000 - 00

001



For USA: CONTENT

- M Streptavidin-coated microparticles
0.72 mg/mL
- R1 Biotinylated monoclonal anti-Tacrolimus-
antibody (sheep) 15 ng/mL
- R2 Tacrolimus-derivate labeled with ruthenium
complex 4 ng/mL



“Autorizado por la A.N.M.A.T.” - Certificado N°:.....

Importado por:

Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).
Av. Belgrano 2126; Don Torcuato, Pcia. de Buenos Aires
República Argentina
Director Técnico: Dr. Ernesto A. Espino - Farmacéutico

Nota: Se trata de un casete plástico (con tres reservorios) que se presenta envuelto en una folia de polipropileno, por lo tanto solo trae rótulo externo.

Dr. ERNESTO A. ESPINO
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TECNICO



8069

PROYECTO DE RÓTULOS EXTERNOS:



Tacrolimus CalSet

Elecsys and
cobas e analyzers

REF 05889065 190

CONTENT

Cal1 → 3 x 1.0 mL
Cal2 → 3 x 1.0 mL



COSAS, COBAS E
and ELECSYS are
trademarks of Roche

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 118
D-68305 Mannheim

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

IVD CE 2-8 °C

05889065190
http://e-labdoc.roche.com



cobas®

Tacrolimus CalSet

For USA: CONTENT

Cal1 Tacrolimus in a human
blood matrix
Cal2 Tacrolimus in a human
blood matrix

REF 05889065 190



LOT 000 000-00

0000 - 00



Roche

“Autorizado por la A.N.M.A.T.” - Certificado N°:.....

Importado por:

Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).
Av. Belgrano 2126; Don Torcuato, Pcia. de Buenos Aires
República Argentina
Director Técnico: Dr. Ernesto A. Espino - Farmacéutico

PROYECTO DE RÓTULOS INTERNOS:

TCL → **Cal1**
Elecsys → 1.0 mL
05889065
IVD CE 2-8 °C
Roche
LOT 000 000-00
0000 - 00

TCL → **Cal2**
Elecsys → 1.0 mL
05889065
IVD CE 2-8 °C
Roche
LOT 000 000-00
0000 - 00

[Signature]
Dr. ERNESTO A. ESPINO
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TECNICO



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 1-47-4016/14-1

Se autoriza a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) a importar y comercializar el Producto para diagnóstico de uso in vitro denominado

1) Tacrolimus (Catálogo Nº 5889057) / test inmunológico para la determinación cuantitativa de la Tacrolimus en sangre humana total, se emplea para la monitorización de pacientes con trasplantes bajo tratamiento con tacrolimus; y

2) Tacrolimus CalSet (Catálogo Nº 5889065) / para calibrar el test cuantitativo Tacrolimus. Ensayos para ser utilizados en los analizadores automáticos *Elecsys* y *cobas* e. Envases conteniendo 1) microparticulas (M: 6.5ml), Reactivo 1 (R1: 10ml), Reactivo 2 (R2: 8 ml), en un cassette para 100 determinaciones; y 2) Calibrador 1 (Cal1: 3 x 1ml) y Calibrador 2 (Cal2: 3 x 1ml) . Vida útil: 1) QUINCE (15) meses y 2) ONCE (11) meses desde la fecha de elaboración, conservados entre 2 y 8 °C . Se le asigna la categoría: venta a Laboratorios de análisis clínicos por hallarse en las condiciones establecidas en la Ley Nº 16.463 y Resolución Ministerial Nº 145/98. Lugar de elaboración: Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Str. 116, D-68305 Mannheim (ALEMANIA). En las etiquetas de los envases, anuncios y prospectos deberá constar PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO USO IN VITRO AUTORIZADO POR LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA. Certificado

nº **008111**

SL

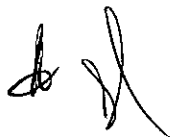
d
FL

//..

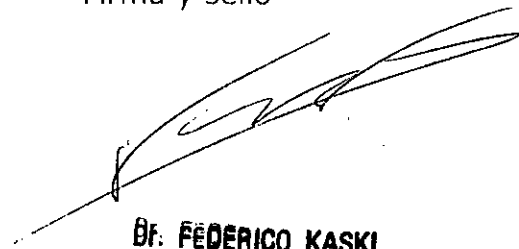
ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA
MEDICA

Buenos Aires,

02 DIC 2014



Firma y sello



Df. FEDERICO KASKI
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.