



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

DISPOSICIÓN Nº

4716

BUENOS AIRES 12 JUN 2015

VISTO, el expediente nº 1-47-3110-2100/14-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones 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 PHNY2-ONLINE TDM PHENYTOIN/ ENSAYO DISEÑADO PARA LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE FENITOÍNA EN SUERO Y PLASMA HUMANOS EN LOS SISTEMAS ROCHE/ HITACHI COBAS C 701/702.

Que a fs. 65 consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que el producto reúne 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 16.463, Resolución Ministerial Nº 145/98 y Disposición A N M A T Nº 2674/99.

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por el Artículo 8º inciso 11) del Decreto Nº 1490/92 y 1886/14.



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

DISPOSICIÓN Nº

716

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in Vitro" denominado PHNY2-ONLINE TDM PHENYTOIN/ ENSAYO DISEÑADO PARA LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE FENITOÍNA EN SUERO Y PLASMA HUMANOS EN LOS SISTEMAS ROCHE/ HITACHI COBAS C 701/702 que será elaborado por ROCHE DIAGNOSTICS GmbH. Sandhofer Strasse 116; 68305 Mannheim. (ALEMANIA) e importado por PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I. (DIVISIÓN DIAGNÓSTICA) a expendirse en envases conteniendo (Nº de catálogo: 5842158) CASSETTE PARA 200 DETERMINACIONES;cuya composición se detalla a fojas 25 con un periodo de vida útil de 18 (DIECIOCHO) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8°C.

ARTICULO 2º.- Acéptense los rótulos y manual de instrucciones obrantes a fojas 36 a 52 , desglosándose las fojas 40 y 42 a 44 debiendo constar en los mismos que la fecha de vencimiento es la declarada por el elaborador impreso en los rótulos de cada partida.

ARTICULO 3º.- Extiéndase el Certificado correspondiente.



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

DISPOSICIÓN Nº

4716

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

ARTICULO 5º.- Regístrese; gírese a Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos, por el Departamento de Mesa de Entradas 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 nº: 1-47-3110-2100/14-7.

DISPOSICIÓN Nº:

4716

av.

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

7716



12 JUN 2015

**PROYECTO DE RÓTULOS EXTERNOS:**

**Nombre:** PHNY2 / ONLINE TDM Phenytoin

**Número de Catálogo:** 5842158

**Establecimiento elaborador:**

Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Strasse 116;  
68305 Mannheim, Alemania

**Establecimiento importador:**

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

**"Autorizado por la A.N.M.A.T."**

**Certificado N°:**

**Número de lote o partida:**

Lote N° \_\_\_\_\_

**Fecha de vencimiento:**

Vencimiento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Constitución del equipo e indicación de las unidades métricas de cada componente del producto:**

Casete con cantidad suficiente de reactivo para 200 determinaciones.

- |                 |  |
|-----------------|--|
| R1 (posición B) | Conjugado de fenitoína; tampón PIPES (piperazina-N,N'-bis-ácido etanosulfónico), pH 7,3; estabilizador; conservante  |
| R2 (posición C) | Anticuerpo monoclonal anti-fenitoína (ratón); micropartículas de látex; tampón MOPS (ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico), pH 7,4; estabilizador; conservante. |

**Número de determinaciones posibles siguiendo la/s metodología/s propuestas:** 200

**Descripción de la finalidad de uso del producto:**

"Ver instrucciones de uso" "Para uso diagnóstico in vitro"

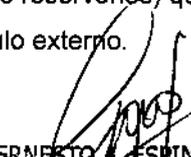
**Descripción de las precauciones, de los cuidados especiales e instrucciones sobre los riesgos derivados del uso del producto y su descarte:**

"Ver instrucciones de uso"

**Indicación de las condiciones adecuadas de almacenamiento y transporte del producto:**

Conservar entre 2-8°C.

**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

• Estuche adecuado para el analizador cobas c respectivo

**Información de pedido**

ONLINE TDM Phenytoin

200 tests

Ref. **05842158 190**

ID 03 6925 8

Preciset TDM I calibrators

Ref. **03375790 190**

CAL A-F

1 x 5 mL

Códigos 691-696

Diluent

1 x 10 mL

TDM Control Set

Ref. **04521536 190**

Nivel I

2 x 5 mL

Código 310

Nivel II

2 x 5 mL

Código 311

Nivel III

2 x 5 mL

Código 312

sistemas Roche/Hitachi **cobas c****cobas c 701/702****Español****Información del sistema**

PHNY2: ACN 8772

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

El uso de la fenitoína (difenhidantoína) se encuentra ampliamente difundido en el control de las convulsiones de pacientes que sufren tanto de epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas (especialmente motoras), descargas corticales focales y epilepsia del lóbulo temporal.<sup>1</sup> El seguimiento de las concentraciones séricas del fármaco resulta esencial para obtener un control máximo de las convulsiones con concentraciones mínimas de fármaco en sangre.<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup> El nivel óptimo varía dependiendo de las condiciones individuales de absorción y metabolismo del fármaco.

**Principio de test**

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

**Reactivos - Soluciones de trabajo**

**R1** Conjugado de fenitoína; tampón PIPES (piperazina-N,N'-bis ácido etanosulfónico), pH 7,3; estabilizador; conservante

**R2** Anticuerpo monoclonal anti-fenitoína (ratón); micropartículas de látex; tampón MOPS (ácido 3-(N-morfolino) propanosulfónico), pH 7,4; estabilizador; conservante.

R1 en posición B y R2 en posición C.

**Medidas de precaución y advertencias**

Para el uso diagnóstico in vitro.

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

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

Eliminar los residuos según las normas locales vigentes.

**Preparación de los reactivos**

El contenido está listo para el uso. Mezclar los reactivos invirtiéndolos suavemente algunas veces y colocarlos en el analizador.

**Conservación y estabilidad**

Sin abrir, a 2-8 °C:

ver la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del **cobas c** pack.

En uso y refrigerado en el analizador:

4 semanas

En el gestor de reactivos:

24 horas

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

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

Sólo se han analizado y encontrado aptas las muestras aquí mencionadas.

Suero: Recoger las muestras de suero en tubos estándar.

Plasma heparina de sodio o litio, EDTA bi o tripotásico.

Estabilidad:<sup>8</sup> 4 días, tapado, a 2-8 °C ó 20-25 °C

1-2 meses, tapado, a -20 °C

Los diferentes tipos de muestra fueron analizados en tubos de recogida de muestras seleccionados, comercialmente disponibles en aquel momento, 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.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo. Las muestras no deben congelarse y descongelarse repetidas veces. Invertir las muestras descongeladas varias veces antes de analizar. El intervalo de muestreo normal varía según se desee medir valores pico o umbral.<sup>9</sup> Debido a que se observan reacciones cruzadas entre el presente test y la fosfenitoína, se recomienda recoger las muestras de suero destinadas al test de fenitoína por lo menos 2 horas después de suministrar una dosis intravenosa de fosfenitoína y, como mínimo, 4 horas tras una dosis intramuscular.<sup>10</sup>

**Material suministrado**

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

**Material requerido (no suministrado)**

Consulte la sección "Información de pedido".

Equipo usual de laboratorio

**Ejecución del test**

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observar las instrucciones de la presente metodología referentes al analizador empleado. Consultar el manual del operador del analizador en cuanto a las instrucciones específicas de ensayo.

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

**Aplicación para suero y plasma**

Para la presente aplicación, desactive la opción "Repet. Automática" bajo el menú "Utilidades", "Aplicación", "Rango".

# PHNY2

Phenytoin

Definición del test en los analizadores cobas c 701/702

Tipo de medición	2 puntos finales		
Tiempo de reacción/	10 / 10-34		
Puntos de medición			
Longitud de onda (sub/princ)	800/600 nm		
Dirección de reacción	Incremento		
Unidad	µg/mL (µmol/L)		
Pipeteo de reactivo	Diluyente (H <sub>2</sub> O)		
R1	109 µL	-	
R2	109 µL	-	
Volúmenes de muestra	Muestra	Dilución de muestra	
		Muestra	Diluyente (H <sub>2</sub> O)
Normal	2 µL	-	-
Disminuido	2 µL	-	-
Aumentado	2 µL	-	-

## Calibración

Calibradores	S1-6: Preciset TDM I calibrators
Modo de calibración	RCM
Frecuencia de calibraciones	Calibración a 6 puntos
	- después de cambiar el <b>cobas c</b> pack
	- y según lo requiera el control de calidad

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

## Control de calidad

Para el control de calidad, emplear el material de control indicado en la sección "Información de pedido". Asimismo puede emplearse otro material de control apropiado. Los intervalos y límites de control deben adaptarse a los requerimientos de cada laboratorio en particular. Los valores deben situarse dentro de los límites establecidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de que los valores se sitúen fuera de los límites. Sírvase cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

## Cálculo

Los analizadores Roche/Hitachi **cobas c** calculan automáticamente la concentración de analito de cada muestra.  
Factor de conversión:<sup>11</sup> µg/mL x 3,96 = µmol/L

## Limitaciones del análisis - interferencias

Criterio: Recuperación dentro de ± 10 % del valor inicial con concentraciones de fenitoína de aproximadamente 5 µg/mL (19,8 µmol/L) y 20 µg/mL (79,2 µmol/L).

Ictericia<sup>12</sup>: Sin interferencias significativas hasta un índice I de 50 (concentración de la bilirubina conjugada y no conjugada: aprox. 50 mg/dL ó 855 µmol/L).

Hemólisis<sup>12</sup>: Sin interferencias significativas hasta un índice H de 1.000 (concentración de hemoglobina: aprox. 1.000 mg/dL ó 621 µmol/L).

Lipemia (Intralipid)<sup>12</sup>: Sin interferencia significativa hasta un índice L de 800. No existe una concordancia satisfactoria entre el índice L (correspondiente a la turbidez) y la concentración de triglicéridos.

Sin interferencias significativas por triglicéridos hasta 1.000 mg/dL (11,3 mmol/L).

Fármacos: No se han registrado interferencias con paneles de fármacos de uso común en concentraciones terapéuticas.<sup>13,14</sup>

Factores reumatoideos: No se han observado interferencias significativas por factores reumatoideos hasta una concentración de 100 UI/mL.

Proteínas totales: Sin interferencia por proteínas totales hasta 14 g/dL.

Con este test, al igual que todos los tests que utilizan anticuerpos de ratón, pueden producirse interferencias en la muestra por anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA) que causen resultados falsos disminuidos.

En casos aislados (< 1 %), las muestras pueden contener uno o más componentes indefinidos que causen una aglutinación no específica en el test. Este tipo de muestras pueden proporcionar valores falsos bajos

sistemas cobas c

cobas



de fenitoína. Si el valor obtenido no concuerda con el cuadro clínico del paciente, se recomienda confirmar el resultado mediante un método alternativo y consultar al representante local de Roche Diagnostics o al Servicio de Asistencia Técnica al Cliente de Roche.

Con fines diagnósticos, los resultados obtenidos con el test siempre deben evaluarse junto al historial del paciente, los exámenes clínicos y los resultados de otros análisis.

## ACCIÓN REQUERIDA

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

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

## Límites e intervalos

### Intervalo de medición

0,8-40 µg/mL (3,2-158,4 µmol/L)

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

### Límites inferiores de medición

#### Límite inferior de detección del test

0,8 µg/mL (3,2 µmol/L)

El límite inferior de detección equivale a la menor concentración medible de analito que puede distinguirse de cero. Se calcula como el valor situado a dos desviaciones estándar superiores al calibrador de 0 µg/mL (estándar 1 + 2 DE, repetibilidad, n = 21).

Los valores inferiores al límite de detección inferior (< 0,8 µg/mL) no son señalados por el analizador.

## Valores teóricos

El intervalo terapéutico de la fenitoína se encuentra correlacionado tanto con el control de las convulsiones como con la ausencia de efectos tóxicos y oscila, por aceptación general, entre 10-20 µg/mL (39,6-79,2 µmol/L).<sup>15,16,17</sup> La concentración óptima del fármaco está sujeta a la absorción y metabolismo individuales, pudiendo superar los 20 µg/mL (79,2 µmol/L) o incluso reducirse a menos de 10 µg/mL (39,6 µmol/L). Rara vez se observan signos tóxicos a menos de 15 µg/mL (59,4 µmol/L), aunque el nistagmo con frecuencia se manifiesta si las concentraciones séricas se elevan por encima de 20 µg/mL (79,2 µmol/L). La ataxia se observa con mayor frecuencia con niveles séricos superiores a 25-30 µg/mL (99-119 µmol/L) mientras que somnolencia y disartria se aprecian a partir de los 40 µg/mL (158 µmol/L). Suministrada en altas dosis, la fenitoína puede hasta aumentar la frecuencia de las convulsiones.<sup>18</sup> Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

## Datos específicos de funcionamiento del test<sup>19</sup>

A continuación, se indican los datos representativos de funcionamiento en un analizador Roche/Hitachi. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

## Precisión

La precisión ha sido determinada mediante muestras humanas y controles según un protocolo interno. Repetibilidad\* (n = 21), precisión intermedia\*\* (n = 63). Se han obtenido los siguientes resultados:

Repetibilidad*	VM	DE	CV
	µg/mL (µmol/L)	µg/mL (µmol/L)	%
Control TDM, nivel I	6,74 (26,7)	0,11 (0,4)	1,7
Control TDM, nivel III	22,2 (87,9)	0,3 (1,2)	1,4
Suero humano A	6,77 (26,8)	0,10 (0,4)	1,5
Suero humano B	12,5 (49,5)	0,2 (0,8)	1,7
Suero humano C	36,2 (143)	0,5 (2)	1,4

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

2011-03, V 1 Español

# PHNY2

Phenytoin

Precisión intermedia**	VM	DE	CV
precisión**	µg/mL (µmol/L)	µg/mL (µmol/L)	%
Control TDM, nivel I	6,78 (26,8)	0,26 (1,0)	3,8
Control TDM, nivel II	13,0 (51,5)	0,4 (1,7)	3,4
Control TDM, nivel III	22,9 (90,7)	0,8 (3,3)	3,6
Suero humano 1	3,29 (13,0)	0,19 (0,8)	5,6
Suero humano 2	20,0 (79,2)	0,9 (3,7)	4,7

\* repetibilidad = precisión intraserie

\*\* precisión intermedia = precisión total / precisión interserie / precisión día a día

Los resultados de la precisión intermedia se obtuvieron del analizador **cobas c 501** como sistema de referencia.

### Comparación de métodos

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

Cant. de muestras (n) = 73

Passing/Bablok<sup>20</sup>

y = 0,972x - 0,268 µg/mL

r = 0,938

Regresión lineal

y = 0,972x - 0,286 µg/mL

r = 0,994

La concentración de las muestras se situó entre 1,88 y 38,6 µg/mL (7,44-153 µmol/L).

### Especificidad analítica

Se analizó la reactividad cruzada de los siguientes compuestos:

Compuesto	Concentración analizada (µg/mL)	Reactividad cruzada %
Fosfenitoína	40	28,7
m-HPPH	500	5,2
p-HPPH	500	1,7
5-(p-metilfenil)-fenilhidantoína	500	1,5
Amitriptilina	3.000	ND
Amobarbital	1.000	ND
Carbamacepina	500	ND
Carbamacepina 10,11-epóxido	1.000	ND
Clordiazepóxido	2.000	ND
Clorpromazina	2.500	ND
Etosuximida	1.000	ND
Etotoína	1.000	ND
Glutetimida	500	ND
Hidantoína	2.000	ND
10-Hidroxicarbamacepina (MHD)	150	ND
p-Hidroxifenobarbital	1.000	ND
Imipramina	4.000	ND
Mefenitoína	3.000	ND
Mefobarbital	1.000	ND
Metsuximida	5.000	ND
Oxaprozín	500	ND
Oxcarbamepina (OXC)	150	ND
PEMA	1.000	ND
Pentobarbital	1.000	ND
Fenobarbital	2.000	ND
Fensuximida	2.000	ND
Primidona	1.000	ND
Prometazina	1.500	ND
Secobarbital	1.000	ND
Acido valproico	7.000	ND

ND = No Detectado

7 1 6



### Referencias bibliográficas

- Buchthal F, Lennox-Buchthal MA. En: Antiepileptic Drugs. Woodbury DM, Penry JK, Schmidt RP, eds. New York, NY: Raven Press 1972:93-209.
- Buchthal F, Svensmark O. Serum concentration of diphenylhydantoin (phenytoin) and phenobarbital and their relation to therapeutic and toxic effects. Psychiatr Neurol Neurochir 1971;74:117-136.
- Booker HE, Hosokawa K, Burdette RD, Darcey B. A clinical study of serum primidone levels. Epilepsia 1970;11:395-402.
- Lund L. Anti-convulsant effect of diphenylhydantoin relative to plasma levels. Arch Neurol 1974;31:289-294.
- Sherwin AD, Robb JP, Lechter M. Improved control of epilepsy by monitoring plasma ethosuximide. Arch Neurol 1973;28:178-181.
- Penry JK, Smith LD, White BG. Clinical Value and Methods. DHEW Publication No 73-396 (NIH) USGPO, Washington, DC 1972.
- Troupin A, Ojemann LM, Halpern L, Dodrill C, Wilks R, Feigl P, et al. Carbamazepine. A double-blind comparison with phenytoin. Neurol 1977;27:511-519.
- Committee on patient preparation and specimen handling. Clinical Laboratory Handbook for Patient Preparation and Specimen Handling. Fascicle IV. Skokie, IL: College of American Pathologists 1985.
- Jacobs DS, Kaster BL Jr., Demott WR, Wolfson WL. Laboratory Test Handbook. Stowe, OH. Lexi-Comp. Mosby 1990:812.
- Kugler AR et al. Cross-reactivity of fosphenytoin in two human plasma phenytoin immunoassays. Clin Chem 1998;44:1474-1478.
- Tietz NW. Clinical Guide to Laboratory Tests. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co 1995:866.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- Booker HE. En: Pippenger CE, Perry JKC, Jutt H, eds. Anti-epileptic Drugs: Quantitative Analysis and Interpretation. New York, NY: Raven Press 1978:253-260.
- Kalman SM, Clark DR. En: The Strategy of Therapeutic Drug Monitoring. New York, NY: Mason 1979:19-21.
- Pippenger CE. Effective Seizure Control Requires Drug Monitoring. Battaglia BJ, ed. Clin Chem New Special Section. Washington, DC: American Association of Clinical Chemistry 1980:1s and 10s.
- Kutt H, Winters W, Kokenge R, McDowell F. Diphenylhydantoin metabolism. Blood levels and toxicity. Arch Neurol 1964;11:642-648.
- Documentación de Roche Diagnostics.
- Passing H, Bablok W et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. J Clin Chem Clin Biochem 1988;26:783-790.

La barra del margen indica cambios o suplementos significativos.

© 2011, Roche Diagnostics

CE



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





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

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

Expediente nº:1-47-3110-2100/14-7

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 PHNY2-ONLINE TDM PHENYTOIN/ ENSAYO DISEÑADO PARA LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE FENITOÍNA EN SUERO Y PLASMA HUMANOS EN LOS SISTEMAS ROCHE/ HITACHI COBAS C 701/702, en envases conteniendo (Nº de catálogo: 5842158) CASSETTE PARA 200 DETERMINACIONES. Se le asigna la categoría: Venta a laboratorios de Análisis clínicos por hallarse comprendido en las condiciones establecidas en la Ley 16.463, y Resolución M.S. y A.S. Nº 145/98. Lugar de elaboración: ROCHE DIAGNOSTICS GmbH. Sandhofer Strasse 116; 68305 Mannheim. (ALEMANIA). Periodo de vida útil: 18 (DIECIOCHO) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8 °C. En las etiquetas de los envases, anuncios y Manual de instrucciones deberá constar PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO DE USO "IN VITRO" USO PROFESIONAL EXCLUSIVO AUTORIZADO POR LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA.

Certificado nº: **008280**

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA.

Buenos Aires, **12 JUN 2015**

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

Firma y sello