



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

DISPOSICIÓN Nº 8652

BUENOS AIRES,

22 DIC 2014

VISTO el expediente Nº 1-47-4015/14-8 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) Cyclosporine (Nº CAT: 05889014) / para la determinación cuantitativa de la ciclosporina en sangre total humana; 2) Cyclosporine CalSet (Nº CAT: 05889022)/ para calibrar el test cuantitativo Cyclosporine; 3) PreciControl ISD (Nº CAT: 05889081) / para verificar la exactitud y la precisión de los inmunoensayos Cyclosporine y Tacrolimus ; y 4) ISD Sample Pretreatment (Nº CAT: 05889073)/ para extraer ciclosporina y tacrolimus de muestras (sangre total humana, PreciControl ISD, Cyclosporine CalSet y Tacrolimus CalSet) para determinar la concentración del analito. Para realizarse en los analizadores automáticos *Elecsys* y *cobas e*.

Que a fojas 190 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.



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

DISPOSICIÓN Nº **8 6 5 2**

Que se ha dado cumplimiento a los términos que establece la Ley Nº 16.463, Resolución Ministerial Nº 145/98 y Disposición ANMAT Nº 2674/99.

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nº 1490/92 y 1886/14.

Por ello;

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

D I S P O N E:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase la venta a laboratorios de análisis clínicos del producto de diagnóstico para uso in Vitro denominado 1) Cyclosporine (Nº CAT: 05889014) / para la determinación cuantitativa de la ciclosporina en sangre total humana; 2) Cyclosporine CalSet (Nº CAT: 05889022)/ para calibrar el test cuantitativo Cyclosporine; 3) PreciControl ISD (Nº CAT: 05889081) / para verificar la exactitud y la precisión de los inmunoensayos Cyclosporine y Tacrolimus ; y 4) ISD Sample Pretreatment (Nº CAT: 05889073)/ para extraer ciclosporina y tacrolimus de muestras (sangre total humana, PreciControl ISD, Cyclosporine CalSet y Tacrolimus CalSet) para determinar la concentración del analito. Para realizarse en los analizadores automáticos *Elecsys* y *cobas e*, el que será elaborado por Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Str. 116, 68305 Mannheim (ALEMANIA) en envases conteniendo: 1) Micropartículas (M: 6.5ml), Anticuerpo monoclonal anti-ciclosporina (R1: 9ml) y Ciclosporina marcada (R2: 9ml), para 100 determinaciones; 2) Calibrador 1 (Cal1: 3 X 10ml) y Calibrador 2



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

DISPOSICIÓN N° 8 6 5 2

(Cal2: 3 X 10ml); 3) PreciControl ISD 1 (PC ISD1: 3 X 1ml), PreciControl ISD 2 (PC ISD2: 3 X 1ml) y PreciControl ISD 3(PC ISD3: 3 X 1ml); y 4) ISD Sample Pretreatment (32ml), con una vida útil de 1) QUINCE (15) MESES, 2) QUINCE (15) MESES, 3) CATORCE (14) MESES, desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 8°C; y 4) QUINCE (15) MESES, desde la fecha de elaboración, conservado entre 15 y 25°C e importado terminado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) y que la composición se detalla a fojas 29, 70, 98 y 129 .

ARTICULO 2º.- Acéptense los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones a fojas 49 a 69, 89 a 97, 120 a 128 y 142 a 150 y 176 a 189. (Desglosándose fjs. 49 a 55, 89 a 91, 120 a 122, 142 a 144 y 175 a 179) 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



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

DISPOSICIÓN Nº 8652

rótulos, manual de instrucciones y el certificado correspondiente. Cumplido,
Archívese.-

EXPEDIENTE Nº 1-47-4015/14-8

DISPOSICIÓN Nº:

Fd


8652

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

8652



MANUAL DE INSTRUCCIONES


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

8 6 5 2



ms_05889014190V1.0

Cyclosporine

cobas

REF

05889014 190

100

SYSTEM

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 de la ciclosporina en sangre total humana. El test se emplea para la monitorización de pacientes con trasplantes de corazón, hígado, riñón, pulmón y médula ósea bajo tratamiento con ciclosporina.

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

Características

La ciclosporina es un undecapéptido cíclico de origen fúngico que constituye un potente agente inmunosupresor. La introducción de la ciclosporina como inmunosupresor en el trasplante renal humano a finales de los años 1970 significó un gran paso adelante en la medicina de trasplante aumentando sustancialmente la tasa de supervivencia del paciente y del injerto en pacientes que reciben trasplantes de corazón, riñón, hígado, páncreas, pulmón o médula ósea.^{1,2,3}

La ciclosporina es el primer fármaco identificado para inhibir de manera específica y reversible la activación y proliferación de linfocitos y representa el prototipo de una familia de fármacos denominada inhibidores de la calcineurina.⁴

Se cree que la ciclosporina ejerce su principal efecto inmunosupresor inhibiendo la activación y proliferación de las células T. La ciclosporina intracelular se fija a las ciclofilinas A y B formando complejos que inhiben la actividad enzimática de la calcineurina.^{3,5,6}

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.^{7,8,9,10,11}

La ciclosporina es altamente lipofílica siendo su absorción en el tracto gastrointestinal incompleta y variable. Aproximadamente el 90 % de la ciclosporina plasmática se encuentra fijada a proteínas.¹²

La biodisponibilidad y el metabolismo de la ciclosporina 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. Benet LZ, Cummins CL, Wu CY. Unmasking the dynamic interplay between intestinal efflux transporters and metabolic enzymes.^{13,14,15}

La ciclosporina presenta una significativa variabilidad farmacocinética intra e interpaciente y puede producir efectos secundarios potencialmente graves dependientes de la dosis. Las concentraciones inadecuadas de ciclosporina pueden llevar al rechazo del órgano trasplantado. Las concentraciones altas pueden producir severos efectos adversos. El efecto secundario más importante y bien caracterizado del tratamiento con ciclosporina es la nefrotoxicidad que se manifiesta tanto en su forma aguda y reversible como en su forma irreversible y crónica.^{3,16} El uso de ciclosporina se asocia asimismo a disfunción renal, temblor, hirsutismo, hipertensión e hiperplasia gingival.¹²

Por esto, desde hace 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.^{17,18,19}

El seguimiento más eficaz se logra con una medición que sustituye bien la exposición total al fármaco (medida mediante el área bajo la curva de concentración vs tiempo, AUC₀₋₁₂). Todavía se está discutiendo sobre las ventajas del seguimiento de las concentraciones de ciclosporina basado en concentraciones mínimas (C₀) inmediatamente antes de la administración de la dosis frente al seguimiento basado en la concentración a las dos horas de administración del fármaco (C₂) y se requiere un mayor número de estudios multicéntricos para mostrar el beneficio clínico de este último.^{17, 20}

Principio del test

Precipitación manual:

Antes de realizar el test Elecsys Cyclosporine, 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 ciclosporina y la precipitación de la mayoría de las proteínas sanguíneas. Tras centrifugar las muestras **pretratadas**, se obtiene un sobrenadante con ciclosporina cuyas alícuotas se analizan con el test Elecsys Cyclosporine. Principio de competición con una duración total de 18 minutos.

- 1ª incubación: 20 μ L de muestra pretratada se incuban con un anticuerpo anti-ciclosporina marcado con biotina y un derivado de ciclosporina marcado con quelato de rutenio⁴¹. 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 anafito 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 CSA.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina (tapa transparente), 1 frasco, 6,5 mL:
 Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL;
 conservante.
- R1 Anticuerpos anti-ciclosporina-biotina (tapa gris), 1 frasco, 9 mL:
 Anticuerpo monoclonal anti-ciclosporina (ratón) marcado con biotina 25 μ g/L; tampón fosfato 50 mmol/L, pH 6.0; conservante.
- R2 Ciclosporina-Ru(bpy)₃²⁺ (tapa negra), 1 frasco, 9 mL:
 Ciclosporina, marcada con quelato de rutenio 5 μ g/L; tampón fosfato 50 mmol/L, pH 6.0; conservante.



Cyclosporine

8 6 5 2

cobas®



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).

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 pueden tener concentraciones en el intervalo entre la concentración mínima (C₀) y la máxima (C₂).

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] 05889022190, Cyclosporine 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 microcentrífuga (capacidad de 2.0 mL)
- Microcentrífuga (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] 11662888122, 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] 1170882001, 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, Waste Liner, bolsas de residuos
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M



Cyclosporine

652



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.

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.	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 microcentrífuga para cada calibrador, control y/o muestra a pretratar.	Ninguna
3. Transferir a diferentes tubos de microcentrífuga, 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 microcentrífuga 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 microcentrífuga 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 microcentrífuga (≥ 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 ciclosporina 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 ciclosporina por célula de medición.

Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metodología 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 son trazables al material de referencia de ciclosporina (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.

Cyclosporine 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. ej. si el control de calidad se encuentra fuera del intervalo definido

Dr. ERNESTO ESPINO
PRODUCTOS COBAS S.A.S. E.I.
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
DIRECTOR TÉCNICO



Cyclosporine

8 6 5 2



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 análisis de cada muestra (en ng/mL, nmol/L o µg/L).

Factores de conversión: $\text{ng/mL} \times 1.0 = \mu\text{g/L}$
 $\text{ng/mL} \times 0.832 = \text{nmol/L}$

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 ± 18.0 ng/mL (intervalo de concentración ≤ 90.0 ng/mL) o dentro de $\pm 20\%$ (intervalo de concentración > 90.0 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 < 129 nmol/L
Colesterol	≤ 500 mg/dL
HAMA	≤ 50.0 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 ± 18.0 ng/mL (intervalo de concentración ≤ 90.0 ng/mL) o dentro de $\pm 20\%$ (intervalo de concentración > 90.0 ng/mL) 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
Antifotrina B	5.8 µg/mL

Fármaco	Concentración analizada
Ciprofloxacino	7.4 µg/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
Espectinomocina	100 µg/mL
Sulfometoxazol	200 µg/mL
Tacrolimus	60 ng/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 ruteno. 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

30.0-2000 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 < 30.0 ng/mL. Los valores superiores al intervalo de medición se indican como > 2000 ng/mL.

Límites inferiores de medición

Límite del blanco, límite de detección y límite de cuantificación

Límite del Blanco = 20.0 ng/mL

Límite de Detección = 30.0 ng/mL

Límite de Cuantificación = 50.0 ng/mL con un error máximo permisible del $\leq 20\%$

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 $n \geq 60$ 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.

Dr. ERNESTO A. ESPINO
 PRODUCTAS BOCHE S.A. Q. e. I.
 DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
 DIRECTOR TÉCNICO



Cyclosporine

8652



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 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 ciclosporina superiores al intervalo de medición pueden diluirse manualmente 1:3 con Diluent Universal antes de efectuar el procedimiento de pretratamiento manual. La concentración de la muestra diluida debe superar los 500 ng/mL.

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

Valores teóricos

No existe un intervalo terapéutico fijo para la ciclosporina en sangre total. Para determinar el nivel óptimo de ciclosporina en sangre deben considerarse numerosos factores, como la complejidad del estado clínico, las diferentes sensibilidades individuales frente a los efectos inmunosupresores y nefrotóxicos de la ciclosporina, la coadministración de otros inmunosupresores, el tipo de trasplante, el tiempo transcurrido desde el trasplante y varios otros factores. Los valores individuales de ciclosporina 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	Repetibilidad			Precisión Intermedia	
	Media ng/mL	DE ng/mL	CV %	DE ng/mL	CV %
MMH ^{b)} 1	63.3	2.45	3.9	5.80	9.2
MMH 2	146	4.57	3.1	10.2	7.0
MMH 3	391	13.9	3.5	23.3	6.0
MMH 4	951	29.4	3.1	44.8	4.7
MMH 5	1830	59.1	3.2	89.9	4.9
PC ^{c)} ISD1	65.0	1.96	3.0	4.87	7.5
PC ISD2	317	7.81	2.5	13.3	4.2
PC ISD3	1210	39.2	3.2	53.8	4.4

b) MMH = Mezcla de Muestras Humanas

c) PC = PreControl

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	64.0	2.75	4.3	4.12	6.4
MMH 2	146	4.36	3.0	7.29	5.0
MMH 3	400	12.5	3.1	19.1	4.8
MMH 4	973	29.0	2.4	40.4	4.2
MMH 5	1820	48.2	2.6	105	5.8
PC ISD1	69.0	2.82	4.1	3.63	5.3
PC ISD2	326	6.45	2.0	10.1	3.1
PC ISD3	1230	38.3	3.1	53.8	4.4

Comparación de métodos

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

Número de muestras medidas: 339

Passing/Bablok²¹

$$y = 1.01x - 15.5$$

$$r = 0.857$$

Regresión lineal pesada

$$y = 0.946x - 8.95$$

$$r = 0.977$$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre aprox. 30.7 ng/mL y 1770 ng/mL.

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

Número de muestras medidas: 352

Passing/Bablok²¹

$$y = 1.091x + 2.08$$

$$r = 0.900$$

Regresión lineal pesada

$$y = 1.092x + 1.87$$

$$r = 0.997$$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre aprox. 30.7 ng/mL y 1912 ng/mL.

Especificidad analítica

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

Metabolito	Concentración máxima de metabolito añadido ng/mL	Reactividad cruzada %
AM1	2000	2
AM19	2000	n. d. ^{d)}
AM1c	2000	n. d.
AM1c9	2000	n. d.
AM4n	2000	2
AM9	2000	6

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

- 1 Kahan BD. Cyclosporine. *New Engl J Med* 1989;321:1725-1738.
- 2 Kahan BD. Cyclosporine: a revolution in transplantation. *Transplant Proc* 1999;31(1-2A):14S-15S.
- 3 Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:481-508.

Dr. ERNESTO ESPINO
 PRODUCTOR LOCAL S.A.Q. e I.
 DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
 DIRECTOR TÉCNICO



Cyclosporine

8 6 5 ' 2 cobas®



- 4 Borel JF, Feurer C, Gubler HU, et al. Biological effects of cyclosporine A: a new antilymphocytic agent. 1976. Agents Actions 1994;6:468-475.
- 5 Takahashi N, Hayano T, Suzuki M. Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase is the cyclosporine A-binding protein cyclophilin. Nature 1989;337:473-475.
- 6 Fischer G, Wittmann-Liebold B, Lang K, et al. Cyclophilin and peptidyl-prolyl cis-trans isomerase are probably identical proteins. Nature 1989;337:476-478.
- 7 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.
- 8 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.
- 9 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.
- 10 Clipstone NA, Crabtree GR. Identification of calcineurin as a key signalling enzyme in T-lymphocyte activation. Nature 1992;357:695-697.
- 11 Emmel EA, Verweij CL, Durand DB, et al. Cyclosporin A specifically inhibits function of nuclear proteins involved in T cell activation. Science 1989;246:1617-1620.
- 12 Novartis. Sandimmune Package Insert. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/050825s048,050573s034,050574s04-2tbl.pdf [Last accessed 01/03/2012].
- 13 Cummins CL, Jacobsen W, Benet LZ. Unmasking the dynamic interplay between intestinal P-glycoprotein and CYP3A4. J Pharmacol Exp Ther 2002;300:1036-1045.
- 14 Benet LZ, Cummins CL, Wu CY. Unmasking the dynamic interplay between intestinal efflux transporters and metabolic enzymes. Int J Pharm 2004;277:3-9.
- 15 Anglicheau D, Legendre C, Beaune P, et al. Cytochrome P450 3A polymorphisms and immunosuppressive drugs: an update. Pharmacogenomics 2007;8(7):835-849.
- 16 Myers BD, Ross J, Newton L, et al. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. N Engl J Med 1984;311(11):699-705.
- 17 Oellerich M, Armstrong VW, Schütz E, et al. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine and tacrolimus. Update on Lake Louise Consensus Conference on cyclosporine and tacrolimus. Clin Biochem 1998;31:309-316.
- 18 Kahan, BD. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine: 20 years of progress. Transplant Proc 2004;36:378S-391S.
- 19 Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:374-384.
- 20 Zhang Y, Zhang XD, Wang Y. Efficacy and safety of changing from cyclosporine C0 to C2 monitoring in stable recipients following renal transplantation: a prospective cohort study. Transplant Proc 2011;43(10):3697-3701.
- 21 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 A. ESPINO
 PRODUCTOS ROCHE S.A. Q. e. I.
 DIVISION DIAGNOSTICA
 DIRECTOR TÉCNICO



8 6 5 2



MANUAL DE INSTRUCCIONES


DR. ERNESTINA ESPINO
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TECNICO



06875408001V1.0

Cyclosporine CalSet

8 6 5 2

**cobas**

REF 05889022 190

→ 6 x 1.0 mL

Español**Uso previsto**

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

Características

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

El CalSet puede combinarse con todos los lotes de reactivos.

Reactivos - Soluciones de trabajo

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

Ciclosporina en dos intervalos de concentración (aprox. 30 ng/mL y aprox. 1600 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 Cyclosporine ha sido estandarizado frente a estándares de referencia trazables hasta el material de referencia de ciclosporina (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 Cyclosporine. 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

- Cyclosporine 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 Cyclosporine.
- 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 Cyclosporine.

Colocar los calibradores pretratados en frascos 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

- Occupational Safety and Health Standards: bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- 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.

Dr. ERNESTINA ESPINO
 PRODUCTORA TECNICA S.L. Q. e. I.
 DIVISION DIAGNOSTICA
 DIRECTOR TECNICO



08275408001V1.0

Cyclosporine CalSet




© 2013, Roche Diagnostics

CE



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



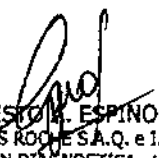

Dr. ERNESTO V. ESPINO
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e i.
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
DIRECTOR TÉCNICO



8 6 5 2



MANUAL DE INSTRUCCIONES


Dr. ERNESTO M. ESPINO
PRODUCTOS ROO S.A.Q. e.I.
DIVISIÓN DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO



0887530061V1.0

PreciControl ISD

REF 05889081 190

→ 3 x 3,0 mL

0652

cobas



Español

Uso previsto

PreciControl ISD se emplea para el control de calidad de los inmunoensayos Elecsys especificados en los Inmunoanalizadores Elecsys y cobas e.

Características

PreciControl ISD es un control liofilizado a base de sangre humana en tres intervalos de concentración. Los controles se emplean para verificar la exactitud y la precisión de los inmunoensayos Elecsys Cyclosporine y Elecsys Tacrolimus.

Reactivos - Soluciones de trabajo

- PC ISD 1: 1 frasco para 3,0 mL de sangre de control
- PC ISD 2: 1 frasco para 3,0 mL de sangre de control
- PC ISD 3: 1 frasco para 3,0 mL de sangre de control

Sustancia en sangre humana; conservante	PC ISD 1	PC ISD 2	PC ISD 3
Ciclosporina	aprox. 100 ng/mL	aprox. 350 ng/mL	aprox. 1250 ng/mL
Tacrolimus	aprox. 2,5 ng/mL	aprox. 10 ng/mL	aprox. 18 ng/mL

Los valores diana e intervalos exactos están codificados en los códigos de barras y se ponen a disposición impresos en la ficha de código de barras adjunta o electrónicamente.

Valores diana e intervalos

Los valores e intervalos diana han sido determinados y evaluados por Roche. Fueron obtenidos mediante los reactivos de los ensayos Elecsys Cyclosporine y Elecsys Tacrolimus y los analizadores disponibles en el momento del análisis.

Cuando se actualizan los valores diana y los intervalos de control, los nuevos datos se introducirán entonces a través de los códigos de barras de los reactivos o de los controles (o bien suministrados electrónicamente) y de la ficha de valores adicional incluida en el estuche de reactivos. La ficha de valores indica todos los lotes de control cuyos valores hayan sido actualizados. Los valores no modificados que siguen siendo válidos se encuentran en el código de barras de control (CBC), la ficha de valores incluida en el estuche del control o se suministran electrónicamente.

Los resultados deben hallarse dentro de los intervalos definidos. En caso de que los valores tiendan a aumentar o disminuir o ante desviaciones inesperadas deben revisarse todos los pasos del test.

La información relativa a la trazabilidad se indica en la metodología del test Elecsys correspondiente.

Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

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

Disolver cuidadosamente el contenido de un frasco añadiendo exactamente 3,0 mL de agua destilada o desionizada. Dejar reposar 30 minutos en frasco cerrado para la reconstitución. Mezclar con cuidado, evitando la formación de espuma.

Transferir alícuotas de control reconstituido (300 µL) en tubos de microcentrifuga de 2,0 mL. Congelar de inmediato las alícuotas destinadas a ser almacenadas a -20 °C.

Para cada procedimiento de control de calidad, las alícuotas deben ser pretratadas según el esquema de pretratamiento indicado en la metodología de la prueba respectiva. Transferir el sobrenadante en un frasco de cierre hermético vacío etiquetado (ControlSet Vials).

Emplear una alícuota pretratada para un solo procedimiento de control.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

El control liofilizado permanece estable hasta la fecha de caducidad indicada.

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

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

Material suministrado

- PreciControl ISD, 3 tarjetas de código de barras, ficha de código de barras de control, 3 x 10 etiquetas para frascos

Material requerido (no suministrado)

- REF 03142949122, ControlSet Vials, 2 x 56 frascos vacíos de cierre hermético
- Inmunoanalizadores Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 ó cobas e y los reactivos del ensayo.
- 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 controles tengan una temperatura de 20-25 °C.

Para el procedimiento de pretratamiento sírvase consultar la sección correspondiente en la metodología del ensayo.

Manejar los controles pretratados en los frascos etiquetados y compatibles con el sistema como si fueran muestras de paciente.

Introducir los datos en el analizador.

Asegurar que los controles pretratados sean analizados/medidos dentro de 30 minutos.

Analizar los controles diariamente paralelamente a las muestras de pacientes, con cada nuevo estuche de reactivos y siempre que se realice una calibración. Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio.

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



PreciControl ISD

8 6 5 2
cobas®



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

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 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 línea del margen indica cambios o suplementos significativos.

© 2013, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68306 Mannheim
www.roche.com

Roche



Dr. ERNESTO E. ESPINO
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e.i.
DIVISIÓN DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO



8652



MANUAL DE INSTRUCCIONES


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



06981351001V1.0

ISD Sample Pretreatment

8 6 5 2

cobas®



REF



SYSTEM

05889073 190

100

Elecsys 2010
 MODULAR ANALYTICS E170
 cobas e 411
 cobas e 601
 cobas e 602

Español

Uso previsto

ISD Sample Pretreatment es un reactivo para el diagnóstico in vitro destinado a extraer analitos específicos de las muestras. El reactivo de pretratamiento se emplea en determinados inmunoensayos en los analizadores Elecsys y cobas e.

Características

El reactivo de pretratamiento de muestras ISD Sample Pretreatment se emplea para extraer ciclosporina y tacrolimus de muestras (sangre total humana, PreciControl ISD, Cyclosporine Calset y Tacrolimus CalSet) para determinar la concentración de analito. Se emplea en combinación con las pruebas Elecsys Cyclosporine y Elecsys Tacrolimus.

Principio del test

Para mayor información, consultar la sección correspondiente de la metodología del ensayo.

Reactivos - Soluciones de trabajo

ISD Sample Pretreatment está etiquetado como ISD Sample PT.
 1 frasco con 32 mL

Contenido: solución de sulfato de zinc en metanol y etilenglicol.

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 presente estuche contiene componentes que han sido clasificados por la directiva CE No. 1272/2008 de la siguiente manera:

Componentes peligrosos: metanol, sulfato de zinc (hidratado) (mono, hexa y heptahidratado)



Peligro

H225	Líquido y vapores muy inflamables.
H301 + H311 + H331	Tóxico en caso de ingestión, contacto con la piel o inhalación.
H318	Provoca lesiones oculares graves.
H370	Provoca daños en los órganos.
H410	Muy tóxico para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.
Prevención:	
P210	Mantener alejado de fuentes de calor, chispas, llama abierta o superficies calientes. — No fumar.
P260	No respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.

Medida:

- P301 + P310 EN CASO DE INGESTIÓN: Llamar inmediatamente a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico.
- P305 + P351 + P338 EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando.
- P307 + P311 EN CASO DE exposición: Llamar a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico.
- P310 Llamar inmediatamente a un CENTRO DE INFORMACION TOXICOLOGICA o a un médico.
- P370 + P378 En caso de incendio: Utilizar arena seca, químico seco o espuma resistente al alcohol para apagarlo.

Conservación:

P403 + P233 Almacenar en un lugar bien ventilado. Mantener el recipiente cerrado herméticamente.

Contacto telefónico internacional: +49-621-7590

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

Instrucciones de uso

El reactivo ISD Sample Pretreatment está listo para el uso. Conservar el frasco bien cerrado tras su empleo.

Conservación y estabilidad

Conservar a 15-25 °C. Conservar alejado de toda llama o fuente de chispas. Si se lo conserva de acuerdo con las instrucciones de conservación, el reactivo es estable hasta la fecha de caducidad impresa en la etiqueta. Una vez pasada la fecha de caducidad, desechar el producto. La conservación inadecuada del reactivo puede perjudicar el funcionamiento del test.

Estabilidad:	
una vez abierto,	84 días
abierto	durante 2 horas en total

Material suministrado

- ISD Sample Pretreatment

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- Analizadores Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 ó cobas e.

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

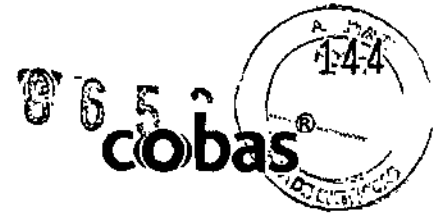
Realización del test

Para el procedimiento de pretratamiento consultar la sección correspondiente en la metodología del ensayo.

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



ISD Sample Pre treatment



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-68205 Mannheim
www.roche.com




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



8652



ROTULOS


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

8 6 5 2



PROYECTO DE RÓTULOS EXTERNOS:

Cyclosporine

**Elecsys and
cobas e analyzers**

REF 05889014 190

CONTENT 100

M	6.5 mL
R1	9 mL
R2	9 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 2-8 °C

05889014190
<http://e-labdoc.roche.com>



cobas®

Cyclosporine

REF 05889014 190

LOT 000 000-00

0000 - 00

001



For USA: **CONTENT**

- M Streptavidin-coated microparticles
0.72 mg/mL
- R1 Biotinylated anti-cyclosporine monoclonal
antibody (mouse) 25 µg/L
- R2 Cyclosporine labeled with ruthenium
complex 5 µg/L



"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.
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

8652



PROYECTO DE RÓTULOS EXTERNOS:

Cyclosporine CalSet



Elecsys and
cobas e analyzers

REF 05889022 190

CONTENT

Cal1 → 3 x 1.0 mL
Cal2 → 3 x 1.0 mL



Cyclosporine CalSet

For USA: **CONTENT**

Cal1 Cyclosporine in a human blood matrix
Cal2 Cyclosporine in a human blood matrix

REF 05889022 190



LOT 000 000-00

0000 - 00



001



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 901



05889022190 <http://r-labdoc.roche.com>



cobas®

"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:

CSA — **Cal1**
Elecsys → 1.0 mL
05889022
IVD CE 2-8 °C
Roche

CSA — **Cal2**
Elecsys → 1.0 mL
05889022
IVD CE 2-8 °C
Roche

Ernesto A. Espino
Dr. ERNESTO A. ESPINO
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

PROYECTO DE RÓTULOS EXTERNOS:



PreciControl ISD

Elecsys and
cobas e analyzers

REF: 05889081 190

CONTENT

- PC ISD1 → 1 x 3.0 mL
- PC ISD2 → 1 x 3.0 mL
- PC ISD3 → 1 x 3.0 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



05889081190
<http://e-labdoc.roche.com>



cobas®

PreciControl ISD

For USA: CONTENT

- PC ISD1 Cyclosporine and Tacrolimus in a human blood serum
- PC ISD2 Cyclosporine and Tacrolimus in a human blood serum
- PC ISD3 Cyclosporine and Tacrolimus in a human blood serum

REF: 05889081 190



LOT 000 000-00

0000 - 00



"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:

PC ISD1
Elecsys → 3.0 mL
05889081
Roche

PC ISD2
Elecsys → 3.0 mL
05889081
Roche

PC ISD3
Elecsys → 3.0 mL
05889081
Roche

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



8652

PROYECTO DE RÓTULOS EXTERNOS:

ISD Sample Pretreatment

Elecsys and cobas e analyzers

REF 05889073 190

CONTENT 100

ISD Sample PT 1 x 30 mL

IVD CE 15-25 °C

05889073190
<http://e-labdoc.roche.com>

COBAS, COBAS E and ELECSYS are trademarks of Roche. 002

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 119, D-68305 Mannheim
Distribution in USA by:
Roche Diagnostics, Indianapolis, IN
Made in Germany



cobas



Methanol, zinc sulphate (hydrous) (mono-, hexa- and hepta hydrate)

H225, H301+H311+H331, H318, H370, H410,
P210, P260, P301+P310, P305+P351+P338,
P307+P311, P310, P370+P378, P403+P233

REF 05889073 190



001

ISD Sample Pretreatment

05889073190

LOT

000 000-00



0000 - 00

001



"Autorizado por la A.N.M.A.T."-Certif. 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:

ISD Sample Pretreatment

05889073 190

30 mL

IVD 15-25 °C



000 000-00
0000 - 00
001

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 1-47-4015/14-8

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) Cyclosporine (Nº CAT: 05889014) / para la determinación cuantitativa de la ciclosporina en sangre total humana; 2) Cyclosporine CalSet (Nº CAT: 05889022)/ para calibrar el test cuantitativo Cyclosporine; 3) PreciControl ISD (Nº CAT: 05889081) / para verificar la exactitud y la precisión de los inmunoensayos Cyclosporine y Tacrolimus ; y 4) ISD Sample Pretreatment (Nº CAT: 05889073)/ para extraer ciclosporina y tacrolimus de muestras (sangre total humana, PreciControl ISD, Cyclosporine CalSet y Tacrolimus CalSet) para determinar la concentración del analito. Para realizarse en los analizadores automáticos *Elecsys* y *cobas e*. Envases conteniendo 1) Micropartículas (M: 6.5ml), Anticuerpo monoclonal anti-ciclosporina (R1: 9ml) y Ciclosporina marcada (R2: 9ml), para 100 determinaciones; 2) Calibrador 1 (Cal1: 3 X 10ml) y Calibrador 2 (Cal2: 3 X 10ml); 3) PreciControl ISD 1 (PC ISD1: 3 X 1ml), PreciControl ISD 2 (PC ISD2: 3 X 1ml) y PreciControl ISD 3 (PC ISD3: 3 X 1ml); y 4) ISD Sample Pretreatment (32ml). Vida útil: 1) QUINCE (15) MESES, 2) QUINCE (15) MESES, 3) CATORCE (14) MESES, desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 8°C; y 4) QUINCE (15) MESES, desde la fecha de elaboración, conservado entre 15 y 25°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, 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 **008118**

ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

Buenos Aires, 22 DIC 2014

Firma y sello

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.