República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-6457-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 28 de Agosto de 2020

Referencia: 1-47-3110-3557/17-9

VISTO el expediente Nº 1-47-3110-3557/17-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Medica 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: 1) Elecsys Digitoxin (Cat. 7027206190); 2) Digitoxin CalSet (3002667122).

Que a fojas 151 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 el Instituto Nacional de Productos Médicos ha tomado la intervención de su competencia.

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 el Decreto 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: 1) Elecsys Digitoxin (Cat. 7027206190); 2) Digitoxin CalSet (3002667122), 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.

ARTICULO 2º.- Autorícense los textos de los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones que obran en el documento NºIF-2020-09283069-APN-INPM#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda "Autorizado por la ANMAT PM 740-543", 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: 1) Elecsys Digitoxin (Cat. 7027206190); 2) Digitoxin CalSet (3002667122)

INDICACIÓN DE USO: 1) Inmounoensayo de electroquimioluminiscencia para la determinación cuantitativa de la digitoxina en suero y plasma humanos para ser utilizado en el analizador cobas e 801; 2) Para la calibración el test Elecsys Digitoxin en los inmunoanalizadores Elecsys y cobas e.

FORMA DE PRESENTACIÓN: 1) Envases por 100 determinaciones, conteniendo 1 cartucho integral de reactivos (Reactivo M: Micropartículas recubiertas x 6.1 ml, Reactivo R1: anticuerpo anti-digitoxina-biotina x 9.9 ml y Reactivo R2: Digitoxina marcada con quelato de Rutenio x 9.9 ml); 2) Envases conteniendo 2 viales de Cal1 x 1.0 ml cada uno y 2 viales de Cal2 x 1.0 ml cada uno.

PERIODO DE VIDA ÚTIL Y CONDICIONES DE CONSERVACIÓN: 1) 18 (DIECIOCHO) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 8ºC; 2) 30 (TREINTA) 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).

EXPEDIENTE Nº 1-47-3110-3557/17-9

fd

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.08.28 14:06:06 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

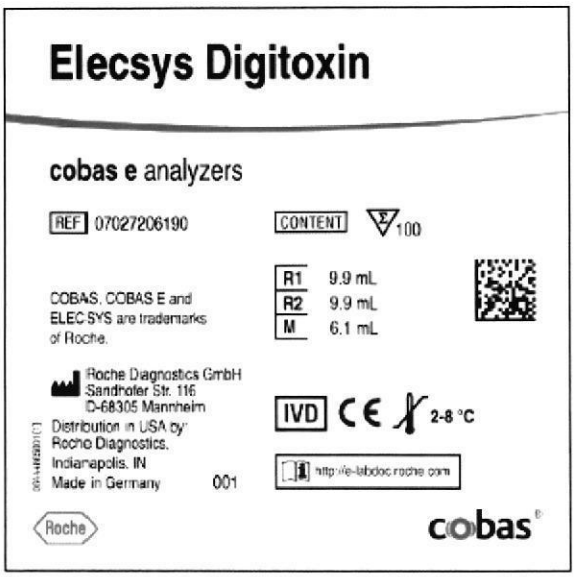
Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.28 14:06:19 -03:00

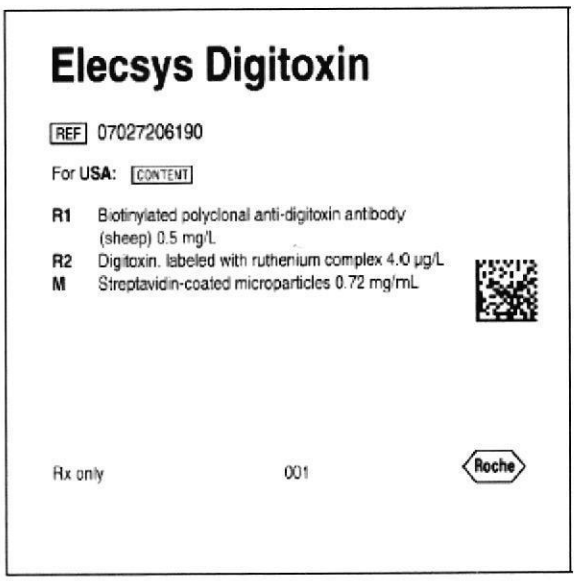
A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE PROD. MED.

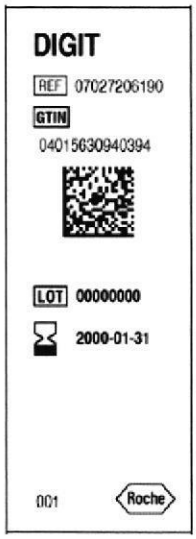
PROYECTO DE ROTULO

Material N° 7027206 - Elecsys Digitoxin

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

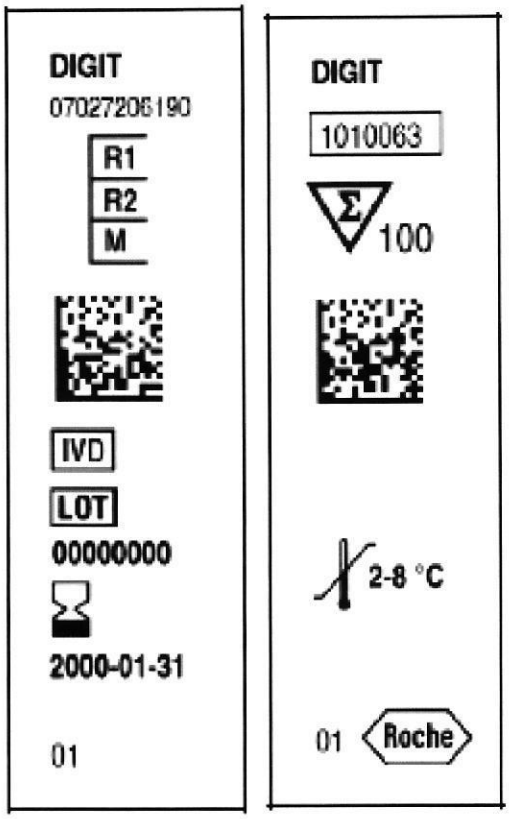
Uso profesional exclusivo

Farm. ROBERTA MELE MAZZA
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I.
DIVISION DIAGNOSTICA
DO 27 & APODERADA LEGAL

IF-2020-09283069-APN-INPM#ANMAT

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

Rótulos internos



PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I.
DIVISION DIAGNOSTICA
CO-DT & APODERADA LEGAL

Elecsys Digitoxin

cobas®

REF		Σ	SYSTEM
07027206190	07027206500	100	**cobas e** 801

Español

Información del sistema

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)
DIGIT	10063

Uso previsto

Test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa de la digitoxina en suero y plasma humanos. La medición sirve para detectar y tratar la intoxicación por digitoxina y para monitorizar sus concentraciones durante un tratamiento.

Este inmunoensayo "ECLIA" (**ec**trochemi**l**uminescence **i**mmuno**a**ssay) de electroquimioluminiscencia está concebido para ser utilizado en el inmunoanalizador **cobas e** 801.

Características

La digitoxina pertenece a la familia de glucósidos esteroides cardiotónicos que ejercen un efecto inotrópico positivo incrementando la concentración intracelular de Ca^{2+} en las células musculares cardíacas.[1]

Se han discutido varios mecanismos moleculares ejercidos por la droga[2] de los que el más aceptado es el que la digitoxina fija e inhibe la Na^+/K^+-ATPasa unida a la membrana lo que provoca el aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+}.[1,3] A consecuencia de ello, la capacidad de contracción del corazón mejora y la amplitud de contracción aumenta transportándose más sangre con cada latido.[4]

La digitoxina se emplea para tratar la insuficiencia cardíaca. Otras indicaciones incluyen el tratamiento de la hipertensión arterial pronunciada en pacientes de edad avanzada, el tratamiento preoperatorio de pacientes hipertensos con insuficiencia coronaria así como el tratamiento de la angina de pecho en pacientes con dilatación cardíaca y una tendencia al aumento de la presión diastólica ventricular. La digitoxina está contraindicada en caso de arritmia ventricular severa así como en algunas formas de pericarditis.

El intervalo terapéutico de la digitoxina comprende aproximadamente 10-25 ng/mL (13-33 nmol/L)[5,6,7,8,9] siendo 30 ng/mL (39 nmol/L) el valor umbral de toxicidad.[2,8,9] De modo general, la digitoxina demuestra tener una fijación proteica más fuerte que la digoxina.[6,10,11] Dado que la digitoxina se distribuye lentamente, las muestras de sangre deberían obtenerse 5-6 horas después de la última administración de la droga.[5]

Debido a que el efecto digitálico depende de múltiples factores, los intervalos terapéuticos y tóxicos pueden superponerse. Por ello, los valores séricos deben interpretarse considerando el cuadro clínico general.[5,11,12]

La digitoxina tiene una semivida de eliminación de entre 6-8 días. Su metabolismo tiene lugar casi totalmente en el hígado, proceso durante el cual, a partir del 10 % de la dosis suministrada, se forma digoxina. Alrededor del 30 % de la dosis suministrada de digitoxina se elimina por vía renal.[7]

La determinación de la concentración sérica se indica, entre otros, para monitorizar el tratamiento digitálico, controlar el esquema de dosificación del paciente, confirmar una sospecha de intoxicación, en pacientes con una farmacocinética alterada así como en pacientes en los que el efecto digitálico no pudo detectarse en el electrocardiograma.[6,7,11,13]

Principio del test

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

- 1.ª incubación: Al incubar la muestra (9 µL) con un anticuerpo anti-digitoxina marcado con biotina se forma un inmunocomplejo cuya cantidad depende de la concentración de analito de la muestra.
- 2.ª incubación: Tras la adición de micropartículas recubiertas con estreptavidina y de digitoxina marcada con quelato de rutenio[a)], se ocupan los puntos de fijación aún libres de los anticuerpos biotinilados formando 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.

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

Reactivos - Soluciones de trabajo

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

M Micropartículas recubiertas de estreptavidina, 1 frasco, 6.1 mL:
Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL, conservante.

R1 Anticuerpo anti-digitoxina~biotina, 1 frasco, 9.9 mL:
Anticuerpo policlonal biotinilado anti-digitoxina (oveja) 0.5 mg/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 6.8; conservante.

R2 Digitoxina~$Ru(bpy)_3^{2+}$, 1 frasco, 9.9 mL:
Digitoxina marcada con quelato de rutenio 4.0 µg/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 6.8; 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

Se recomienda recoger las muestras para el análisis de digitoxina a las 8-24 horas de administrar el fármaco.[4]

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

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

Plasma tratado con heparina de litio, EDTA di y 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 ≤ ± 2 ng/mL + coeficiente de correlación ≥ 0.95.

Farm. ROBERTO MAZZA
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I.
DIVISION DIAGNOSTICA
CO-DT & APODERADA LEGAL

1F-2020-09283069-APN-INPM#ANMAT

Elecsys Digitoxin

cobas®

Estable durante 4 días a 20-25 °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.

No emplear muestras inactivadas por calor.

No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.

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 03002667122, Digitoxin CalSet para 4 x 1.0 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 frente a los estándares de referencia pesando digitoxina en una matriz de 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 con reactivos frescos de un **cobas e** pack registrado como máximo 24 horas antes en el analizador. Se recomienda repetir la calibración:

- después de 12 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 el control de calidad se encuentra 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 deben estar dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de que los valores se sitúen fuera de los límites definidos.

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

Deben cumplirse las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad vigentes.

Cálculo

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

Factores de conversión: nmol/L x 0.76 = ng/mL

ng/mL x 1.31 = 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	≤ 633 µmol/L o ≤ 37 mg/dL
Hemoglobina	≤ 0.410 mmol/L o ≤ 660 mg/dL
Intralipid	≤ 1500 mg/dL
Biotina	≤ 287 nmol/L o ≤ 70 ng/mL
Factores reumatoides	≤ 1500 UI/mL

Criterio: Para concentraciones < 10 ng/mL se obtuvo una desviación de ≤ ± 1.0 ng/mL. Para concentraciones ≥ 10 ng/mL se obtuvo una desviación de ≤ 10 %.

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 cardíacos sin encontrar interferencias con el presente ensayo.

Medicamentos cardíacos

Fármaco	Concentración analizada mg/L
Carvedilol	37.5
Clopidogrel	75.0
Digoxina	0.05
Epinefrina (adrenalina)	0.50
Insulina	1.60
Lidocaína	80.0

IF-2020-09283069-APN-INPM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO MEDICO DE PRIMER MED.

Fármaco	Concentración analizada mg/L
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, hidrocortisona y canrenona, administrados en las concentraciones diarias recomendadas, provocan resultados falsos elevados de digitoxina.

La digoxina y la espironolactona provocan valores falsamente elevados de digitoxina a concentraciones superiores a 0.05 mg/L y 15 mg/L respectivamente.

Debido a una reacción cruzada del 1.29 %, la ouabaina puede proporcionar resultados falsos elevados de digitoxina. En casos aislados, las concentraciones de glucósidos no se correlacionan con los valores que podrían esperarse según la posología. Las causas pueden radicar por ejemplo en el incumplimiento terapéutico del paciente o a que no se haya tenido en cuenta la premedicación.

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 falsos elevados en los inmunoanálisis comerciales habituales. Las DLIS también pueden interferir con las pruebas de digitoxina.

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.[14] Entonces, en caso de efectuar la medición de digitoxina en presencia del antídoto, el resultado del test Elecsys Digitoxin puede estar falsamente elevado antes de que los fragmentos Fab sean eliminados del organismo.[14] Por esta razón, el fabricante de DigiFab recomienda recoger las muestras destinadas a la determinación de la concentración de digitoxina antes de la administración del antídoto.[14]

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

2.62-105 nmol/L o 2.00-80.0 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 < 2.62 nmol/L o < 2.00 ng/mL. Los valores superiores al intervalo de medición se indican como > 105 nmol/L o > 80.0 ng/mL (o bien, hasta 210 nmol/L o 160 ng/mL para muestras diluidas por 2).

Límites inferiores de medición

Límite de Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación

Límite de Blanco = 1.31 nmol/L (1.00 ng/mL)

Límite de Detección = 2.62 nmol/L (2.00 ng/mL)

Límite de Cuantificación = 7.86 nmol/L (6.00 ng/mL)

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 ≤ 30 %.

Dilución

Las muestras con concentraciones de digitoxina 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 ser > 39 nmol/L o > 30 ng/mL.

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

La concentración sérica terapéutica media de digitoxina indicada en la bibliografía es de 13-33 nmol/L o 10-25 ng/mL.[9]

Ya que las concentraciones tóxicas y terapéuticas pueden superponerse, deben considerarse tanto la concentración de glucósidos como los exámenes clínicos para clarificar la existencia de una intoxicación digitálica.[15] Véase también la sección "Limitaciones del análisis – Interferencias".

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 de funcionamiento del 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 nmol/L	DE nmol/L	CV %	DE nmol/L	CV %
Suero humano 1	10.0	0.241	2.4	0.396	3.9
Suero humano 2	12.8	0.331	2.6	0.479	3.7
Suero humano 3	38.6	0.706	1.8	1.15	3.0
Suero humano 4	50.8	0.922	1.8	1.45	2.8
Suero humano 5	96.7	1.56	1.6	2.65	2.7
PC[b)]Cardiac II 1	21.4	0.523	2.4	0.714	3.3
PC Cardiac II 2	48.5	0.845	1.7	1.38	2.8

b) PC = PreciControl

Analizador **cobas e** 801					
		Repetibilidad		**Precisión intermedia**	
Muestra	Media ng/mL	DE ng/mL	CV %	DE ng/mL	CV %
Suero humano 1	7.66	0.184	2.4	0.302	3.9

Farm. [illegible]
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I.
DIVISION DIAGNOSTICA
[illegible] APODERADA LEGAL
IF-2020-09283069-APN-INPM#ANMAT

Elecsys Digitoxin

cobas®

Analizador **cobas e** 801					
		Repetibilidad		**Precisión intermedia**	
Muestra	Media ng/mL	DE ng/mL	CV %	DE ng/mL	CV %
Suero humano 2	9.75	0.253	2.6	0.366	3.7
Suero humano 3	29.5	0.539	1.8	0.879	3.0
Suero humano 4	38.8	0.704	1.8	1.11	2.8
Suero humano 5	73.8	1.19	1.6	2.02	2.7
PC Cardiac II 1	16.3	0.399	2.4	0.545	3.3
PC Cardiac II 2	37.0	0.645	1.7	1.05	2.8

Comparación de métodos

Una comparación entre el test Elecsys Digitoxin, REF 07027206190 (analizador **cobas e** 801; y) y el test Elecsys Digitoxin, REF 03002659122 (analizador **cobas e** 601; x) generó las siguientes correlaciones (en ng/mL):

Número de muestras medidas: 145

Passing/Bablok[16]	Regresión lineal
y = 0.989x + 0.0138	y = 0.989x + 0.0393
τ = 0.962	r = 0.998

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 2.65 y 76.8 ng/mL.

Especificidad analítica

Para los anticuerpos policlonales empleados se han obtenido las siguientes reacciones cruzadas:

Analitos coadministrados	**Concentración de DE50 ng/mL**	**Reactividad relativa de analitos coadministrados %**
Digitoxigenina-mono-digitoxósido	2.87	125
Digitoxigenina-bis-digitoxósido	2.48	145
Digitoxigenina	3.75	96

Además, se analizaron digoxina, digoxigenina-bis-digitoxósido, digoxigenina-mono-digitoxósido, digoxigenina y dihidrodigoxina a una concentración de 25 ng/mL sin encontrar interferencias con el presente ensayo. Se han obtenido las siguientes reacciones cruzadas para las sustancias adicionalmente analizadas:

	Concentración analizada ng/mL	**Reactividad cruzada %**
Ouabaína	2000	1.29
Proscilaridina A	500	11.9
Estrofantina k	60	69.2
Cortisol	2000	n.d. c)
Corticosterona	2000	n.d.
Prednisona	1000	n.d.
Prednisolona	2000	n.d.
Testosterona	200	n.d.
Progesterona	200	n.d.
Estradiol	200	n.d.
DHEA sulfato	2000	n.d.

c) n.d. = no detectable; reacciones cruzadas inferiores al Límite de Detección

Referencias bibliográficas

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

2 Arispe N, Diaz JC, Simakova O, et al. Heart Failure drug digitoxin includes calcium uptake into cells by forming transmembrane calcium channels. PNAS 2008 Feb;105(7):2610-2615.

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

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

5 Belz GG, Breithaupt-Grögler K, Osowski U. Treatment of congestive heart failure – current status of use of digitoxin. Eur J Clinical investigation 2001;31(suplI 2):10-17.

6 Valdes R, Jortani SA, Gheorghiade M. Standards of laboratory practice: cardiac drug monitoring. Clin Chem 1998;44(5):1096-1109.

7 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.

8 Lehmann G, Ndrepepa G, Schmitt C. Digitoxin intoxication in a 79-year-old patient. A description of a case and review of the literature. International J Cardiol 2000;75:109-113.

9 Schulz M, Schmoldt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics. Pharmazie 2003;58(7):447-474.

10 Doherty JE. Clinical Use of Digitalis Glycosides. Cardiology;1985:225-254.

11 Smith TW. Pharmacokinetics, Bioavailability and Serum Levels of Cardiac Glycosides. J Am Coll Cardiol 1985;5:43A-50A.

12 Perrier D, Mayerson M, Marcus FI. Clinical pharmacokinetics of digitoxin. Clin Pharmacokin 1977;2:292-311.

13 Beller GA, Smith TW, Abelmann WH, et al. Digitalis Intoxication: A Prospective Clinical Study with Serum Level Correlations. New Engl J Med 1971;284:989-997.

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

15 Kanji S, MacLean RD. Cardiac glycoside toxicity: more than 200 years and counting. Crit Care Clin 2012;28(4):527-535.

16 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.

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.

© 2016, Roche Diagnostics

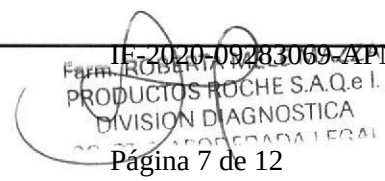
IF-2020-09283069-APN-INPM#ANMAT

Elecsys Digitoxin

cobas®

CE

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

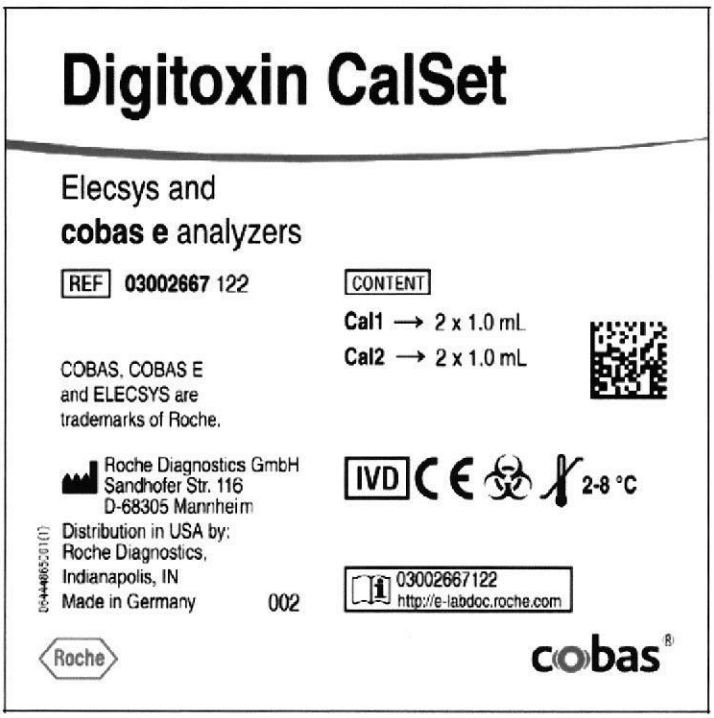


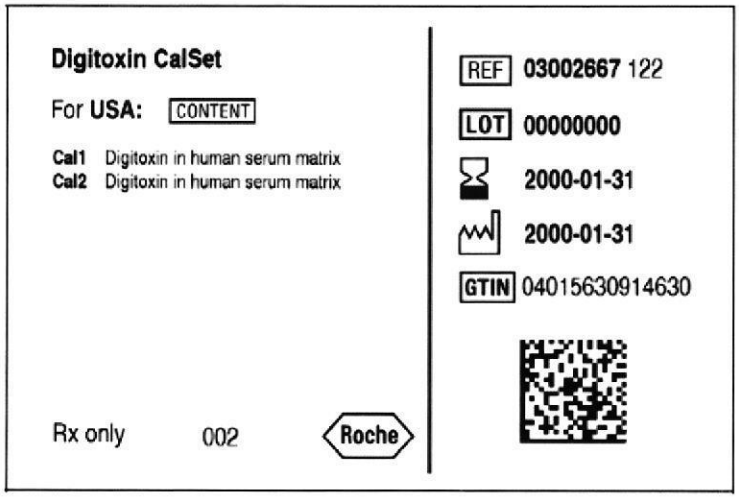
A.N.M.A.T.
FOLIO
78
MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

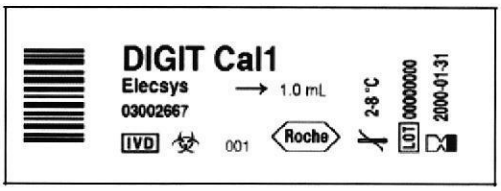
Catalogo N° 3002667122 – Digitoxin CalSet:

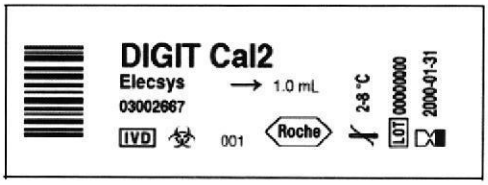
Rótulos externos:



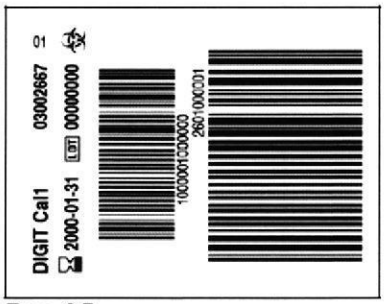


Rótulos internos

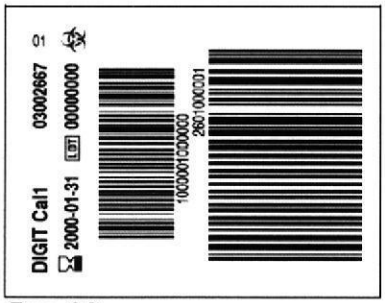




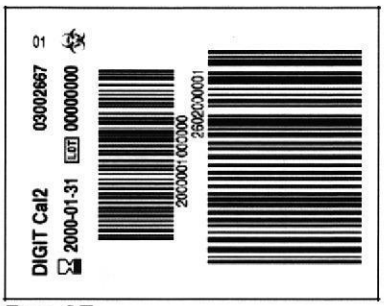
Farm. ROBERTA MELE MAZZA
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
DIVISION DIAGNOSTICA
CO-DT & APODERADA LEGAL



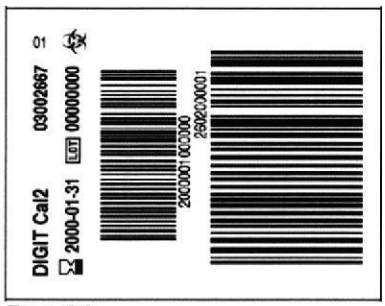
Pos.05



Pos.06



Pos.07



Pos.08

ANMAT
FOLIO
79
MESA DE ENTRADAS

Farm. ROBERTA MELE MAZZA
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
DIVISION DIAGNOSTICA
CO-DT & APODERADA FGAH

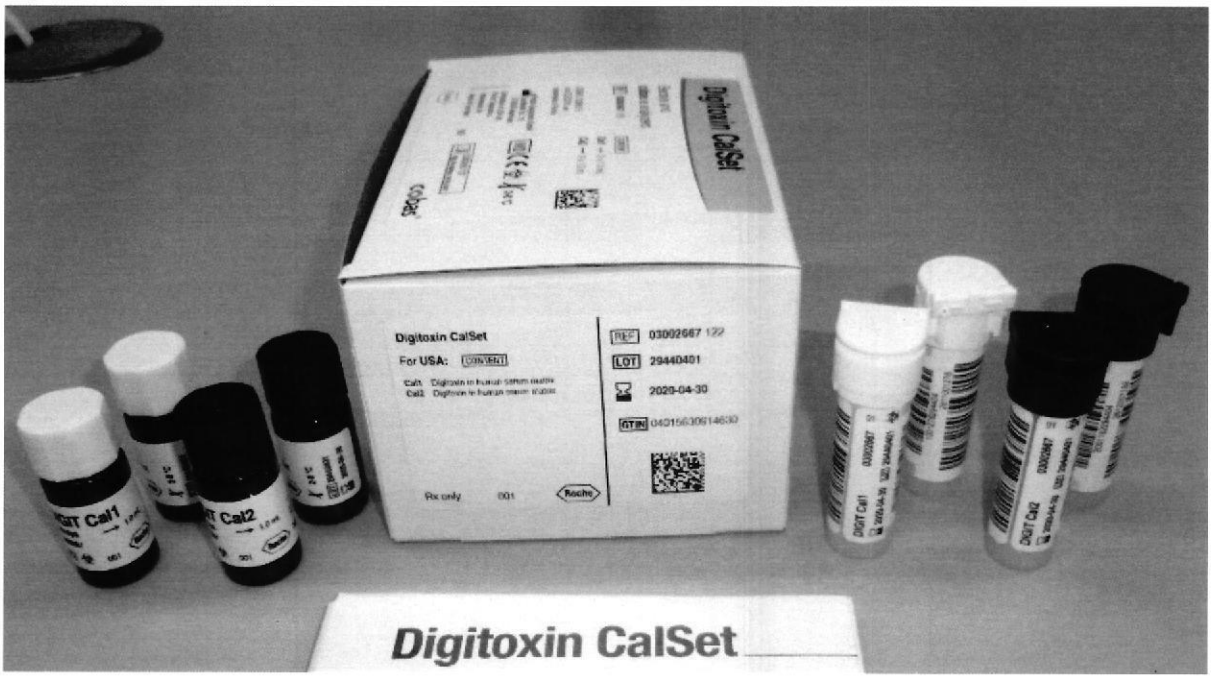
A.N.M.A.T. FOLIO 80 MESA DE ENTRADAS

Sobre-rótulo local

Directora Técnica: Vanesa Diambra - Farmacéutica
Autorizado por la A.N.M.A.T. PM-740-543
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

Foto del producto



Farm. ROBERTO MELE MAZZA
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I.
DIVISION DIAGNOSTICA

Digitoxin CalSet

cobas®

REF 03002667 122 → 4 x 1.0 mL

Español

Uso previsto

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

Características

Digitoxin CalSet es un suero humano liofilizado al que se ha añadido digitoxina en dos intervalos de concentración.

El CalSet puede combinarse con todos los lotes de reactivos.

Reactivos - Soluciones de trabajo

- DIGIT Cal1: 2 frascos para 1.0 mL de calibrador 1 c/u
- DIGIT Cal2: 2 frascos para 1.0 mL de calibrador 2 c/u

Digitoxina en dos intervalos de concentración (aproximadamente 5.00 ng/mL o 6.55 nmol/L y aproximadamente 60 ng/mL o 79 nmol/L) en una matriz de suero humano).

Analizador **cobas e** 801: los valores exactos del calibrador específicos del lote están codificados en el código de barras electrónico y disponibles a través de **cobas** link.
Los demás analizadores: los valores exactos del calibrador específicos del lote 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 Digitoxin ha sido estandarizado frente a los estándares de referencia por pesaje de la digitoxina en una matriz de suero humano sin analito.

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.

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

clorhidrato de 2-metil-2H-isotiazol-3-ona

EUH 208 Puede provocar una reacción alérgica.

Las indicaciones de seguridad del producto corresponden a los criterios del sistema globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos (GHS por sus siglas en inglés) válidas en la UE.

Todo 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 y de anticuerpos anti-HCV y anti-HIV. Los métodos analíticos emplearon pruebas aprobadas por la FDA o que cumplen 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 uso

Disolver cuidadosamente el contenido de un frasco añadiendo exactamente 1.0 mL de agua destilada o desionizada. Dejar reposar 15 minutos en frasco cerrado para la reconstitución. Mezclar con cuidado evitando la formación de espuma.

Transferir los calibradores reconstituidos a los frascos suministrados vacíos, etiquetados y de cierre hermético.

Analizador **cobas e** 411: colocar los calibradores reconstituidos en el analizador a 20-25 °C sólo con el objeto de efectuar una calibración. Después del uso, cerrar los frascos tan pronto como fuera posible y conservar a 2-8 °C en posición vertical.

Para evitar posibles efectos de evaporación, no deberían efectuarse más de 5 procedimientos de calibración por juego de frascos.

Analizadores MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601, **cobas e** 602 y **cobas e** 801: si no se requiere el volumen total para la calibración en los analizadores, trasvasar alícuotas de los calibradores reconstituidos a frascos vacíos de cierre hermético (CalSet Vials). Adherir las etiquetas suministradas a estos frascos adicionales. Conservar las alícuotas que se necesiten más tarde a 2-8 °C.

Efectuar **un solo** procedimiento de calibración por alícuota.

Advertencia: las etiquetas de los frascos y las etiquetas adicionales (si están disponibles) contienen 2 códigos de barras diferentes. El código de barras impreso entre las marcas amarillas está destinado exclusivamente al sistema **cobas** 8000. Si utiliza el sistema **cobas** 8000, gire la tapa del frasco 180° hacia la posición correcta en la que el código de barras puede ser leído por el sistema. Colocar el frasco en el instrumento de la manera habitual.

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 2-8 °C	12 semanas
en el analizador **cobas e** 411, a 20-25 °C	hasta 5 horas
En los analizadores MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601, **cobas e** 602 y **cobas e** 801 a 20-25 °C	emplear una sola vez

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

Material suministrado

- Digitoxin CalSet, tarjeta de código de barras, ficha de código de barras del calibrador, 4 frascos vacíos y etiquetados de cierre hermético, 2 x 6 etiquetas de frascos

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- REF 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 frascos vacíos de cierre hermético
- Inmunoanalizadores MODULAR ANALYTICS E170 o **cobas e** y los reactivos del ensayo Elecsys Digitoxin
- Agua destilada o desionizada

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

Realización del test

Colocar los calibradores reconstituidos 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.

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

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 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).

IF-2020-09283069-APN-INPM#ANMAT
MARIA JOSEFINA MELLAMAZZA
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I.
DIVISION DIAGNOSTICA
CO-DT & APODERADA LEGAL

Digitoxin CalSet

cobas®

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

A.N.M.A.T. FOLIO 88 MESA DE ENTRADAS

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

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-09283069-APN-INPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 11 de Febrero de 2020

Referencia: 1-47-3110-3557-17-9 PRODUCTOS ROCHE S.A

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.11 10:02:36 -03:00

Marcela Claudia Rizzo
Directora Nacional
Instituto Nacional de Productos Médicos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.11 10:02:41 -03:00

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Certificado - Redacción libre

Número: CE-2020-57079640-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 28 de Agosto de 2020

Referencia: 1-47-3110-3557/17-9

CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN E INSCRIPCIÓN

PRODUCTOS PARA DIAGNÓSTICO DE USO IN VITRO

Expediente nº 1-47-3110-3557/17-9

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

NOMBRE COMERCIAL: 1) Elecsys Digitoxin (Cat. 7027206190); 2) Digitoxin CalSet (3002667122)

INDICACIÓN DE USO: 1) Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia para la determinación cuantitativa de la digitoxina en suero y plasma humanos para ser utilizado en el analizador cobas e 801; 2) Para la calibración del test ElecsysDigitoxin en los inmunoanalizadores Elecsys y cobas e.

FORMA DE PRESENTACIÓN: 1) Envases por 100 determinaciones, conteniendo 1 cartucho integral de reactivos (Reactivo M: Micropartículas recubiertas x 6.1 ml, Reactivo R1: anticuerpo anti-digitoxina-biotina x 9.9 ml y Reactivo R2: Digitoxina marcada con quelato de Rutenio x 9.9 ml); 2) Envases conteniendo 2 viales de Cal1 x 1.0 ml cada uno y 2 viales de Cal2 x 1.0 ml cada uno.

PERIODO DE VIDA ÚTIL Y CONDICIONES DE CONSERVACIÓN: 1) 18 (DIECIOCHO) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 8ºC; 2)

30 (TREINTA) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 8ºC.

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE: ROCHE DIAGNOSTICS GmbH. SandhoferStrasse 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-740-543

Expediente Nº 1-47-3110-3557/17-9.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.28 14:08:03 -03:00

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.28 14:08:04 -03:00