República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-9053-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 7 de Noviembre de 2019

Referencia: 1-47-3110-3705/17-1

VISTO el expediente Nº 1-47-3110-3705/17-1 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 de los Productos para diagnóstico de uso in vitro denominados: Elecsys Digoxin (Cat. 07027214190)

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

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

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

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

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

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

D I S P O N E:

ARTÍCULO 1º.- Autorizase la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de los productos médicos para diagnóstico de uso in vitro denominados: Elecsys Digoxin (Cat. 07027214190), de acuerdo con lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica), con los Datos Característicos que figuran al pie de la presente.

ARTÍCULO 2º.- Autorícense los textos de los proyectos de rótulo/s y de instrucciones de uso que obran en documento N° IF-2019-82935533-APN-DNPM#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda "Autorizado por la ANMAT PM-740-586", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

ARTICULO 4°.- Extiéndase el Certificado de Autorización e Inscripción en el RPPTM con los datos característicos mencionados en esta disposición.

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

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS

Nombre comercial: Elecsys Digoxin (Cat. 07027214190)

Indicación de uso: Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia para la determinación cuantitativa de la digoxina en suero y plasma humanos para ser utilizado en el analizador cobas e 801.

Forma de presentación: Envases por 100 determinaciones, conteniendo 1 cartucho integral de reactivos (Reactivo M: Micropartículas recubiertas x 5.8 ml, Reactivo R1: anticuerpo monoclonal anti-digoxina marcado con quelato de Rutenio x 10.3 ml y Reactivo R2: digoxigenina biotinilada x 10.3 ml).

Período de vida útil y condición de conservación: 18 (DIECIOCHO) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 8ºC.

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

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

Expediente Nº 1-47-3110-3705-17-1

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.11.07 09:45:35 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

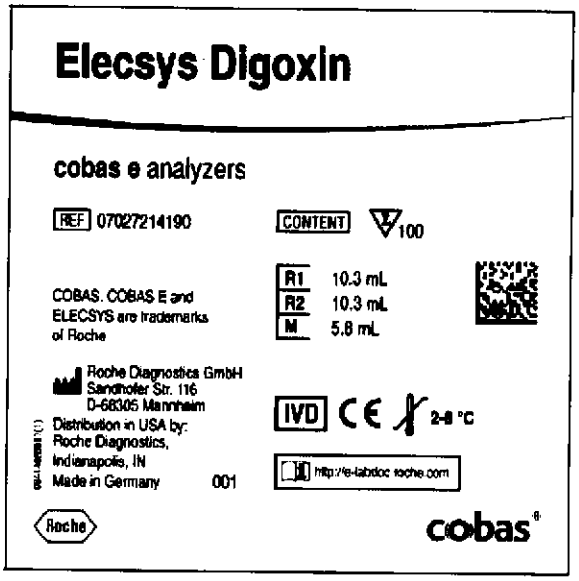
Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.07 09:45:37 -03:00

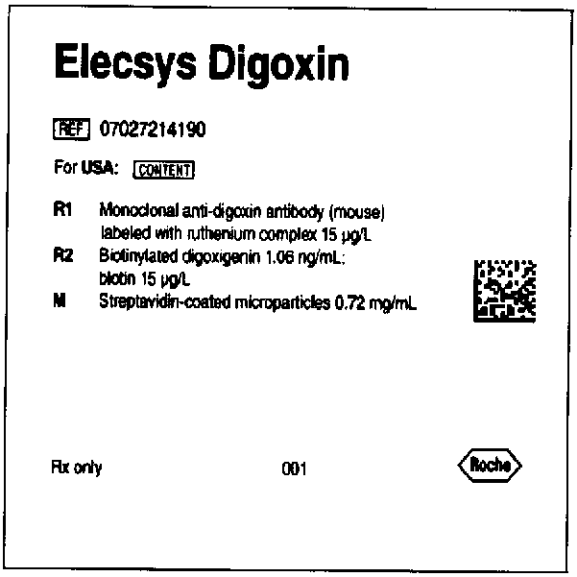
A.N.M.A.T. FOLIO 12 MESA DE PROD. MED.

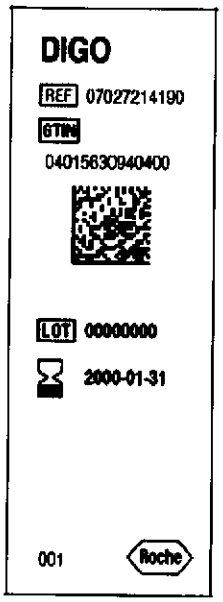
PROYECTO DE ROTULO

Material N° 7027214 - Elecsys Digoxin

Rótulos externos:







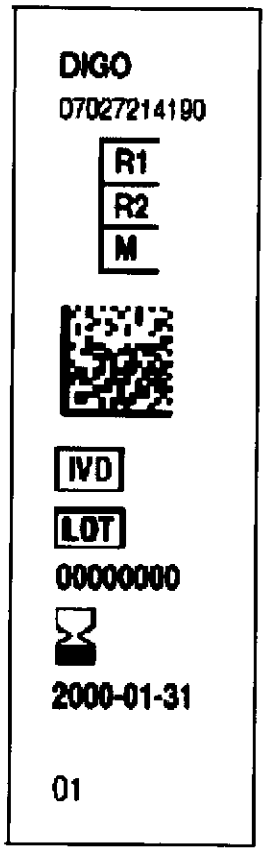
Sobre-rótulo local

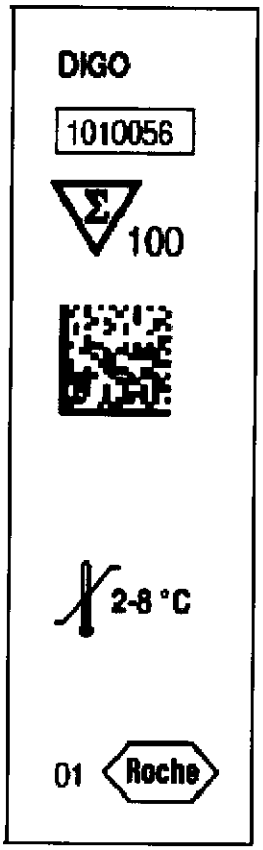
Directora Técnica: Vanesa Diambra - Farmacéutica
Autorizado por la A.N.M.A.T. CERT XXXX
Establecimiento importador:
Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).
Otto Krause 4211, Tortuguitas,
Malvinas Argentinas, Pcia. de Buenos Aires
República Argentina

Uso profesional exclusivo

Farm. ROBERTA MELE MAZZA
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
DIVISION DIAGNOSTICA
CONT. & APODERADA LEGAL

Rótulos internos





A.N.M.A.T.
FOLIO
13
MESA DE PROD. MED.

Farm. ROBERTA MELE MAZZA
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I
DIVISION DIAGNOSTICA
APODERADA LEGAL

Elecsys Digoxin

cobas®

REF		Σ	SYSTEM
07027214190	07027214500	100	**cobas e** 801

Español

Información del sistema

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)
DIGO	10056

Uso previsto

Test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa de la digoxina en suero y plasma humanos. La determinación de la digoxina sirve para diagnosticar y tratar las sobredosis de digoxina y monitorizar sus concentraciones a fin de garantizar un tratamiento adecuado.

Este inmunoensayo "ECLIA" (electrochemiluminescence immunoassay) de electroquimioluminiscencia está concebido para ser utilizado en el inmunoanalizador **cobas e** 801.

Características

La digoxina es un glucósido esteroide cardiotónico ampliamente prescrito. Fija e inhibe la Na^+/K^+-ATPasa lo que, al final, incrementa la concentración intracelular de Ca^{2+}.[1,2] Esto repercute en un efecto inotrópico positivo confiriendo a la digoxina efectos benéficos en caso de insuficiencia cardíaca. La digoxina aumenta la fuerza de contracción del músculo cardíaco produciendo efectos benéficos como el aumento del gasto cardíaco y de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la disminución de la presión de enclavamiento capilar pulmonar.[3,4] El tratamiento con digoxina produce además una estabilización y reducción de la frecuencia ventricular.[5]

Si bien el hecho de disponer de digoxina cristalina ha permitido estandarizar la dosificación del fármaco, la administración terapéutica inapropiada conlleva frecuente e inadvertidamente efectos tóxicos. Un hecho importante es que los síntomas de toxicidad de la digoxina suelen ser muy similares a las arritmias cardíacas contra las cuales precisamente se había recetado el fármaco. Las concentraciones séricas o plasmáticas de digoxina de 0.9-2.0 ng/mL se habían considerado como terapéuticas.[6,7] Sin embargo, en estudios posteriores se observó un elevado riesgo de mortalidad con concentraciones de digoxina a partir de los 1.2 ng/mL.[8,9] Las guías del AHA/ACC de 2013 sugieren concentraciones plasmáticas de la digoxina de entre 0.5 y 0.9 ng/mL dadas las limitadas evidencias de las que se dispone hasta la actualidad y teniendo en cuenta que la toxicidad manifiesta de la digoxina está comúnmente asociada a concentraciones séricas superiores a 2 ng/mL.[10]

La toxicidad de la digoxina puede deberse a varios factores:

1. El fármaco tiene un bajo índice terapéutico (es decir que existe una diferencia muy pequeña entre los niveles tisulares terapéuticos y los tóxicos);
2. La respuesta a la digoxina varía de paciente a paciente;
3. La absorción de la digoxina puede variar hasta más del doble en función de los distintos tipos de comprimidos;[11,12]
4. La susceptibilidad a la toxicidad digitálica parece aumentar con la edad y suele estar asociada a una insuficiencia renal.[4,13]

Conjuntamente con otros datos clínicos, el seguimiento de las concentraciones séricas o plasmáticas de digoxina proporciona al médico información valiosa para poder ajustar la dosis del paciente y alcanzar efectos terapéuticos óptimos, evitando concentraciones farmacológicas tanto subterapéuticas como tóxicas.[14]

El test Elecsys Digoxin está basado en el principio de competición y utiliza un anticuerpo monoclonal específico anti-digoxina. La digoxina de la muestra compite con el derivado de digoxina biotinilado añadido por ocupar los puntos de fijación en el complejo anticuerpo-rutenio[a)].

a) Quelato Tris (2,2'-bipiridina)rutenio(II) ($Ru(bpy)_3^{2+}$)

Principio del test

Principio de competición. Duración total del test: 18 minutos.

- 1.ª incubación: al incubar la muestra (6 µL) con un anticuerpo anti-digoxina marcado con rutenio se forma un inmunocomplejo cuya cantidad depende de la concentración de analito de la muestra.
- 2.ª incubación: tras la adición de micropartículas recubiertas de estreptavidina y un derivado de digoxina biotinilado, se ocupan los puntos de fijación aún libres del anticuerpo marcado con rutenio formándose un complejo anticuerpo-hapteno. El complejo total se fija a la fase sólida por la interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell II M. Al aplicar una corriente eléctrica controlada se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se determinan mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster suministrada a través de **cobas** link.

Reactivos - Soluciones de trabajo

El **cobas e** pack está etiquetado como DIGO.

M Micropartículas recubiertas de estreptavidina, 1 frasco, 5.8 mL: micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL, conservante.

R1 Anticuerpo anti-digoxina~$Ru(bpy)_3^{2+}$, 1 frasco, 10.3 mL: anticuerpo monoclonal anti-digoxina (ratón) marcado con quelato de rutenio 15 µg/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 7.0; conservante.

R2 Derivado de digoxina~biotina, 1 frasco, 10.3 mL: digoxigenina biotinilada 1.06 ng/mL; biotina 15 µg/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 7.0; conservante.

Medidas de precaución y advertencias

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.
Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.
Elimine los residuos según las normas locales vigentes.
Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

Evite 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 está disponible a través de **cobas** link.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

Conservar el **cobas e** pack **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
en el analizador **cobas e** 801	16 semanas

Obtención y preparación de las muestras

Recoger las muestras de sangre destinadas al análisis de digoxina a concentraciones mínimas del fármaco, es decir inmediatamente antes de la próxima dosis a administrar o bien como mínimo 12 horas y preferentemente 24 horas después de la última dosis de digoxina administrada. Considerando una semivida de eliminación en sangre de 1.5 días para la digoxina, se requiere aproximadamente una semana para alcanzar concentraciones estables en sangre o, en caso de trastornos renales, incluso más tiempo.[15]

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

IF-2019-82935533-APN-DNPM#ANMAT
PARTE ROCHE S.A.Q.e I.
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I.
DIVISION DIAGNOSTICA
CONDT & APODERADA LEGAL

Elecsys Digoxin

cobas®

Suero recogido en tubos estándar de muestra o en tubos que contienen gel de separación.

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

Pueden emplearse tubos para plasma con heparina de litio y EDTA bipotásico que contengan gel de separación.

Criterio: pendiente 0.9-1.1 + intersección dentro de < ± 0.15 ng/mL + coeficiente de correlación ≥ 0.95.

Estable durante 7 días a 15-25 °C, 14 días a 2-8 °C, 6 meses a -20 °C (± 5 °C). Congelar sólo una vez.

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

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

Se debe garantizar una temperatura de 20-25 °C para la medición de muestras y calibradores.

Para evitar posibles efectos de evaporación, determinar las muestras y los calibradores que se sitúan en los analizadores dentro de un lapso de 2 horas.

Material suministrado

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

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- REF 11820907322, Digoxin CalSet, 4 x 1.5 mL
- REF 04917049190, PreciControl Cardiac II para 4 x 2.0 mL
- REF 07299001190, Diluent Universal, 45.2 mL de diluyente para muestras
- Equipo usual de laboratorio
- Analizador **cobas e** 801

Accesorios para el analizador **cobas e** 801:

- REF 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L solución de sistema
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución detergente para la célula de medida
- REF 07485409001, Reservoir Cups, 8 recipientes para ProCell II M y CleanCell M
- REF 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L de solución de lavado
- REF 05694302001, Bandeja de Assay Tip/Assay Cup, 6 x 6 bandejas, cada una con 105 cubetas y 105 puntas de pipeta (3780 determinaciones), 3 cartones de residuos sólidos
- REF 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 recipientes para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de detección Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- REF 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 recipiente para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de prelavado Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución detergente para el sistema

Realización del test

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

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso.

Colocar el **cobas e** pack refrigerado (a 2-8 °C) en el gestor de reactivos (reagent manager). Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar el **cobas e** pack.

Calibración

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado por pesaje del material de referencia de digoxina de la Farmacopea de los EE.UU. (USP) en suero humano sin analito.

La curva máster predefinida es adaptada al analizador a través del CalSet correspondiente.

Intervalo de calibraciones: efectuar la calibración una vez por lote de reactivos con reactivos frescos de un **cobas e** pack registrado como máximo 24 horas antes en el analizador.

El intervalo de calibración puede ampliarse si el laboratorio puede asegurar una verificación aceptable de la calibración.

Se recomienda repetir la calibración:

- después de 8 semanas si se trata del mismo lote de reactivos
- después de 28 días (al emplear el mismo **cobas e** pack en el analizador)
- en caso necesario: por ejemplo, si los valores del control de calidad están fuera del intervalo definido

Control de calidad

Efectuar el control de calidad con PreciControl Cardiac II.

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 **cobas e** pack y después de cada calibración.

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

Si fuera necesario, repetir la medición de las muestras en cuestión.

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 nmol/L ó ng/mL).

Factores de conversión: nmol/L x 0.78 = ng/mL

ng/mL x 1.28 = nmol/L

Limitaciones del análisis - interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test sin que se hayan observado interferencias.

Sustancias endógenas

Sustancia	Concentración analizada
Bilirrubina	≤ 1129 µmol/L o ≤ 66 mg/dL
Hemoglobina	≤ 0.621 mmol/L o ≤ 1000 mg/dL
Intralipid	≤ 1500 mg/dL
Biotina	≤ 409 nmol/L o ≤ 100 ng/mL
Factores reumatoides	≤ 1630 UI/mL
IgG	≤ 7.00 g/dL
Albúmina	≤ 7.00 g/dL

Criterio: para concentraciones ≤ 0.8 ng/mL (≤ 1.02 nmol/L) se obtuvo una desviación de ≤ ± 0.08 ng/mL (± 0.10 nmol/L). Para concentraciones > 0.8-4.0 ng/mL (> 1.02-5.12 nmol/L) se obtuvo una desviación de ≤ 10 %. Para concentraciones > 4.0 ng/mL (> 5.12 nmol/L) se obtuvo una desviación de ≤ 12 %.

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 16 fármacos de uso extendido sin encontrar interferencias con el presente ensayo.

Adicionalmente se analizaron los siguientes fármacos cardiacos sin encontrar interferencias con el presente ensayo:

IF-2019-82955337-APN-DNPM#ANMAT
Página 4 de 7

Elecsys Digoxin

cobas

A.N.M.A.T. FOLIO 23 PROD. MED.

Medicamentos cardíacos

Fármaco	Concentración analizada mg/L
Carvedilol	37.5
Clopidogrel	75.0
Epinefrina (adrenalina)	0.50
Insulina	1.60
Lidocaína	80.0
Lisinopril	10.0
Metilprednisolona	7.50
Metoprolol	150
Nifedipina	30.0
Fenprocumona	3.00
Propafenona	300
Reteplasa	33.3
Simvastatina	30.0
Espironolactona	15.0
Tolbutamida	1500
Torasemida	15.0
Verapamil	240

Los fármacos uzara, nabumetona, hidrocortisona, pentoxifilina y canrenona, administrados en las concentraciones diarias recomendadas, provocan resultados falsamente elevados de digoxina.

Sustancias inmunorreactivas similares a la digoxina (Digoxin-like immunoreactive substances, DLIS) han sido halladas en la sangre de pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática y en mujeres que se encuentran en el tercer trimestre del embarazo. Los estudios indican que la presencia de DLIS en una muestra puede provocar valores de digoxina falsamente elevados en los inmunoanálisis disponibles en el mercado.[16,17,18]

Según las declaraciones de los fabricantes de antídotos contra la intoxicación por digitálicos, los fragmentos de anticuerpos antidigital (p.ej. DigiFab, DigiBind) interfieren en las mediciones con inmunoensayos digitálicos.[19] En caso de medición en presencia del antídoto, las concentraciones de Elecsys Digoxin pueden estar falsamente elevadas hasta que los fragmentos Fab sean eliminados del organismo.[19] Por esta razón, el fabricante de DigiFab recomienda recoger las muestras destinadas a la determinación de la concentración de digoxina antes de la administración del antídoto.[19]

En casos aislados pueden presentarse interferencias por títulos extremadamente altos de anticuerpos dirigidos contra anticuerpos específicos del analito, la estreptavidina o el rutenio. Estos efectos se han minimizado gracias a un adecuado diseño del test.

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

Límites e intervalos

Intervalo de medición

0.2-5.0 ng/mL o 0.26-6.4 nmol/L (definido por el Límite de Detección y el máximo de la curva máster). Los valores inferiores al Límite de Detección se indican como < 0.2 ng/mL (< 0.26 nmol/L). Los valores superiores al intervalo de medición se indican como > 5.0 ng/mL o > 6.4 nmol/L (o hasta 10.0 ng/mL o 12.8 nmol/L en muestras diluidas al 1/2).

Límites inferiores de medición

Límite de Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación

Límite de Blanco = 0.15 ng/mL (0.19 nmol/L)

Límite de Detección = 0.2 ng/mL (0.26 nmol/L)

Límite de Cuantificación = 0.4 ng/mL (0.51 nmol/L)

El Límite de Blanco, el Límite de Detección y el Límite de Cuantificación fueron determinados cumpliendo con los requerimientos EP17-A2 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute).

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

El Límite de Detección se determina basándose en el Límite de 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 de 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 relativo máximo permisible de ≤ 20 %.

Dilución

Las muestras con concentraciones de digoxina superiores al intervalo de medición pueden diluirse con Diluent Universal. Se recomienda una dilución a 1:2 (automáticamente por los analizadores o de forma manual). La concentración de la muestra diluida debe superar los 2.5 ng/mL o los 3.2 nmol/L.

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

El software del analizador tiene en cuenta la dilución automática al calcular la concentración de la muestra.

Valores teóricos

Según la directiva de ESC de 2008[20], el intervalo terapéutico recomendado para la digoxina es de 0.6-1.2 ng/mL (0.77-1.5 nmol/L) o incluso de 0.5-1.0 ng/mL (0.64-1.3 nmol/L).[21] Especialmente el límite superior del intervalo terapéutico es controvertido y en algunos casos siguen aplicándose concentraciones de hasta 2.0 ng/mL (2.6 nmol/L).[6,7] Las concentraciones superiores a 2.0 ng/mL generalmente se consideran tóxicas.[10,22]

Por esta razón, el diagnóstico clínico debería basarse en la evaluación tanto de datos clínicos como de laboratorio. Cada laboratorio debería establecer un esquema aceptable de informe y un procedimiento de identificación para dar a conocer resultados anormales.

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

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos del funcionamiento del test en el analizador. 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 (EP05-A3) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 ciclos diarios por duplicado, cada uno durante 21 días (n = 84). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Analizador **cobas e** 801					
		Repetibilidad		**Precisión intermedia**	
Muestra	Media ng/mL	DE ng/mL	CV %	DE ng/mL	CV %
Suero humano 1	0.478	0.024	5.0	0.027	5.7
Suero humano 2	0.661	0.027	4.1	0.029	4.4
Suero humano 3	1.14	0.041	3.6	0.045	3.9
Suero humano 4	2.41	0.049	2.0	0.054	2.2
Suero humano 5	4.49	0.086	1.9	0.117	2.6
PC[b)]Cardiac II 1	1.08	0.029	2.7	0.032	3.0
PC Cardiac II 2	2.47	0.056	2.3	0.062	2.5

b) PC = PreciControl

IF-2019-82935533-APN-DNPM#ANMAT
Sarm. ROBERTA MELE MAZZA
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I.
DIVISION DIAGNOSTICA
DPT & APODERADA LEGAL

Elecsys Digoxin

cobas®

Analizador **cobas e** 801					
		Repetibilidad		**Precisión intermedia**	
Muestra	Media nmol/L	DE nmol/L	CV %	DE nmol/L	CV %
Suero humano 1	0.612	0.031	5.0	0.035	5.7
Suero humano 2	0.846	0.035	4.1	0.037	4.4
Suero humano 3	1.46	0.052	3.6	0.057	3.9
Suero humano 4	3.08	0.063	2.0	0.069	2.2
Suero humano 5	5.75	0.110	1.9	0.150	2.6
PC Cardiac II 1	1.38	0.037	2.7	0.041	3.0
PC Cardiac II 2	3.16	0.072	2.3	0.079	2.5

Comparación de métodos

Una comparación entre el test Elecsys Digoxin, REF 07027214190 (analizador **cobas e** 801; y) y el test Elecsys Digoxin, REF 11820796190 (analizador **cobas e** 601; x) generó las siguientes correlaciones (en ng/mL):

Número de muestras medidas: 143

Passing/Bablok[23]	Regresión lineal
y = 1.00x + 0.00274	y = 0.972x + 0.0356
τ = 0.970	r = 0.998

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 0.215 y 4.95 ng/mL.

Especificidad analítica

Para los analitos coadministrados analizados se encontraron las siguientes reactividades relativas:

Analitos coadministrados	**Concentración DE50 ng/mL**	**Reactividad relativa de analitos coadministrados %**
α-acetildigoxina	1.18	77.9
β-acetildigoxina	1.09	84.4
β-metildigoxina	1.05	87.9
Lanatósido C	1.31	65.2
Deslanosida	1.08	85.6
Digoxigenina-bis-digitoxósido	0.853	108
Digoxigenina-mono-digitoxósido	0.603	141

Se han obtenido las siguientes reacciones cruzadas para las sustancias analizadas:

Sustancias	**Concentración analizada ng/mL**	**Reactividad cruzada %**
Digitoxina	250	0.522
Digitoxigenina	250	0.529
Digoxigenina	6.00	31.3
Dihidrodigoxina	1000	0.201
Estrofantina-K	1250	0.137

No se han observado reacciones cruzadas significativas (< 0.01 %) con las siguientes sustancias analizadas a una concentración de 5000 ng/mL:

Cortisol, prednisona, β-estradiol, d-aldosterona, DHEA, dexametasona, furosemida, sultiam, quinidina (base libre) y oleandrina. A una concentración de 5000 ng/mL, se encontró una reactividad cruzada del < 0.1 % para la testosterona y la ouabaína y una reactividad cruzada del < 0.05 % para la progesterona.

Referencias bibliográficas

1 Hauptmann PJ, Kelly RA. Digitalis. Circulation 1999;99:1265-1270.

2 Katz A, Lifshitz Y, Bab-Dinitz E, et al. Selectivity of Digitalis Glycosides for Isoforms of Human Na,K-ATPase. J Biol Chem 2010 Jun;285(25) 19582-19592.

3 Eichhorn EJ, Gheorghiade M. Digoxin. Progress Cardiovasc Diseases 2002 Jan/Feb;44(4):251-266.

4 Gheorghiade M, van Veldhuisen DJ, Colucci WS. Contemporary Use of Digoxin in the Management of Cardiovascular Disorders. Circulation 2006;113:2556-2564.

5 Hoffman BF, Bigger JT Jr. In: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, eds. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th ed. New York, NY: MacMillan; 1980:729-760.

6 Oellerich M. Pharmaka (Drug monitoring). In: Thomas L (ed.). Labor und Diagnose, TH-Books, Frankfurt, 5. edition, 1998:1174. Englisch: Clinical Laboratory. 1st English Edition 1998:1151.

7 Jortani SA, Valdes R Jr. Digoxin and Its Related Endogenous Factors. Critical Reviews Clin Lab Sci 1997;34(3):225-274.

8 Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of Serum Digoxin Concentration and Outcome in Patients with Heart Failure. JAMA 2003 Feb;289(7):871-878.

9 Adams KF, Patterson JH, Gattis WA, et al. Relationship of Serum Digoxin Concentration to Mortality and Morbidity in Women in the Digitalis Investigation Group Trail. J Am Coll Cardiology 2005;46(3):497-504.

10 Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;62(16):e147-e239.

11 Lindenbaum J, Mellow MH, Blackstone MO, et al. Variation in Biologic Availability of Digoxin from Four Preparations. New Engl J Med 1971;285:1344-1347.

12 Lindenbaum J, Butler VP Jr., Murphy JE, et al. Correlation of Digoxin-Tablet Dissolution Rate with Biological Availability. Lancet 1973;1:1215-1217.

13 Jelinek HF, Warner P. Digoxin therapy in the elderly: pharmacokinetic considerations in nursing. Geriatr Nurs. 2011;4:263-269.

14 Butler VP Jr., Lindenbaum J. Serum Digitalis Measurements in the Assessment of Digitalis Resistance and Sensitivity. Am J Med 1975;58:460-469.

15 Frendl G, Sodickson AC, Chung MK, et al. 2014 AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures. J Thorac cardiovasc Surg 2014;148(3):e153-93.

16 Keys PW, Stafford RW. In: Taylor WJ, Finn AL, eds. Individualizing Drug Therapy: Practical Applications of Drug Monitoring. New York, Gross, Townsend, Frank, Inc; 1981; vol 3:1-21.

17 Valdes R Jr. Endogenous digoxin-like immunoreactive factors: impact on digoxin measurements and potential physiological implications. Clin Chem 1985;31(9):1525-1532.

18 Valdiva R, Hornig Y, Gross S, et al. Digoxin-like Immunoreactive Factor Cross-reactivity in the CEDIA Digoxin R Assay on the RA-1000. Clin Chem 1990;36(6):1111.

19 DigiFab® Package Insert. P12011D (1-Aug-2014). BTG International Inc.

20 Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J 2008;29:2388-2442.

21 Terra SG, Washam JB, Dunham GD, et al. Therapeutic Range of Digoxin's Efficacy in Heart Failure: What Is The Evidence? Pharmacotherapy 1999;19(10):1123-1126.

Farm. ROBERTA MELE MAZZA
ROCHE S.A.Q. e I.
DIVISION DIAGNOSTICA
APODERADA LEGAL

IF-2019-62953335-APN-DNPM#ANMAT

Elecsys Digoxin

cobas®

22 Matzuk MM, Shlomchik M, Shaw LM. Therapeutic Drug Monitoring 1991;13:215-219.

23 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 metódicas 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 (para los EE.UU.: consulte https://usdiagnostics.roche.com para la definición de los símbolos usados).

CONTENT	Contenido del estuche
SYSTEM	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
REAGENT	Reactivo
CALIBRATOR	Calibrador
→	Volumen tras reconstitución o mezcla
GTIN	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2017, Roche Diagnostics

CE

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

Roche

IF-2019-82033535-APN-DNPM#ANMAT
PAULA MELE MAZZA
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
DIVISION DIAGNOSTICA
CO-DT & APODERADA LEGAL

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-82935533-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 13 de Septiembre de 2019

Referencia: 3110-3705-17-1

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.13 15:27:00 -03'00'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.13 15:27:00 -03'00'

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN E INSCRIPCIÓN
PRODUCTOS PARA DIAGNOSTICO DE USO IN VITRO

Expediente nº 1-47-3110-3705-17-1

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

NOMBRE COMERCIAL: Elecsys Digoxin (Cat. 07027214190).

INDICACIÓN DE USO: Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia para la determinación cuantitativa de la digoxina en suero y plasma humanos para ser utilizado en el analizador cobas e 801.

FORMA DE PRESENTACIÓN: ENVASES POR 100 DETERMINACIONES, CONTENIENDO: 1 cartucho integral de reactivos (Reactivo M: Micropartículas recubiertas x 5.8 ml, Reactivo R1: anticuerpo monoclonal anti-digoxina marcado con quelato de Rutenio x 10.3 ml y Reactivo R2: digoxigenina biotinilada x 10.3 ml).

PERÍODO DE VIDA ÚTIL Y CONDICIÓN DE CONSERVACIÓN: 18 (DIECIOCHO) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 8ºC.

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE: ROCHE DIAGNOSTICS GmbH. Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim (ALEMANIA).

CONDICIÓN DE VENTA/CATEGORÍA: Venta a Laboratorios de análisis clínicos. USO PROFESIONAL EXCLUSIVO

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO USO IN VITRO PM-740-586.

Expediente Nº 1-47-3110-3705-17-1.

Disposición Nº 9053

07 NOV 2019

Dr. Waldo Belloso
Subadministrador Nacional
ANMAT