



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

DISPOSICIÓN N°

7 8 4 6

BUENOS AIRES 20 JUL 2016

VISTO, el expediente n° 1-47-3110-3164/14-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in Vitro" denominado PHENYTOIN / ENSAYO DISEÑADO PARA LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE FENITOINA EN SUERO O PLASMA HUMANOS CON LOS ANALIZADORES ARCHITECT C SYSTEMS.

Que a fs. 137 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 N° 145/98 y Disposición A N M A T N° 2674/99.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y por el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.



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

DISPOSICIÓN N°

7 8 4 6

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 PHENYTOIN / ENSAYO DISEÑADO PARA LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE FENITOÍNA EN SUERO O PLASMA HUMANOS CON LOS ANALIZADORES ARCHITECT C SYSTEMS que será elaborado por MICROGENICS CORPORATION. 46500 Kato Road. Fremont, CA 94538. (U.S.A.) e importado por ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. a expenderse en ENVASES POR 300 DETERMINACIONES, CONTENIENDO: R1 (3 x 26 ml) y R2 (3 x 10 ml); cuya composición se detalla a fojas 38 con un período 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 85 a 96, 111 a 113 y 117 a 125, desglosándose las fojas 111 y 119 a 125 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.

ARTICULO 4º.- LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA, se reserva el derecho de reexaminar los



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

DISPOSICIÓN N° 7 8 4 6

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: 1-47-3110-3164/14-5.

DISPOSICIÓN N°:

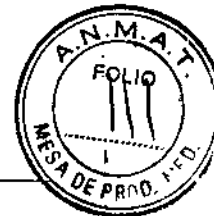
7 8 4 6

av.


Dr. ROBERTO LEDESMA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE RÓTULOS INTERNOS

7 8 4 6



20 JUL 2016

Phenytoin

IVD

R1: 26 ml

Lote N°

Vto

Conservar entre 2°C - 8°C

Phenytoin

IVD

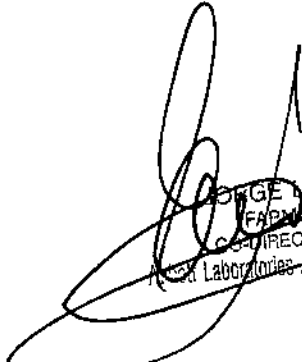
R2: 10 ml

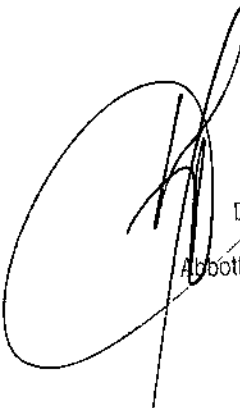
Lote N°


Vto

Conservar entre 2°C - 8°C

E


JORGE LUIS MARUN
FARMACEUTICO
COORDINADOR TECNICO
Abbott Laboratories Arg. - DIVISION DIAGNOSTICO


Dr. MIGUEL LIGUORI
APODERADO
Abbott Laboratories Argentina S.A.
DIVISION DIAGNOSTICOS



ANGELIUS MARRINI
LABORATORIOS ARGENTINA S.A.
DIVISION DIAGNOSTICOS

PHNY

Phenytoin

For the in vitro quantitative measurement of phenytoin in human serum or plasma.

R1 Anti-phenytoin monoclonal antibodies (mouse) < 1.0%

R2 Phenytoin-labeled glucose-6-phosphate dehydrogenase < 1.0%

DISTRIBUTED IN THE USA BY

Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA

MIGUEL LIQUORI
APODERADO
Abbott Laboratories Argentina S.A.
DIVISION DIAGNOSTICOS

REF 5P08-21

Σ 300

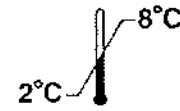
FOR USE WITH
ARCHITECT

IVD **CE**

Phenytoin

R1 3 x 26 mL

R2 3 x 10 mL



Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA

EC REP

Thermo Fisher Scientific Oy
Ratastie 2, P.O. Box 100
01621 Vantaa, Finland
Tel: +358-9-329100
Fax: +358-9-32910300

CONTAINS: AZIDE

PRODUCT OF USA

www.abbottdiagnostics.com/IFU R04

Exp. 2099-12-31

LOT 12345M100

(01)00380740102708 (17)991231

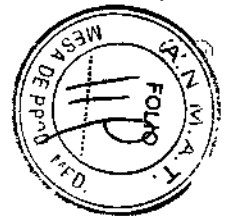
(10)12345M100 (240)5P0821



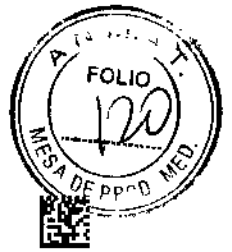
306651/R03

Abbott

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR:
ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A.
Ing. Butty 240 P12 (C1001AFE) C.A.B.A.
Dep: Ing. Pienovi 104 - Avell - Prov. Bs. As.
Número Lista: xxxxx
Elaborado en : EEUU
DIR. TEC.: Farma. Mónica E. Yoshida
AUTORIZADO POR A.N.M.A.T.
CERT. N°:



7 8 4 6



PHENYTOIN

Estas instrucciones de uso contienen información relativa a la utilización del ensayo Abbott Phenytoin con los ARCHITECT cSystems. Siga cuidadosamente lo indicado en las instrucciones de uso. No se puede garantizar la fiabilidad de los resultados del ensayo si no se siguen exactamente las instrucciones indicadas.

Consulte las modificaciones marcadas. Revisado en mayo de 2015.

FINALIDAD DE USO

El ensayo Phenytoin se utiliza para la determinación cuantitativa *in vitro* de la fenitoína en suero o plasma humanos con los analizadores ARCHITECT cSystems. Los resultados obtenidos se utilizan en el diagnóstico y el tratamiento de la sobredosis de fenitoína y para la monitorización de las concentraciones de fenitoína como ayuda para garantizar un tratamiento adecuado.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DEL ENSAYO

La monitorización de las concentraciones de fenitoína, junto con una cuidadosa evaluación clínica, es la forma más efectiva de mejorar el control de las convulsiones, reduciendo el riesgo de toxicidad y minimizando la necesidad de administrar otros fármacos anticonvulsivos por los siguientes motivos:^{1,2}

- Las concentraciones de fenitoína se correlacionan mejor con la actividad farmacológica que con la dosis, debido a las diferencias individuales en la absorción, el metabolismo, el estado de la enfermedad, los tratamientos simultáneos con otros fármacos y el cumplimiento. La monitorización de la concentración ayuda a los médicos a individualizar las dosis.
- El sistema enzimático hepático para metabolizar la fenitoína puede llegar a saturarse en el intervalo terapéutico del fármaco. Cuando esto sucede, pequeñas alteraciones en la dosis pueden ocasionar acumulaciones inesperadas del fármaco y toxicidad clínica.
- La fenitoína es efectiva y segura sólo en un intervalo estrecho de concentraciones.

PRINCIPIOS DEL PROCEDIMIENTO

El ensayo Phenytoin es un ensayo inmunoanalítico homogéneo líquido y listo para el uso. El método utiliza anticuerpos específicos para detectar la fenitoína en la muestra, con una reactividad cruzada mínima con respecto a diversos fármacos sin receta estructuralmente relacionados. El método se basa en la competición por una cantidad fija de sitios de unión de anticuerpos específicos entre la fenitoína marcada con la enzima [glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH)] y la fenitoína presente en la muestra.

En ausencia de fenitoína en la muestra, el anticuerpo específico se une a la fenitoína marcada con G6PDH y provoca una disminución en la actividad enzimática. En el caso de que haya fenitoína en la muestra, ésta ocupa los sitios de unión del anticuerpo, permitiendo a la fenitoína marcada con G6PDH interactuar con el sustrato y causar actividad enzimática. Este fenómeno crea una relación directa entre la concentración de fenitoína presente en la muestra y la actividad enzimática. Midiendo la capacidad de la enzima para convertir el dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD) en NADH, su actividad se determina espectrofotométricamente a 340 nm.

Principio de medida: ensayo inmunoanalítico

REACTIVOS

Equipo de reactivos

[REF] 5P08-21 Phenytoin se suministra como un equipo de dos reactivos líquidos, listo para su uso, que contiene:

- [R1]** 3 x 26 ml
- [R2]** 3 x 10 ml

Análisis estimados por equipo: 300

El cálculo está basado en el volumen mínimo de llenado de reactivos por equipo.

Componentes reactivos	Concentración
[R1] Anticuerpos (monoclonales, de ratón) antifenitoína	< 1,0%
[R2] Fenitoína marcada con glucosa-6-fosfato deshidrogenasa	< 1,0%

Componentes no reactivos: **[R1]** y **[R2]** contienen material de origen animal, tampón TRIS y azida sódica (< 0,09%).

FOR USE WITH
ARCHITECT

es

PHENYTOIN

[REF] 5P08-21

G5-9349/R04

B5P083

MANEJO Y ALMACENAMIENTO DE LOS REACTIVOS

Manejo de los reactivos

- **[R1]** Listo para usar.
- **[R2]** Listo para usar.
- Antes del uso, invierta los frascos varias veces sin que se formen burbujas. En caso de que existan burbujas de aire en el cartucho del reactivo, elimínelas con un bastoncillo nuevo. Otra posibilidad sería dejar reposar el reactivo a la temperatura de almacenamiento apropiada para que desaparezcan las burbujas. Para minimizar la pérdida de volumen, no utilice una pipeta de transferencia para eliminar las burbujas.
- **ATENCIÓN:** las burbujas del reactivo pueden interferir en la detección correcta del nivel de reactivo en el cartucho, provocando una aspiración insuficiente del reactivo que, a su vez, puede afectar a los resultados.

Almacenamiento de los reactivos

- La estabilidad de los reactivos es de 40 días (960 horas) si se almacenan abiertos en el sistema.
- Los reactivos que no se hayan abierto permanecen estables hasta la fecha de caducidad si se almacenan a una temperatura entre 2 °C y 8 °C.

Indicaciones de descomposición

Si hay indicios de fugas, turbidez extrema, crecimiento microbiano, si la calibración no cumple los requisitos establecidos en las instrucciones de uso correspondientes o en el **Manual de operaciones del sistema ARCHITECT** o si los controles no cumplen los criterios definidos, es posible que el producto sea inestable o se haya descompuesto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Precauciones para los usuarios

- **[IVD]**
- Para uso en diagnóstico *in vitro*.
- No utilice los componentes una vez transcurrida la fecha de caducidad.
- No mezcle materiales procedentes de equipos con distintos números de lote.
- **ATENCIÓN:** este producto requiere el manejo de muestras de origen humano. Se recomienda que todos los materiales de origen humano se consideren potencialmente infecciosos y se manejen de acuerdo con las instrucciones especificadas en la publicación "OSHA Standard on Bloodborne Pathogens".³ En el caso de materiales que contengan o que pudieran contener agentes infecciosos, se deben seguir las prácticas de seguridad biológica "Biosafety Level 2"⁴ u otras normativas equivalentes.^{5,6}
- Las siguientes advertencias y precauciones se aplican a **[R1]** y **[R2]**:
Contiene azida sódica.
EUH032 En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos. Elimine los residuos del producto y sus recipientes con todas las precauciones posibles.
NOTA: si desea más información sobre el manejo y la eliminación adecuada de los reactivos que contienen azida sódica, consulte el **Capítulo 8 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT**.
Las fichas de datos de seguridad están disponibles en la página web www.abbottdiagnostics.com o a través de la Asistencia Técnica de Abbott.

JOSE LU'S MASON
FOLIO 100
MESA DE PPPOD MED.

MIGUEL LIGUORI
APODERADO
Abbott Laboratories Argentina S.A.
DIVISION DIAGNOSTICOS

7846



RECOGIDA Y MANEJO DE LAS MUESTRAS

Muestras adecuadas

Con este ensayo se pueden utilizar muestras de suero y plasma. Algunos tipos de tubos con separador de gel pueden no ser los apropiados para su uso con los ensayos de monitorización de fármacos; consulte la información suministrada por el fabricante de los tubos.⁷

- **Suero:** utilice suero recogido en tubos de vidrio o plástico, con o sin barrera de gel, mediante técnicas normalizadas de venopunción. Asegúrese de que se haya completado la formación del coágulo. Centrifugue de acuerdo con las instrucciones del fabricante de los tubos para asegurar una separación correcta de las células sanguíneas del suero.

Algunas muestras pueden tardar más tiempo del habitual en completar el proceso de coagulación, especialmente las que se obtienen de pacientes sometidos a terapia con anticoagulantes o trombolítica. Posteriormente se pueden formar coágulos de fibrina en estas muestras de suero que pueden ocasionar resultados incorrectos.

- **Plasma:** debe utilizarse plasma recogido en tubos de vidrio o de plástico mediante técnicas normalizadas de venopunción. Los anticoagulantes aceptables son heparina de litio (con o sin barrera de gel), heparina de sodio, EDTA de potasio, citrato de sodio y fluoruro de sodio/oxalato de potasio. Centrifugue según las instrucciones del fabricante de los tubos para asegurar una separación correcta de las células sanguíneas del plasma.

Puede que la muestra se diluya si se recoge en tubos que contienen el anticoagulante citrato. Cuando se interpreten los resultados del ensayo para estas muestras, hay que tener en cuenta la intensidad de la dilución y la necesidad de corregirla.

Si desea más información sobre los requisitos del volumen total de la muestra, consulte el apartado PARÁMETROS DEL ENSAYO de estas instrucciones de uso y el *Capítulo 5 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT*.

Almacenamiento de las muestras

Suero y plasma

Temperatura	Almacenamiento máximo	Referencia bibliográfica
20 °C a 25 °C	≤ 2 días	8
2 °C a 8 °C	≤ 1 mes	8, 9
-20 °C	≤ 5 meses	8

Guder *et al.*⁸ recomiendan conservar las muestras congeladas a -20 °C durante el período máximo anteriormente mencionado.

NOTA: se debe comprobar si hay partículas en las muestras almacenadas. Si las hubiera, las muestras se deben mezclar y centrifugar adecuadamente para eliminar las partículas antes de analizarlas.

PROCEDIMIENTO

Materiales suministrados

[REF] 5P08 Phenytoin Reagent Kit (equipo de reactivos)

Materiales necesarios pero no suministrados

- [REF] 5P04 TDM Multiconstituent Calibrator (calibrador multiconstituyente)
- Material de control
- Solución salina (NaCl entre 0,85% y 0,90%) para muestras que requieran dilución

Procedimiento del ensayo

Si desea una descripción detallada de cómo procesar un ensayo con los ARCHITECT cSystems, consulte el *Capítulo 5 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT*.

Procedimientos para la dilución de las muestras

Los ARCHITECT cSystems disponen de una función de dilución automática. Si desea más información, consulte el *Capítulo 2 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT*.

Suero y plasma: las muestras con valores de fenitoína superiores a 20,00 µg/mL (1594 µmol/L) al del calibrador más alto generan una alerta y se pueden diluir con el protocolo de dilución automática o el procedimiento de dilución manual.

Protocolo de dilución automática

Si se utiliza el protocolo de dilución automática, el sistema realiza una dilución de la muestra y corrige automáticamente la concentración multiplicando el resultado por el factor de dilución correspondiente.

JORGE LUIS MARUN

JEFE DE LABORATORIO

Abbott Laboratories S.A. DIVISION DIAGNOSTICOS

Procedimiento de dilución manual

- Utilice solución salina (NaCl entre 0,85% y 0,90%) o [CAL1] para diluir la muestra.
- El usuario debe introducir el factor de dilución manual en la pantalla de peticiones de controles o de pacientes. El sistema utiliza este factor de dilución para corregir la concentración de manera automática multiplicando el resultado por el factor introducido.
- Si el usuario no introduce el factor de dilución, se debe multiplicar el resultado por el factor de dilución manual correspondiente antes de comunicar dicho resultado.

NOTA: no se debe comunicar el resultado de una muestra diluida si éste genera una alerta indicando que es inferior al límite inferior del intervalo de linealidad. Repita el ensayo utilizando una dilución adecuada.

Si desea información detallada sobre la petición de diluciones, consulte el *Capítulo 5 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT*.

CALIBRACIÓN

La calibración se mantiene estable durante 7 días (168 horas). Es necesario volver a realizar una calibración completa con cada nuevo número de lote de reactivos. Verifique la curva de calibración con al menos 2 controles diferentes de acuerdo con los requisitos de control de calidad establecidos para su laboratorio. Si los resultados del control están fuera de los intervalos aceptables, podría ser necesario volver a calibrar.

Si desea una descripción detallada de cómo calibrar un ensayo, consulte el *Capítulo 6 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT*.

Si desea más información sobre la estandarización del calibrador, consulte las instrucciones de uso del [REF] 5P04 TDM Multiconstituent Calibrator.

CONTROL DE CALIDAD

Según corresponda, consulte los Procedimientos Normalizados de Trabajo o el Plan de garantía de calidad de su laboratorio para los requisitos de control de calidad adicionales y las posibles medidas correctivas. Verifique los requisitos recomendados para el control del ensayo Phenytoin.

- Se debe analizar un mínimo de 2 controles de concentración diferentes, que se encuentren dentro del intervalo de decisión médica, cada 24 horas.
- Procese ambas concentraciones del control de calidad cada vez que cambie el cartucho.
- Si se requiere un control más frecuente, siga los procedimientos de control de calidad establecidos para su laboratorio.
- Si los resultados del control de calidad no cumplen los criterios de aceptación definidos por el laboratorio, los valores de los pacientes se considerarán dudosos. Siga los procedimientos de control de calidad establecidos para su laboratorio. Puede ser necesario calibrar de nuevo.
- Después de cambiar un lote de reactivos o calibradores, revise los resultados de control de calidad y los criterios de aceptación.

RESULTADOS

Entre los factores que pueden influir en la relación entre las concentraciones de fenitoína en suero o plasma y la respuesta clínica se encuentran el tipo y gravedad de las convulsiones, la edad, el estado general de salud y el uso de otros fármacos.

La concentración de fenitoína en suero o plasma depende del tiempo transcurrido desde la administración de la última dosis, del modo de administración, del tratamiento simultáneo con otros fármacos, del estado de la muestra, de la hora de recogida de la muestra y de las variaciones individuales en la absorción, distribución, biotransformación y excreción. Estos parámetros deben tenerse en cuenta cuando se interpreten los resultados.^{1,2}

Si desea más información sobre los cálculos de los resultados, consulte el *Apéndice C del Manual de Operaciones del sistema ARCHITECT*.

Los datos orientativos obtenidos se incluyen en los apartados VALORES ESPERADOS y CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL FUNCIONAMIENTO de estas instrucciones de uso. Los resultados obtenidos en otros laboratorios podrían ser distintos.

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

Consulte los apartados RECOGIDA Y MANEJO DE LAS MUESTRAS y CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL FUNCIONAMIENTO de estas instrucciones de uso.

Dr. MIGUEL LIGUORI
APODERADO

Abbott Laboratories Argentina S.A.
DIVISION DIAGNOSTICOS



VALORES ESPERADOS

Suero y plasma

El ensayo Phenytoin cuantifica con precisión las concentraciones de fenitoína en muestras de suero o plasma humanos que contengan hasta 40 µg/ml (158,4 µmol/l). La mayoría de los pacientes consigue una respuesta terapéutica satisfactoria en el intervalo de concentración en suero de 10 µg/ml a 20 µg/ml (40 µmol/l a 79 µmol/l). Las concentraciones pico superiores a 20 µg/ml (79 µmol/l) se suelen asociar con toxicidad.¹⁰

NOTA: para convertir los resultados de µg/ml a µmol/l, multiplique µg/ml por 3,96.¹¹

Algunos pacientes necesitan concentraciones en suero fuera de ese intervalo para que el tratamiento sea efectivo. Por ello, el intervalo esperado se suministra tan solo como guía y los resultados individuales de los pacientes deben interpretarse junto con otros signos y síntomas clínicos. Consulte el apartado RESULTADOS de estas instrucciones de uso.

CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL FUNCIONAMIENTO

Los datos orientativos obtenidos se incluyen en este apartado. Los resultados obtenidos en otros laboratorios podrían ser distintos.

Especificidad

El ensayo Phenytoin mide la concentración total de fenitoína (unida o sin unir a proteínas) en suero y plasma. Se analizaron compuestos cuya estructura química o uso terapéutico simultáneo podrían ocasionar reactividad cruzada en el ensayo. Las concentraciones analizadas fueron iguales o superiores a las concentraciones fisiológicas o farmacológicas máximas.

Los compuestos indicados en la tabla siguiente causaron cambios ≤ 10% en la concentración del fármaco cuando se analizaron en presencia de 15 µg/ml de fenitoína.

Compuesto	Conc. analizada (µg/ml)
Paracetamol	1 000
Ácido acetilsalicílico (aspirina)	1 000
Amitriptilina	50
Amobarbital	100
Carbamacepina	600
Carbamacepina-10,11-epóxido	500
Clordacepóxido	100
Clorpromacina	20
Cloracepato	500
Diacepam	60
Etosuximida	600
Etotoína	200
5-etil-5-fenilhidantoína (Nirvanol)	250
Glutetimida	15
5-(p-hidroxifenil)-5-fenilhidantoína	25
Imipramina	10
Mefenitoína	75
Metosuximida	200
Nortriptilina	10
Oxaprocina	230
Pentobarbital	100
Fenobarbital	500
2-fenil-2-etil-malondiamida (PEMA)	500
Fensuximida	600
Prímidona	200
Prometacina	30
Secobarbital	50
Ácido valproico (2-propil-ácido pentanoico)	1 000

NOTA: la fosfenitoína, a una concentración de 60 µg/ml, causó un cambio del 41,1% en la concentración del fármaco cuando se analizó en presencia de 15 µg/ml de fenitoína.

Intervalo analítico

El intervalo analítico del ensayo Phenytoin en suero o plasma es de 1,8 µg/ml a 40,0 µg/ml (7,1 µmol/l a 158,4 µmol/l).

Linealidad

El ensayo Phenytoin es lineal de 1,8 µg/ml a 40,0 µg/ml (7,1 µmol/l a 158,4 µmol/l). La linealidad se verificó usando el protocolo descrito en la guía EP6-A del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).¹²

Sensibilidad

El ensayo ARCHITECT cSystem Phenytoin se ha diseñado para tener un límite de cuantificación (L_Q) ≤ 1,8 µg/ml (7,1 µmol/l). Se realizó un estudio para determinar el L_Q según el protocolo descrito en la guía EP17-A2 del CLSI.¹³ El L_Q es la concentración mínima a la cual el resultado de la imprecisión interensayos es tal que el CV es del 7% o la DE es de 0,7 µg/ml (2,7 µmol/l) y el sesgo se encuentra en el 10% o 1,0 µg/ml (3,96 µmol/l), medida durante un periodo largo de tiempo. Los resultados demuestran que el L_Q es de 1,8 µg/ml (7,1 µmol/l).

Recuperación de la sustancia añadida

El ensayo Phenytoin se ha diseñado para tener un porcentaje de recuperación media del 100% ± 10% o ± 1,0 µg/ml de la concentración esperada en muestras dentro del intervalo analítico del ensayo.

Se llevó a cabo un estudio con tres muestras a las que se les añadió analito que se correlaciona con el *National Institute of Standards and Technology* (NIST) a concentraciones que representan los intervalos subterapéuticos, terapéuticos y tóxicos. Cada muestra se analizó en repeticiones de 21 con el ensayo Phenytoin en un instrumento y se calculó el sesgo resultante.

Valor esperado (µg/ml)	Recuperación media (µg/ml)	Sesgo
2,5	2,28	-0,22 µg/ml
15,0	14,06	-6,27%
35,0	36,24	3,54%

Sustancias interferentes

Los estudios de interferencia se realizaron con un criterio de aceptación de una desviación del ± 10% respecto al valor esperado. El funcionamiento del ensayo Phenytoin no se ve afectado por la presencia de las siguientes sustancias interferentes en las concentraciones máximas que se indican a continuación.

Sustancia interferente	Concentración	Valor esperado (µg/ml)	Valor obtenido (% del esperado)
Bilirrubina conjugada	30 mg/dl (513 µmol/l)	14,66	101,8
Bilirrubina sin conjugar	66 mg/dl (1 129 µmol/l)	14,03	102,4
Hemoglobina	800 mg/dl (8 g/l)	14,66	108,3
Anticuerpos humanos antirratón (HAMA)	400 ng/ml (1 444 mmol/l)	15,07	101,3
Seroalbúmina humana	7,5 g/dl (75 g/l)	14,66	96,6
IgG	12 g/dl (120 g/l)	14,66	97,9
Factor reumatoide	1 166 UI/ml (1 166 KUI/l)	13,77	99,9
Triglicéridos	1 250 mg/dl (12,83 mmol/l)	13,77	97,2

E
 [Signature]
 [Stamp: INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE Y EPIDEMIOLOGIA, DIVISION DIAGNOSTICA]

[Signature]
 DR. MIGUEL LIGUORI
 APODERADO
 Abbott Laboratorios Argentina S.A.
 DIVISION DIAGNOSTICOS



Imprecisión

La imprecisión se determinó según se describe en el protocolo de la guía EP5-A2 del CLSI.¹⁴ Para este estudio se utilizó un control comercializado de suero humano con tres concentraciones distintas de fenitoína y seis muestras de suero humano. Cada muestra se analizó por duplicado dos veces al día durante 20 días. Cada uno de los procesamientos diarios se realizó como mínimo con dos horas de diferencia entre ellos.

Criterios de aceptación: CV total \leq 7%.

Muestra	Media ($\mu\text{g/ml}$)	Intraserial D.E.	Intraserial CV%	Procesa- mientos totales D.E.	Procesa- mientos totales CV%
Control 1	6,37	0,13	2,1	0,16	2,5
Control 2	15,83	0,31	1,90	0,32	2,0
Control 3	31,72	0,69	2,2	0,80	2,5
Paciente 1	3,86	0,13	3,3	0,16	4,1
Paciente 2	12,58	0,30	2,4	0,33	2,6
Paciente 3	14,40	0,31	2,1	0,36	2,5
Paciente 4	17,89	0,44	2,5	0,52	2,9
Paciente 5	25,66	0,44	1,7	0,77	3,0
Paciente 6	36,11	0,58	1,6	0,83	2,3

Comparación de métodos

Se llevaron a cabo estudios de correlación según el protocolo de la guía EP9-A2 del CLSI.¹⁵

Los resultados en suero del ensayo [REF] 5P08 Phenytoin se compararon con los resultados obtenidos con el ensayo [REF] 1E07 Phenytoin en un ARCHITECT cSystem.

[REF] 5P08 frente a [REF] 1E07

n	100
Pendiente	1,108
Ordenada en el origen	0,118
Coefficiente de correlación	0,9919
intervalo ($\mu\text{g/ml}$)	1,9 a 34,1

BIBLIOGRAFÍA

- Finn AL, Olanow CW. Phenytoin: therapeutic use and serum concentration monitoring. In: Taylor WJ, Finn AL, editors. *Individualizing Drug Therapy: Practical Applications of Drug Monitoring*. New York, NY: Gross, Townsend, Frank; 1981:Vol 2, 63-85.
- Winter ME, Tozer TN. Phenytoin. In: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, editors. *Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*, 2nd ed. Spokane, WA: Applied Therapeutics; 1986: 493-539.
- US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration. 29 CFR Part 1910.1030. *Bloodborne Pathogens*.
- US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*, 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office, December 2009.
- World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*, 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2004.
- Sewell DL, Bove KE, Callihan DR, et al. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Third Edition (M29-A3)*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005.
- Dasgupta A, Dean R, Saldana S, et al. Absorption of therapeutic drugs by barrier gels in serum separator blood collection tubes: volume- and time-dependent reduction in total and free drug concentrations. *Am J Clin Pathol* 1994;101(4):456-61.
- Guder WG, da Fonseca-Wollheim F, Heil W, et al. *The Quality of Diagnostic Samples*. Darmstadt, Germany: GIT Verlag; 2001:24-5.
- US Pharmacopeial Convention, Inc. General notices. In: *US Pharmacopeia National Formulary*, 1995 ed (USP 23/NF 18). Rockville, MD: The US Pharmacopeial Convention, Inc; 1994:11.
- Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil Medicine*, 23rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2008:2995.
- Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 4th ed. St Louis, MO: Elsevier Saunders; 2006:2313.
- Tholen DW, Kroll M, Astles JR, et al. *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures; A Statistical Approach; Approved Guideline (EP6-A)*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2003.
- Pierson-Perry JF, Vaks JE, Durham AP, et al. *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition (EP17-A2)*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012.
- Tholen DW, Kallner A, Kennedy JW, et al. *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition (EP5-A2)*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2004.
- Krouwer JS, Tholen DW, Garber CC, et al. *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Second Edition (EP9-A2)*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2002.

MARCAS COMERCIALES

La familia de los ARCHITECT cSystem está compuesta por los instrumentos c4000, c8000 y c16000.

ARCHITECT, c4000, c8000, c16000, cSystem y SmartWash son marcas comerciales de Abbott Laboratories en varios países.

El resto de marcas comerciales está a nombre de sus propietarios.

JORGE LUIS MARÍN
FOLIO 123
CO. DE FOLIOS TÉCNICO
Abbott Laboratories DIVISION DIAGNOSTICO

DR. MIGUEL LIGUORI
APODERADO
Abbott Laboratories Argentina S.A.
DIVISION DIAGNOSTICOS



Parámetros del ensayo de ARCHITECT cSystems

Phenytoin Suero/Plasma—Unidades convencionales y unidades SI

Configurar los parámetros de ensayos – Básicos			
<input checked="" type="radio"/> Básicos	<input type="radio"/> Calibración	<input type="radio"/> LavadoSmart	<input type="radio"/> Resultados
Ensayo: PHNY	Tipo: Fotométrico	Versión: †	
Número: 2885	Disponibilidad del ensayo: Activado	Procesar controles si cambio de Envase	
Definición de la reacción			
Modo de reacción: Cinética ascendente			
Primaria		Secundaria	
Longitud de onda: 340 / *		Tiempo de lectura Principal: 20 – 23	
Última lectura requerida: 23		Flex: — —	
Rango de absorbancia: -0,1000 - 3,2000		Corrección de color: — —	
Tipo de blanco de muestra: Ninguno			

Definición de la reacción			
<input checked="" type="radio"/> Reactivo / Muestra	<input type="radio"/> Chequeo de validez	R1	R2
Reactivo: PHNY9	Volumen de reactivo: 210	70	
Diluyente: Sol. salina	Volumen de agua: —		
Modo dispensación diluyente: Tipo 0	Modo de dispensación: Tipo 0 Tipo 0		
Dilución Muestra	Muestra diluida	Diluyente	Agua
ESTÁNDAR: 5.0	5.0	75	—
DI 1: 25.0	5.0	75	—
Factor de dilución por defecto: 1:1.00		●	
Factor de dilución por defecto: 1:8.00		○	

Definición de la reacción			
<input type="radio"/> Reactivo / Muestra	<input checked="" type="radio"/> Chequeo de validez	Verif. de reacción: Ninguno	
Linealidad cinética %: —			

Configurar los parámetros de ensayo – Calibración			
<input type="radio"/> Básicos	<input checked="" type="radio"/> Calibración	<input type="radio"/> LavadoSmart	<input type="radio"/> Resultados
Ensayo: PHNY	Método de calibración: Polinómica a tramos		
Calibradores			
Conjunto de calibradores: TDMCC	Nivel de calibrador: Blanco: TDMCC1	Concentración: 0†	
Replicados: 2 [Rango 1 – 3]	Cal 1: TDMCC2	##	
	Cal 2: TDMCC3	##	
	Cal 3: TDMCC4	##	
	Cal 4: TDMCC5	##	
	Cal 5: TDMCC6	##	
	Cal 6: Ninguno		

Calibradores			
Calibrador: TDMCC	Nivel de calibrador	Muestra diluida	Diluyente
Blanco: TDMCC1	5.0	—	—
Cal 1: TDMCC2	5.0	—	—
Cal 2: TDMCC3	5.0	—	—
Cal 3: TDMCC4	5.0	—	—
Cal 4: TDMCC5	5.0	—	—
Cal 5: TDMCC6	5.0	—	—
Cal 6: Ninguno	5.0	—	—

Calibradores			
Intervalos para calibración:			
Intervalo calibración completa:	168	(horas)	
Tipo calibración:			
Tipo de ajuste: Ninguno			

Calibradores			
Rango absorbancia del blanco:			
Amplitud:	Blanco	- Blanco	
Rango de amplitud de absorbancia:			
Factor de calibración esperado:	0.00		
Tolerancia (%) del factor de calibración esperado:	0		

Configurar los parámetros de ensayos – LavadoSmart				
<input type="radio"/> Básicos	<input type="radio"/> Calibración	<input checked="" type="radio"/> LavadoSmart	<input type="radio"/> Resultados	<input type="radio"/> Interpretación
Ensayo PHNY				
Componente	Reactivo / Ensayo	Lavado	Volumen	Replicados
R1	PHNY9	Detergente B al 10%	345	1
R1	MG000	Sol. lavado ácida 0,5%	345	1
R1	DIG00	Detergente A	345	1
R1	AMIK9	Detergente A	345	1
R1	VANCO	Detergente A	345	1
R1	GENT9	Detergente A	345	1
R1	TOBRA	Detergente A	345	1
R1	DGT0B	Detergente A	345	1
R2	PHNY9	Detergente B al 10%	345	1
R2	DIG00	Detergente A	345	1
R2	AMIK9	Detergente A	345	1
R2	VANCO	Detergente A	345	1
R2	GENT9	Detergente A	345	1
R2	TOBRA	Detergente A	345	1
R2	DGT0B	Detergente A	345	1

Phenytoin Suero/Plasma—Unidades convencionales

Configurar los parámetros de ensayos – Resultados			
<input type="radio"/> Básicos	<input type="radio"/> Calibración	<input type="radio"/> LavadoSmart	<input checked="" type="radio"/> Resultados
Ensayo: PHNY		Número del ensayo: 2885	
Intervalo de dilución preprogramado:		Unidades para el resultado: ug/mL	
Lim. bajo linealidad: 1.8			
Lim. alto linealidad: 40.0			
Rangos especificados para el sexo y la edad:			
Sexo	Edad (años/días)	Normal	Extremo
Ambos	0 – 130 (A)	10.0 – 20.0	

Configurar las unidades de resultados	
Ensayo: PHNY	Versión: †
Unidades para el resultado: ug/mL	
Número de decimales: 1	[Rango 0 – 4]
Factor de correlación: 1.0000	
Ordenada en el origen: 0.0000	

Phenytoin Suero/Plasma—Unidades SI

Configurar los parámetros de ensayos – Resultados			
<input type="radio"/> Básicos	<input type="radio"/> Calibración	<input type="radio"/> LavadoSmart	<input checked="" type="radio"/> Resultados
Ensayo: PHNY		Número del ensayo: 2885	
Intervalo de dilución preprogramado:		Unidades para el resultado: umol/L	
Lim. bajo linealidad: 7.1			
Lim. alto linealidad: 158.4			
Rangos especificados para el sexo y la edad:			
Sexo	Edad (años/días)	Normal	Extremo
Ambos	0 – 130 (A)	40.0 – 79.0	

Configurar las unidades de resultados	
Ensayo: PHNY	Versión: †
Unidades para el resultado: umol/L	
Número de decimales: 1	[Rango 0 – 4]
Factor de correlación: 1.0000	
Ordenada en el origen: 0.0000	

† Las versiones pueden variar debido a las diferencias en los sistemas de analizadores y a las configuraciones de las unidades.
 * La longitud de onda secundaria del sistema c8000 es de 412 nm; la longitud de onda secundaria de los sistemas c4000 y c6000 es de 416 nm.
 ‡ Muestra el número de decimales definido en el campo del parámetro "Número de decimales".
 ## Consulte la concentración indicada en el etiquetado del calibrador o en la hoja de valores. Estos valores se definen en la pantalla "Configuración del conjunto de calibradores".

MIGUEL LIGUORI
 APODERADO
 Abbott Laboratories Argentina S.A.
 DIVISION DIAGNOSTICOS

7846



Símbolos utilizados

CAL 1	Calibrador 1
CONTAINS: AZIDE	Contiene azida sódica. En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos.
DISTRIBUTED IN THE USA BY	Distribuido en EE. UU. por
EC REP	Representante autorizado en la Unión Europea
FOR USE WITH	Identifica los productos que se deben usar conjuntamente
INFORMATION FOR USA ONLY	Información de interés sólo para EE. UU.
IVD	Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>
LOT	Número de lote
PRODUCT OF USA	Producto de EE. UU.
R1	Reactivo 1
R2	Reactivo 2
REF	Número de referencia/ número de catálogo
SN	Número de serie
	Consulte las instrucciones de uso
	Fabricante
	Contenido suficiente para
	Limitación de temperatura
	Fecha de caducidad

Asistencia técnica: póngase en contacto con el representante de Abbott Diagnostics o busque la información de contacto para su país en www.abbottdiagnostics.com.



Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA



Thermo Fisher Scientific Oy
Ratatie 2, P.O. Box 100
01621 Vantaa, Finland
Tel: +358-9-329100
Fax: +358-9-32910300

DISTRIBUTED IN THE USA BY

Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA



Revisado en mayo de 2015.

JOSE LUIS MARIN
FARMACUTICO
COORDINADOR TECNICO
Abbott Laboratories Arg.-DIVISION DIAGNOSTICO

Dr. MIGUEL LIGUORI
APODERADO
Abbott Laboratories Argentina S.A.
DIVISION DIAGNOSTICOS



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:1-47-3110-3164/14-5

Se autoriza a la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. a importar y comercializar el Producto para Diagnóstico de uso "in vitro" denominado PHENYTOIN / ENSAYO DISEÑADO PARA LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE FENITOÍNA EN SUERO O PLASMA HUMANOS CON LOS ANALIZADORES ARCHITECT C SYSTEMS, en ENVASES POR 300 DETERMINACIONES, CONTENIENDO: R1 (3 x 26 ml) y R2 (3 x 10 ml). 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: MICROGENICS CORPORATION. 46500 Kato Road. Fremont, CA 94538. (U.S.A.). 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: **008455**

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA
MÉDICA.

Buenos Aires, **20 JUL 2016**

Dr. ROBERTO LEGGE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

Firma y sello