



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

### Disposición

**Número:** DI-2018-7013-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 11 de Julio de 2018

**Referencia:** 1-47-3110-472/17-5

---

VISTO el expediente N° 1-47-3110-472/17-5 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 uso In Vitro denominados 1) **ELECSYS DIGOXIN**; 2) **ELECSYS DIGOXIN CALSET**.

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 establece la Ley N° 16.463, Resolución Ministerial N° 145/98 y Disposición ANMAT N° 2674/99.

Que la Dirección 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 N° 1490/92 el por el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

## MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

### DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase 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 DIGOXIN; 2) ELECSYS DIGOXIN CALSET**, de acuerdo a 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 N° IF-2018-25162184-APN-DNPM#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda “Autorizado por la ANMAT PM-740-571”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

ARTÍCULO 4º.- Extiéndase el Certificado de Autorización e Inscripción en el RPPTM con los datos característicos mencionados en esta Disposición.

ARTÍCULO 5º.- Regístrese. Inscribese 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 4º. 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 DIGOXIN; 2) ELECSYS DIGOXIN CALSET.**

Indicación de uso: 1) ENSAYO DE ELECTROQUIMIOLUMINISCENCIA (ECLIA) PARA LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE DIGOXINA EN SUERO Y PLASMA HUMANOS EN LOS ANALIZADORES AUTOMÁTICOS ELECSYS Y Cobas e; 2) PARA CALIBRAR EL TEST CUANTITATIVO ELECSYS DIGOXIN.

Forma de presentación: 1) Envases por 100 determinaciones, conteniendo: 1 cassette integral de reactivos y 2) Envases conteniendo. Cal 1 (2 viales x 1,5 ml) y Cal 2 (2 viales x 1,5 ml).

Período de vida útil y condición de conservación: 1) y 2) 18 meses, conservado a 2 y 8°C.

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

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

Expediente N° 1-47-3110-472/17-5

av

Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2018.07.11 09:28:52 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica



### PROYECTO DE ROTULO

Digoxin, Cat. N° 11820796

#### Rótulos externos colocados en origen

**Digoxin**

Elecsys and  
**cobas e** analyzers

**REF** 11820796 322

COBAS, COBAS E  
and ELECSYS are  
trademarks of Roche.

Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Str. 116  
D-68305 Mannheim

Distribution in USA by:  
Roche Diagnostics,  
Indianapolis, IN

Made in Germany

001

**CONTENT** 100

<b>M</b>	6.5 mL
<b>R1</b>	10 mL
<b>R2</b>	10 mL

**IVD** **CE** 2-8 °C

**11820796322**  
<http://c-labdoc.roche.com>

**Roche** **cobas**

**DIGO**

**REF** 11820796 322

**GTIN**  
04015630911639

**LOT** 00000000

2000-01-31

002 **Roche**

#### 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).  
 Av. Belgrano 2126 - Don Torcuato, Pcia. de Buenos Aires  
 República Argentina

Uso profesional exclusivo

#### Rótulos internos

**DIGO**

Elecsys **620**

11820796

<b>M</b>	6.5 mL
<b>R1</b>	10 mL
<b>R2</b>	10 mL

**LOT** 00000000

2000-01-31

2-8 °C

**IVD**

0101 **Roche**

**DIGO**

**115**

1

**LOT** 00000000

2000-01-31

2-8 °C

**IVD**

0101 **Roche**

Farm. ROBERTA MELE MAZZA  
 PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.  
 DIVISION DIAGNOSTICA  
 DIRECTORA TECNICA

IF-2018-25162184-APN-DNPM/ANMAT



PROYECTO DE ROTULO

Digoxin CalSet, Cat. N° 11820907

Rótulos externos colocados en origen

**Digoxin CalSet**

Elecsys and  
**cobas e** analyzers

**REF** 11820907 322      **CONTENT**  
Cal1 2 x 1.5 mL  
Cal2 2 x 1.5 mL

COBAS, COBAS E  
and ELECSYS are  
trademarks of Roche.

 Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Str. 116  
D-68305 Mannheim

**IVD** **CE**  2-8 °C

Distribution in USA by:  
Roche Diagnostics,  
Indianapolis, IN


001       11820907322  
<http://e-labdoc.roche.com>


 **cobas**<sup>®</sup>


**Digoxin CalSet**

For USA: **CONTENT**

Cal1 Digoxin in a buffer/protein  
(bovine serum) matrix  
Cal2 Digoxin in a buffer/protein  
(bovine serum) matrix

**REF** 11820907 322  
**LOT** 00000000  
 2000-01-31  
**GTIN** 04015630911646

Rx only      001      




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).  
Av. Belgrano 2126 - Don Torcuato, Pcia. de Buenos Aires  
República Argentina

Uso profesional exclusivo


Farm. ROBERTA MELE MAZZA  
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.  
DIVISION DIAGNOSTICA  
CO. DIRECTORA TECNICA

Farm. ROBERTA MELE MAZZA  
PRODUCTOS ROCHE S.A. de C.V.  
DIVISION DIAGNOSTICA  
CO. DIRECTORA TECNICA




**DIGO**  
Caiset  
Electrolyte  
and cobas e analyzers  
11820907  
LOT 00000000  
Roche  
01


**DIGO Cai2** 11820907 ☒  
☒ 2000-01-31 ☒ 00000000  
2000001000000  
E202000001




**DIGO Cai2** 11820907 ☒  
☒ 2000-01-31 ☒ 00000000  
2000001000000  
E202000001



**DIGO Cai1** 11820907 ☒  
☒ 2000-01-31 ☒ 00000000  
1000001000000  
E201000001



**DIGO Cai1** 11820907 ☒  
☒ 2000-01-31 ☒ 00000000  
1000001000000  
E201000001



# Digoxin

Digoxina

REF



11820796 322

100

SYSTEM

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



# cobas

## Español

### Uso previsto

Test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa de la digoxina en suero y plasma humanos. La determinación de digoxina se emplea para diagnosticar y tratar las sobredosis del fármaco así como para el seguimiento farmacoterapéutico a fin de garantizar un tratamiento adecuado.

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

### Características

La digoxina se prescribe con frecuencia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y en distintos trastornos del ritmo cardíaco. La acción terapéutica de la digoxina radica en tonificar las contracciones miocárdicas, produciendo así efectos benéficos como el aumento del caudal cardíaco, la reducción del tamaño del corazón, la reducción de la presión venosa y del volumen sanguíneo. El tratamiento a base de digoxina produce además una estabilización y reducción de la frecuencia del pulso ventricular.<sup>1</sup>

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. Hecho importante, ya 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 consideran generalmente terapéuticas.<sup>2</sup> Los síntomas de toxicidad aparecen en los seres humanos con concentraciones superiores a los 2.0 ng/mL; sin embargo, estos síntomas pueden observarse con concentraciones de 1.4 ng/mL.<sup>3</sup> Se recomienda fijar el intervalo de concentración terapéutica para la digoxina entre 0.6-1.2 ng/mL según las "Directivas del Grupo de Trabajo para el diagnóstico y tratamiento de la ICC de la Sociedad Europea de Cardiología de 2008".<sup>4</sup> Con concentraciones de digoxina de 1.2 ng/mL y superiores se observa un aumento del riesgo de mortalidad.<sup>5</sup>

La toxicidad de la digoxina puede deberse a varios factores:

1. El fármaco tiene un índice terapéutico bajo (es decir que los niveles tisulares terapéuticos y tóxicos distan en escasisimo grado entre sí);
2. La respuesta a la digoxina varía individualmente de paciente a paciente;
3. La absorción de la digoxina suministrada en distintos tipos de tabletas puede variar hasta más del doble;<sup>6,7</sup>
4. La susceptibilidad a la toxicidad digitálica parece aumentar con la edad. Conjuntamente con otros datos clínicos, el control de los niveles séricos o plasmáticos de digoxina proporciona información valiosa para poder ajustar la dosis del paciente y alcanzar efectos terapéuticos óptimos evitando concentraciones farmacológicas tanto subterapéuticas como tóxicas.<sup>8</sup>

El test Elecsys Digoxin está basado en el principio de competición que emplea 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.<sup>9</sup>

a) [Cuelato Tris (2-2'-bipiridina) rutenio (II)] (Ru)(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>

### Principio del test

Principio de competición con una duración total de 18 minutos.

- 1ª incubación: Al incubar la muestra (10 µL) con un anticuerpo anti-digoxina marcado con rutenio se forma un inmunocomplejo, cuya cantidad depende de la concentración de analito de la muestra.
- 2ª 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 lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster incluida en el código de barras del reactivo.

### Reactivos - Soluciones de trabajo

El rack pack de reactivos está etiquetado como DIGO.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina (tapa transparente), 1 frasco, 6.5 mL:  
Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL; conservante.
- R1 Anticuerpo anti-digoxina-Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (tapa gris), 1 frasco, 10 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 (tapa negra), 1 frasco, 10 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 se introduce en el analizador a través de los códigos de barras de los reactivos.

### Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

Conservar el estuche de reactivos Elecsys en posición vertical para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

Estabilidad:	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
una vez abierto, a 2-8 °C	12 semanas
en los analizadores	8 semanas

### Obtención y preparación de las muestras

Se recomienda recoger las muestras para el análisis de digoxina dentro de 6-8 horas después de la administración de la última dosis del fármaco.<sup>9</sup>

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

# Digoxin

Digoxina

cobas®

Suero recogido en tubos estándar de muestra. Ciertos tubos de recogida de muestras que contienen gel de separación no son aptos para el seguimiento farmacoterapéutico; consulte siempre la información del fabricante.

Plasma tratado con heparina (litio, sodio, amonio) y EDTA tripotásico.

Criterio: Recuperación dentro de 90-110 % del valor sérico o bien, la pendiente 0.9-1.1 + intersección dentro de  $\pm 2x$  de la sensibilidad analítica (LID) + coeficiente de correlación > 0.95.

Estabilidad: 2 días a 2-8 °C, 6 meses a -20 °C. Congelar sólo una vez.<sup>7,8</sup>

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 pueden emplear muestras de suero inactivadas por calor.

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

Para evitar posibles efectos de evaporación, determinar las muestras, los calibradores y los controles 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 2 x 2 mL cada de PreciControl Cardiac II 1 y 2
- [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL de diluyente para muestras o
- [REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL de diluyente para muestras
- Equipo usual de laboratorio
- Analizadores Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 o cobas e

Material adicional para los analizadores Elecsys 2010 y cobas e 411:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL de tampón del sistema
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL de solución detergente para la célula de lectura
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL de aditivo para el agua de lavado
- [REF] 11933159001, adaptador para SysClean
- [REF] 11706802001, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 tubos de ensayo
- [REF] 11706799001, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 puntas de pipeta

Material adicional para los analizadores MODULAR ANALYTICS E170 y cobas e 601 y cobas e 602:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L de tampón del sistema
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución detergente para la célula de medida
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 recipientes para atemperar las soluciones ProCell M y CleanCell M antes de usar
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL de solución detergente al finalizar un ciclo y tras cambiar de reactivos
- [REF] 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL de solución detergente de detección
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup Combimagazine M, 48 cargadores con 84 tubos de ensayo o puntas de pipeta, bolsas de residuos
- [REF] 03023150001, Wasteliner, bolsas de residuos
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Material adicional para todos los analizadores:

- [REF] 11298500316, Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución detergente del sistema
- [REF] 11298500160, Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución detergente del sistema (para los EE.UU.)

## 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.

Analizadores MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 y cobas e 602: Es necesario emplear la solución PreClean M.

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso. Los parámetros de test se introducen a través de los códigos de barras impresos en el reactivo. Pero si, excepcionalmente, el analizador no pudiera leer el código de barras, el código numérico de 15 cifras deberá introducirse manualmente.

Antes del uso, atemperar los reactivos refrigerados a aprox. 20 °C y colocarlos en el rotor de reactivos (20 °C) del analizador. Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar los frascos.

## Calibración

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

Cada reactivo Elecsys contiene un código de barras que incluye información específica para la calibración del lote de reactivos. La curva máster predefinida es adaptada al analizador a través del CalSet correspondiente.

**Intervalo de calibraciones:** Efectuar una calibración por lote con reactivo fresco (registrado como máximo 24 horas antes en el analizador). Se recomienda repetir la calibración:

- tras 1 mes (28 días) si se trata del mismo lote de reactivos
- tras 7 días (al emplear el mismo estuche de reactivos en el analizador)
- en caso necesario: p. ej. si el control de calidad se encuentra fuera del intervalo definido

## Control de calidad

Para el control de calidad emplear 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 estuche de reactivos 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.

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:  $\text{nmol/L} \times 0.78 = \text{ng/mL}$   
 $\text{ng/mL} \times 1.28 = \text{nmol/L}$

## Limitaciones del análisis - Interferencias

El test no se ve afectado por ictericia (bilirrubina < 1112 µmol/L o < 65 mg/dL), hemólisis (Hb < 0.621 mmol/L o < 1.0 g/dL), lipemia (Intralipid < 1500 mg/dL), ni biotina (< 409 nmol/L o < 100 ng/mL).

Criterio: Recuperación del valor inicial:  $\pm 0.15$  ng/mL de las concentraciones de digoxina < 1.5 ng/mL o < 1.92 nmol/L o bien  $\pm 10$  % de las concentraciones de digoxina > 1.5 ng/mL ó bien > 1.92 nmol/L.

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.



# Digoxin

Digoxina

No se han observado interferencias por factores reumatoides hasta una concentración de 1630 UI/mL.

Se analizó in vitro un panel de fármacos de uso extendido. Mientras 69 fármacos no presentaron interferencias con el test, la uzara, nabumetona, hidrocortisona pentoxifilina y canrenona fueron identificados como causantes de valores elevados falsos de digoxina con concentraciones en la dosis diaria recomendada.

La espironolactona produce resultados de digoxina elevados cuando los niveles del fármaco superan los 10000 ng/mL. La canrenona produce resultados de digoxina elevados cuando los niveles del fármaco superan los 80000 ng/mL.

Sustancias inmunoreactivas 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.<sup>10,11,12</sup>

Según la información del fabricante de inmunofragmentos de anticuerpos anti-digoxina (para el tratamiento con fragmentos de anticuerpos), las técnicas de inmunoanálisis no son apropiadas para cuantificar la digoxina en el suero de pacientes bajo este tipo de terapia.<sup>13</sup>

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

0.15-5.0 ng/mL o bien 0.19-6.4 nmol/L (definido por el límite inferior de detección y el máximo de la curva máster). Los valores inferiores al límite de detección se indican como < 0.15 ng/mL o bien < 0.19 nmol/L. Los valores superiores al intervalo de medición se indican como > 5.0 ng/mL o bien > 6.4 nmol/L (diluidos por el factor 2 respectivamente hasta 10.0 ng/mL o bien 12.8 nmol/L).

### Límites inferiores de medición

Límite inferior de detección del test

Límite inferior de detección: 0.15 ng/mL (0.19 nmol/L)

El límite de detección inferior equivale a la menor concentración medible de analito que puede distinguirse de cero. Se calcula como la concentración situada a 2 desviaciones estándar por encima del estándar más bajo (calibrador máster, estándar 1 + 2 DE, estudio de repetibilidad, n = 21).

### Dilución

Las muestras con concentraciones de digoxina superiores al intervalo de medición pueden diluirse con Diluent Universal. Se recomienda una dilución de 1:2 (automáticamente por los analizadores MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 2010, cobas e o bien 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 de los analizadores MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 2010 y cobas e tiene en cuenta la dilución automática al calcular la concentración de las muestras.

### Valores teóricos

El intervalo terapéutico usual para la digoxina es de 0.9-2.0 ng/mL (1.2-2.6 nmol/L).

Por lo general, las concentraciones superiores a 2.0 ng/mL (2.6 nmol/L) son consideradas tóxicas.<sup>14</sup> Pero, como además se sabe que existe cierta superposición de valores tóxicos y no tóxicos,<sup>3</sup> se recomienda basar el diagnóstico clínico 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 patológicos.

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 de las pruebas en los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

### Precisión

La precisión ha sido determinada mediante reactivos Elecsys, muestras y controles según un protocolo (EP5-A2) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 ciclos diarios por duplicado, cada uno durante 21 días (n = 84). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Analizadores Elecsys 2010 y cobas e 411								
Muestra	Repetibilidad					Precisión intermedia		
	Media		DE		CV	DE		CV
	nmol/L	ng/mL	nmol/L	ng/mL	%	nmol/L	ng/mL	%
SH <sup>b)</sup> 1	0.68	0.53	0.03	0.02	4.4	0.05	0.04	7.8
SH 2	1.91	1.49	0.05	0.04	2.8	0.08	0.06	4.3
SH 3	4.10	3.20	0.12	0.09	2.9	0.15	0.12	3.7
SH 4	5.90	4.61	0.14	0.11	2.4	0.20	0.15	3.3
PC <sup>c)</sup> CARD1	1.48	1.16	0.05	0.04	3.4	0.07	0.06	5.0
PC CARD2	3.64	2.84	0.10	0.08	2.9	0.15	0.11	4.0

b) SH = Suero humano

c) PC = PreciControl

Analizadores MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 y cobas e 602								
Muestra	Repetibilidad					Precisión intermedia		
	Media		DE		CV	DE		CV
	nmol/L	ng/mL	nmol/L	ng/mL	%	nmol/L	ng/mL	%
SH 1	0.65	0.50	0.04	0.03	5.6	0.06	0.05	9.8
SH 2	1.84	1.44	0.05	0.04	3.0	0.10	0.08	5.3
SH 3	4.05	3.16	0.10	0.08	2.5	0.15	0.12	3.7
SH 4	5.70	4.45	0.14	0.11	2.5	0.18	0.14	3.2
PC CARD1	1.52	1.19	0.05	0.04	3.0	0.09	0.07	5.9
PC CARD2	3.73	2.91	0.09	0.07	2.5	0.14	0.11	3.7

### Comparación de métodos

Una comparación efectuada entre el ensayo Elecsys Digoxin - estandarizado contra el material de referencia de la USP (y) - y el test Elecsys Digoxin - en su versión precedente (x) - con muestras clínicas ha proporcionado las siguientes correlaciones (ng/mL):

Número de muestras medidas: 81

Passing/Bablok<sup>15</sup>

$$y = 1.06x - 0.06$$

$$r = 0.999$$

Regresión lineal

$$y = 1.09x - 0.08$$

$$r = 1.000$$

La concentración de las muestras se situó entre aprox. 0 y 3.2 ng/mL o aprox. 0 y 4.10 nmol/L.

### Especificidad analítica

Para las sustancias utilizadas, se han obtenido las siguientes reacciones cruzadas:

Sustancias	Concentración analizada (ng/mL)	Reactividad cruzada %
α-acetildigoxina	5	69.8

# Digoxin

Digoxina

cobas®

Sustancias	Concentración analizada (ng/mL)	Reactividad cruzada %
β-acetildigoxina	5	81.4
Digitoxina	500	1.13
Digitoxigenina	2000	0.18
Digoxigenina	6	14.3
Digoxigenina-bis-digitoxósido	5	74.6
Digoxigenina-mono-digitoxósido	5	55.3
Dihidrodigoxina	2000	0.14
β-metildigoxina	5	91.2
Deslanosida	10	51.5
Lanatosida	5	55.1
Gitalina	150	1.41

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

ouabaína, k-estrolantina, cortisol, corticosterona, cortisona, 11-deoxicortisol, 21-desoxicortisol, prednisolona, prednisona, 6-alfa-metil-prednisolone, progesterona, 17-hidroxiprogesterona, testosterone, β-estradiol, estriol, d-aldosterona, β-DHEA, DHEA, dexametasona, betametasona, triamcinolona, furosemda, teofilina, sultiam, quinidina (base libre) y oleandrina.

## Referencias bibliográficas

- 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.
- Park HM, Chen IW, Lowey A, et al. Clinical Evaluation of Radioimmunoassay of Digoxin. J Nucl Med 1973;27:531-533.
- Beller GA, Smith TW, Abelman WH, et al. Digitalis Intoxication: A Prospective Clinical Study with Serum Level Correlations. New Engl J Med 1971;284:989-997.
- 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.
- Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. JAMA 2003;289(7):871-878.
- 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.
- Lindenbaum J, Butler VP Jr., Murphy JE, et al. Correlation of Digoxin-Tablet Dissolution Rate with Biological Availability. Lancet 1973;1:1215-1217.
- Butler VP Jr., Lindenbaum J. Serum Digitalis Measurements in the Assessment of Digitalis Resistance and Sensitivity. Am J Med 1975;58:460-469.
- Jortani SA, Valdes R Jr. Digoxin and Its Related Endogenous Factors Critical Reviews. Clin Lab Sci 1997;34(3):225-274.
- 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.
- Valdes R Jr. Clin Chem 1985;31:1525-1532.
- 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.


- Digibind Product Information. Burroughs Wellcome Co. Research Triangle Park. NC 1990.
- Matzuk MM, Shlomchik M, Shaw LM. Therapeutic Drug Monitoring 1991;13:215-219.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry. Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

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

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

## Símbolos

Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1.

<b>CONTENT</b>	Contenido del estuche
<b>SYSTEM</b>	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
<b>REAGENT</b>	Reactivo
<b>CALIBRATOR</b>	Calibrador
	Volumen tras reconstitución o mezcla

La barra del margen indica cambios o suplementos significativos.  
© 2013, Roche Diagnostics



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

Distribuido en los EE.UU. por:  
Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, EE.UU.  
Apoyo técnico al cliente estadounidense 1-800-429-2336



ms\_11820907322V13.0

# Digoxin CalSet



REF 11820907 322

4 x 1.5 mL

Para los EE.UU.: Elecsys Digoxin CalSet

## Español

### Uso previsto

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

### Características

Digoxin CalSet consiste en una matriz de suero bovino lista para el uso, completada con digoxina en dos intervalos de concentración.

El CalSet puede combinarse con todos los lotes de reactivos.

### Reactivos - Soluciones de trabajo

- DIGO Cal1: 2 frascos, con 1.5 mL de calibrador 1 cada uno
- DIGO Cal2: 2 frascos, con 1.5 mL de calibrador 2 cada uno

Digoxina en dos intervalos de concentración (aproximadamente 0.61 ng/mL o 0.78 nmol/L y aproximadamente 3.61 ng/mL o 4.62 nmol/L) en una matriz de tampón/proteína (suero bovino).

Los valores teóricos exactos del calibrador son específicos del lote y se encuentran codificados en el código de barras. Se ponen a disposición impresos en la ficha de código de barras adjunta o bien electrónicamente.

### Valores del calibrador

Trazabilidad: El test Elecsys Digoxin ha sido estandarizado por pesaje del material de referencia de digoxina de la Farmacopea de los EE.UU. (USP) en 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.

Para los EE.UU.: uso exclusivamente bajo prescripción.

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

### Instrucciones de uso

Los calibradores se suministran listos para el uso en frascos compatibles con el sistema.

Analizadores Elecsys 2010 y cobas e 411: Colocar los calibradores en el analizador a 20-25 °C sólo con el objeto de efectuar una calibración. Después del uso, cerrar los frascos inmediatamente y guardar a 2-8 °C en posición vertical.

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

Analizadores MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 y cobas e 602: Si no se requiere el volumen total para la calibración en el analizador, transvasar las porciones del calibrador listo para usar a los frascos vacíos de cierre hermético (CalSet Vials). Adherir las etiquetas suministradas a estos frascos adicionales. Guardar 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.

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

Estabilidad:	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada

Estabilidad:	
una vez abierto, a 2-8 °C	8 semanas
en los analizadores Elecsys 2010 y cobas e 411, a 20-25 °C	hasta 3 horas
en los analizadores MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 y cobas e 602 a 20-25 °C	usar una sola vez

### Material suministrado

- Digoxin CalSet, tarjeta de código de barras, ficha de código de barras del calibrador, 2 x 8 etiquetas para frascos

### Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- REF 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 frascos vacíos de cierre hermético

- Inmunoanalizadores Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 o cobas e y los reactivos del test Elecsys Digoxin.

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

### Realización del test

Colocar los frascos en la zona prevista para 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.

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

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

### Símbolos

Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1.

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

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2015, Roche Diagnostics



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

Distribuido en los EE.UU. por  
Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, EE.UU.  
Apoyo técnico al cliente estadounidense 1-800-428-2336





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-25162184-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 28 de Mayo de 2018

**Referencia:** 1-47-3110-472-17-5

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.05.28 11:55:17 -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=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.05.28 11:55:19 -03'00'



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

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

Expediente nº 1-47-3110-472/17-5

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 un nuevo producto para diagnóstico de uso in vitro con los siguientes datos característicos:

Nombre comercial: **1) ELECSYS DIGOXIN; 2) ELECSYS DIGOXIN CALSET.**

Indicación de uso: 1) ENSAYO DE ELECTROQUIMIOLUMINISCENCIA (ECLIA) PARA LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE DIGOXINA EN SUERO Y PLASMA HUMANOS EN LOS ANALIZADORES AUTOMÁTICOS ELECSYS Y Cobas e; 2) PARA CALIBRAR EL TEST CUANTITATIVO ELECSYS DIGOXIN.

Forma de presentación: 1) Envases por 100 determinaciones, conteniendo: 1 cassette integral de reactivos y 2) Envases conteniendo. Cal 1 (2 viales x 1,5 ml) y Cal 2 (2 viales x 1,5 ml).

Período de vida útil y condición de conservación: 1) y 2) 18 meses, conservado a 2 y 8°C.

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

1

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

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO  
PARA DIAGNOSTICO USO IN VITRO PM-740-571.

Disposición N° **70 13** 11 JUL. 2018



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