



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

Disposición

Número: DI-2018-6186-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Miércoles 13 de Junio de 2018

Referencia: 1-47-3110-3906/17-4

VISTO el expediente N° 1-47-3110-3906/17-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma SIEMENS HEALTHCARE S.A solicita autorización de modificación del registro del Producto para diagnóstico de uso "in vitro" denominado ADVIA Centaur CARB.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición ANMAT N° 2674/99 y documentación aportada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable.

Que en el expediente de referencia consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que se autoriza la modificación solicitada.

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

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 1°.- Autorízase la modificación del Certificado N° 6690 del producto para diagnóstico de uso

in vitro denominado ADVIA Centaur CARB, autorizado según Disposición N° 2523/11.

ARTICULO 2°.- Acéptese NUEVO NOMBRE COMERCIAL: ADVIA Centaur ® Carbamazepine (CARB) y NUEVA INDICACIÓN DE USO: Para ser utilizado en los diferentes modelos de los sistemas ADVIA Centaur.

ARTICULO 3°.- Autorízanse los textos de los proyectos de instrucciones de uso que obran en documento N° IF-2018-20834417-APN-DNPM#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado de Inscripción N° 6690 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 5°.- 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.

Expediente N° 1-47-3110-3906/17-4

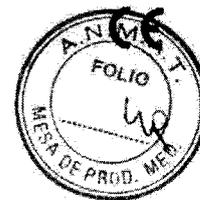
Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.06.13 09:46:08 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
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: 2018.06.13 09:46:10 -03'00'

SIEMENS

ADVIA Centaur®
ADVIA Centaur® XP
ADVIA Centaur® XPT
Immunoassay Systems



Carbamazepina (CARB)

Fecha y revisión actual ^a	Rev. F, 2014-08	
Nombre del producto	Ensayo ADVIA Centaur® Carbamazepine (250 pruebas) Ensayo ADVIA Centaur Carbamazepine (50 pruebas)	REF 05163003 REF 05162724
Sistemas	Sistema ADVIA Centaur Sistema ADVIA Centaur XP Sistema ADVIA Centaur XPT	
Materiales necesarios pero no suministrados	ADVIA Centaur Calibrator Z (6 cartuchos) ADVIA Centaur Calibrator Z (2 cartuchos)	REF 05165553 REF 05165359
Tipos de muestras	Suero, plasma heparinizado, plasma con EDTA	
Intervalo de ensayo	0,25–18 µg/ml (1,06–76,1 µmol/l)	
Almacenamiento de reactivos	2–8°C	
Estabilidad de reactivos en el sistema	28 días	

^a En la Rev. B o posterior, una barra vertical en el margen indica una actualización técnica de la versión anterior.

Uso previsto

Para uso como diagnóstico *in vitro* en la determinación cuantitativa de la carbamazepina en suero o en plasma con los sistemas ADVIA Centaur®, ADVIA Centaur XP y ADVIA Centaur XPT.

Resumen y explicación

La carbamazepina es un derivado de iminoestilbeno que se emplea sola o con otros fármacos antiepilépticos para tratar las crisis tónico-clónicas (gran mal), las crisis parciales y las crisis parciales complejas. También se utiliza para tratar la neuralgia del trigémino (tic doloroso)¹⁻⁴. La carbamazepina se usa en ocasiones en el tratamiento de los trastornos afectivos bipolares en los pacientes en quienes el litio no es eficaz¹.

La respuesta de cada individuo a la carbamazepina varía considerablemente debido a las diferencias de absorción y metabolismo. La carbamazepina presenta una elevada unión a proteínas (75 al 80%). Tiene una semivida 10 a 20 horas durante el tratamiento crónico. La administración concomitante de fenitoína o fenobarbital puede reducir la semivida a entre 9 y 10 horas¹.

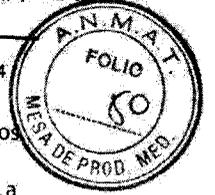
La carbamazepina se metaboliza en el hígado mediante el sistema de enzimas oxidativas hepáticas^{1,2}. Su metabolito activo es la carbamazepina 10,11-epóxido, que puede tener efectos tanto terapéuticos como tóxicos, especialmente en los niños¹⁻³. La función hepática deteriorada y la administración de fármacos tales como eritromicina, otros macrólidos y propoxifeno pueden aumentar las concentraciones de carbamazepina¹. La fenitoína y el fenobarbital pueden reducir las concentraciones de carbamazepina al tiempo que aumentan las concentraciones de su metabolito activo¹⁻⁴.

Director Técnico
Siemens Healthcare S.A.

10629845_ES Rev. F, 2014-08

1 / 16

IF-2018-20834417-APN-DNPM#ANMAT



La carbamazepina tiene un rango terapéutico estrecho de 4 a 10 µg/ml (16,9 a 42,3 µmol/l)⁴ aunque los pacientes que reciben también otros fármacos anticonvulsivos pueden experimentar efectos tóxicos en concentraciones de tan sólo 9 µg/ml (38,1 µmol/l). Los efectos adversos asociados a la carbamazepina son somnolencia, vértigo, visión borrosa o doble, ataxia, reacciones gastrointestinales y aumento de la frecuencia de las crisis convulsivas¹⁻⁴. La intoxicación aguda puede manifestarse por estupor o coma, hiperirritabilidad, convulsiones y depresión respiratoria¹.

La vigilancia de fármacos terapéuticos de la carbamazepina ayuda al médico a definir la dosis terapéutica en función de la respuesta individual al fármaco, a ajustar la posología para reducir los efectos adversos al tiempo que se controlan las crisis y a asegurar el cumplimiento por el paciente de la pauta de tratamiento establecida^{1,4}.

Principios del procedimiento

El ensayo ADVIA Centaur Carbamazepine es un inmunoensayo competitivo que utiliza tecnología de quimioluminiscencia directa. La carbamazepina presente en la muestra del paciente compete con el derivado de carbamazepina marcado con éster de acridinio presente en el reactivo Lite por una cantidad limitada de anticuerpo monoclonal de ratón anticarbamazepina, que está unido a partículas paramagnéticas de la fase sólida.

Reactivos

Reactivo	Descripción	Almacenamiento	Estabilidad del reactivo
Cartucho de reactivo primario ReadyPack [®] ADVIA Centaur CARB; reactivo Lite	5,0 ml/cartucho de reactivo derivado de la carbamazepina (~0,26 ng/ml) marcado con éster de acridinio en solución salina tamponada con azida sódica (< 0,1%) y conservantes.	2-8°C	Sin abrir: Estable hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja En el sistema: 28 días
Cartucho de reactivo primario ReadyPack ADVIA Centaur CARB; reactivo de fase sólida	20,0 ml/cartucho de reactivo anticuerpo monoclonal de ratón anticarbamazepina (~15,25 µg/ml) unido de forma covalente a partículas paramagnéticas en solución salina tamponada con azida sódica (< 0,1%) y conservantes	2-8°C	Sin abrir: Estable hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja En el sistema: 28 días
Cartucho de reactivo auxiliar ReadyPack ADVIA Centaur; Multidiluyente 5 ^a <small>MDL 5</small>	5,0 ml/cartucho de reactivo plasma humano con azida sódica (< 0,1%)	2-8°C	Sin abrir: Hasta la fecha de caducidad indicada en el cartucho En el sistema: 28 días consecutivos tras la apertura del cartucho de reactivo auxiliar
ADVIA Centaur Multi-Diluent 5 ^a <small>MDL 5</small> (Multidiluyente 5)	20,0 ml/vial plasma humano con azida sódica (< 0,1%)	2-8°C	Sin abrir: Hasta la fecha de caducidad indicada en el vial

a Consultar Materiales opcionales.

Bioq. Ignacio Oscar Fresa
M.N. 16.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A.

10629845_ES Rev. F. 2014-08

IF-2018/20834417-APN-DNPM#ANMAT

Advertencias y precauciones

Las hojas de datos de seguridad (MSDS/SDS) se encuentran en www.siemens.com/diagnosis



PRECAUCIÓN PELIGRO BIOLÓGICO

Contiene material de origen humano. Aunque cada unidad donante de suero o plasma humano utilizada en la fabricación de este producto ha sido probada y ha resultado no reactiva para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), el anticuerpo de la hepatitis C (VHC) y el anticuerpo del VIH-1/2 por métodos aprobados por la FDA, todos los productos fabricados utilizando material de origen humano deben ser manipulados como si fueran potencialmente infecciosos. Debido a que ningún método de análisis puede ofrecer una garantía completa de la ausencia de los virus de la hepatitis B o C, VIH u otros agentes infecciosos, estos productos deben manejarse de acuerdo con las buenas prácticas de laboratorio establecidas⁵⁻⁷.



PRECAUCIÓN

Este dispositivo contiene material de origen animal y debe manejarse como posible portador y transmisor de enfermedades.

Contiene azida sódica como conservante. La azida sódica puede reaccionar con las tuberías de cobre o plomo, y formar azidas metálicas explosivas. Al momento de eliminarlos, evacúe los reactivos con un gran volumen de agua a fin de evitar la acumulación de azidas. La eliminación por los sistemas de drenaje debe realizarse en conformidad con los requisitos de la regulación vigente.

Deseche los materiales peligrosos o contaminados biológicamente según las prácticas adoptadas por su institución. Deseche todos los materiales de manera segura y aceptable, en conformidad con los requisitos de la regulación vigente.

Para uso en diagnóstico *in vitro*.

Preparación de reactivos

Todos los reactivos son líquidos y están listos para usar.

Mezclar manualmente todos los cartuchos de reactivos primarios antes de cargarlos en el sistema. Inspeccionar visualmente el fondo del cartucho de reactivo para asegurarse de que todas las partículas se hayan dispersado y se encuentren en suspensión. Para obtener información detallada sobre cómo preparar los reactivos para su uso, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Nota

- Desechar los cartuchos de reactivos primarios al finalizar el intervalo de estabilidad en el sistema.
- No utilizar los reactivos después de la fecha de caducidad.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar los reactivos en posición vertical a una temperatura de 2–8°C.

Mantener protegidos los cartuchos de reactivos de toda fuente de luz y calor. Los cartuchos de reactivos cargados en el instrumento están protegidos de la luz. Conservar los cartuchos de reactivos no usados a una temperatura entre 2–8°C protegidos de toda fuente de luz y calor.

Todos los reactivos son estables a una temperatura de entre 2–8°C hasta la fecha de caducidad del embalaje.



Recolección y manejo de especímenes

Nota Las referencias literarias disponibles presentan recomendaciones complejas y contradictorias sobre el uso de los tubos con barrera de gel para las muestras de vigilancia de fármacos terapéuticos. Cada laboratorio debe ponerse en contacto con su fabricante de tubos específico para obtener información adicional y recomendaciones sobre los análisis de vigilancia de fármacos terapéuticos con los sistemas ADVIA Centaur.

Los tipos de muestras recomendados para este ensayo son el suero, el plasma heparinizado o el plasma EDTA.

Los efectos de los anticoagulantes sobre el ensayo ADVIA Centaur Carbamazepine se evaluaron usando diez series de sangre de donantes compatibles dispensadas en tubos de recogida de suero con tapón rojo y tubos con heparina y EDTA. Se añadió a cada muestra carbamazepina en una concentración de 14 µg/ml (59,2 µmol/l) y se determinó el porcentaje de recuperación. Se procesaron seis repeticiones de cada una de las muestras. El porcentaje de recuperación en las muestras de plasma con heparina y en las muestras de plasma con EDTA fue equivalente al de las muestras obtenidas en tubos de recogida de suero con tapón rojo.

El instituto estadounidense Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ha elaborado las siguientes recomendaciones para la manipulación y el almacenamiento de muestras de sangre⁸:

- Todas las muestras de sangre deben recolectarse de acuerdo con las precauciones universales de venopunción.
- Dejar que las muestras coagulen adecuadamente antes de la centrifugación.
- Los tubos deben mantenerse siempre tapados y en posición vertical.
- No deben utilizarse muestras que hayan sido almacenadas a temperatura ambiente durante más de 8 horas.
- Si el ensayo no se completa en el transcurso de 8 horas, las muestras deben taparse bien y refrigerarse a una temperatura entre 2-8°C.
- Si las muestras no se analizan en el transcurso de 48 horas, deben congelarse a una temperatura inferior o igual a -20°C.
- No congelar las muestras más de una vez y mezclarlas bien una vez descongeladas.

La finalidad de la información sobre manipulación y conservación es orientar a los usuarios. Cada laboratorio es responsable de utilizar todas las referencias disponibles y sus propios estudios cuando se establezcan criterios de estabilidad alternativos para satisfacer necesidades específicas.

Procedimiento

Materiales provistos

Se proveen los siguientes materiales:

REF	Contenido	Número de pruebas
05163003	5 cartuchos de reactivo primario ReadyPack que contienen reactivo Lite y fase sólida ADVIA Centaur CARB Tarjeta de curva maestra ADVIA Centaur CARB	250
05162724	1 cartucho de reactivo primario ReadyPack que contiene reactivo Lite y fase sólida ADVIA Centaur CARB Tarjeta de curva maestra ADVIA Centaur CARB	50



Materiales necesarios pero no suministrados

Los materiales que se enumeran a continuación son necesarios para realizar este ensayo pero no se proveen:

Elemento	Descripción	
REF 05165553	ADVIA Centaur Calibrator Z	6 viales de calibrador bajo <input type="checkbox"/> CAL L 6 viales de calibrador alto <input type="checkbox"/> CAL H
REF 05165359	ADVIA Centaur Calibrator Z	2 viales de calibrador bajo <input type="checkbox"/> CAL L 2 viales de calibrador alto <input type="checkbox"/> CAL H

Materiales opcionales

Los materiales que se enumeran a continuación pueden utilizarse para realizar este ensayo, pero no se proveen:

Elemento	Descripción	
REF 04311114 (110317)	ADVIA Centaur Multi-Diluent 5 <input type="checkbox"/> MDL 5 (Multidiluyente 5)	2 cartuchos de reactivo auxiliar ReadyPack que contienen 5 ml/cartucho
REF 08839946 (570055)	ADVIA Centaur Multi-Diluent 5 <input type="checkbox"/> MDL 5 (Multidiluyente 5)	20 ml/vial
REF 05166886	ADVIA Centaur CARB Master Curve Material	7 x 1 ml

Procedimiento para el ensayo

Para obtener instrucciones detalladas sobre cómo realizar el procedimiento, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

El sistema realiza automáticamente las acciones siguientes:

- Dispensa 15 µl de muestra en una cubeta.
- Dispensa 100 µl de reactivo Lite y 400 µl de fase sólida e incuba la mezcla durante 7,5 minutos a 37°C
- Separa, aspira y lava las cubetas con agua de calidad reactivo.

Nota Para obtener información sobre agua de calidad reactivo, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

- Dispensa 300 µl de reactivo ácido y 300 µl de reactivo base para iniciar la reacción de quimioluminiscencia
- Presenta los resultados obtenidos de acuerdo con la opción seleccionada, tal y como se describe en las instrucciones de funcionamiento del sistema.

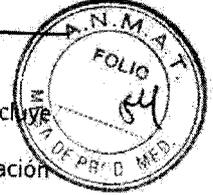
Existe una relación inversa entre la cantidad de carbamazepina presente en la muestra del paciente y la cantidad de unidades relativas de luz (URL) detectadas por el sistema.

Preparación del sistema

Asegurarse de que el sistema tenga suficientes cartuchos de reactivos primarios y auxiliares. Para obtener información detallada sobre la preparación del sistema, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Cargar los cartuchos de reactivos ReadyPack en el área de reactivos primarios usando las flechas como guía. El sistema mezcla automáticamente los cartuchos de reactivos primarios para mantener la suspensión homogénea de los reactivos. Para obtener información detallada sobre la carga de reactivos, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Si se requiere la dilución automática de una muestra, cargar ADVIA Centaur Multi-Diluent 5 en la entrada para reactivos auxiliares.



Preparación de las muestras

Este ensayo requiere 15 µl de muestra para una determinación única. Este volumen no incluye el volumen muerto del contenedor de muestras ni el volumen adicional que se requiere cuando se realizan duplicados u otras pruebas en la misma muestra. Para obtener información detallada acerca de la determinación del volumen mínima requerido, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Nota El volumen de muestra requerido para realizar diluciones en el instrumento difiere del volumen de muestra requerido para realizar una determinación única. Para obtener información detallada, consultar *Diluciones*.

Antes de colocarlas en el sistema, asegurarse de que las muestras tengan las características siguientes:

- Las muestras no contienen fibrina ni otra materia particulada.
- Las muestras no contienen burbujas.

Estabilidad en el sistema

Los reactivos para ensayos ADVIA Centaur CARB son estables sin abrir hasta la fecha de caducidad del embalaje o en el sistema durante 28 días.

Cómo realizar la calibración

Para la calibración del ensayo ADVIA Centaur CARB, utilizar el ADVIA Centaur Calibrator Z o realizar la calibración según las instrucciones de uso del calibrador.

Frecuencia de la calibración

Calibrar el ensayo al final del intervalo de calibración de 28 días.

Además, el ensayo ADVIA Centaur Carbamazepine requiere una calibración a dos puntos:

- Cuando se cambien los números de lote de los cartuchos de reactivos primarios
- Cuando se reemplacen componentes del sistema
- Cuando los resultados del control de calidad estén repetidamente fuera de rango

Calibración de curva maestra

El ensayo ADVIA Centaur Carbamazepine requiere una calibración de curva maestra cuando se utiliza un número de lote nuevo de reactivo Lite y fase sólida. Utilizar el lector de códigos de barras o el teclado para introducir en el sistema los valores de la curva maestra cada vez que se use un número de lote nuevo de reactivo Lite y fase sólida. La tarjeta de curva maestra contiene los valores de la curva maestra. Para obtener información detallada sobre la introducción de valores de calibración, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

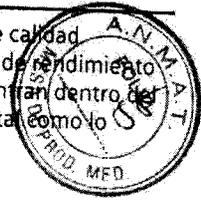
Realizar el control de calidad

Respete la frecuencia de control de calidad que se señale en las regulaciones gubernamentales o en los requisitos de autorización.

Para obtener información detallada sobre la introducción de valores de control de calidad, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Para controlar el funcionamiento del sistema y generar gráficas de tendencias, como requisito mínimo deben analizarse dos niveles de material de control de calidad cada día en que se analicen muestras. También deben analizarse muestras de control de calidad cuando se lleve a cabo una calibración a dos puntos. Tratar todas las muestras para control de calidad como si se tratase de muestras de pacientes.

Siemens Healthcare Diagnostics recomienda el uso de materiales de control de calidad comercializados con un mínimo de 2 niveles (bajo y alto). El nivel satisfactorio de rendimiento se obtiene cuando los valores de analito obtenidos para cada control se encuentran dentro del rango de control aceptable para el sistema o dentro del rango del laboratorio, tal como lo determina un esquema adecuado de control de calidad interno del laboratorio.



Tomar acciones correctivas

Si los resultados del control de calidad no están dentro de los valores previstos ni dentro de los valores establecidos por el laboratorio, no informe los resultados. Lleve a cabo lo siguiente:

- Verificar que los materiales no hayan caducado.
- Comprobar que se haya llevado a cabo el servicio de mantenimiento requerido.
- Asegurarse de que el ensayo se haya realizado de acuerdo con las instrucciones de uso.
- Repetir el análisis con muestras de control de calidad nuevas.
- Si es necesario, ponerse en contacto con el proveedor local de asistencia técnica.

Resultados

Cálculo de los resultados

Para obtener información detallada sobre cómo el sistema calcula los resultados, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

El sistema presenta los resultados de carbamazepina en $\mu\text{g/ml}$ (unidades comunes) o $\mu\text{mol/l}$ (unidades SI), dependiendo de las unidades que se definan al configurar el ensayo. La fórmula de conversión es $1 \mu\text{g/ml} = 4,23 \mu\text{mol/l}$.

Diluciones

El volumen de muestra requerido para realizar diluciones en el instrumento difiere del volumen de muestra requerido para realizar una determinación única. Consultar en la información siguiente el volumen de muestra requerido para realizar diluciones en el instrumento:

Dilución	Volumen de muestra (μl)
1:2	100

La siguiente información corresponde a las diluciones:

- Para obtener resultados precisos, diluir y volver a analizar las muestras con niveles de carbamazepina superiores a $18 \mu\text{g/ml}$ ($76,1 \mu\text{mol/l}$).
- Las muestras de pacientes pueden ser diluidas automáticamente por el sistema o preparadas manualmente.
- Para las diluciones automáticas, asegurarse de que esté cargado el ADVIA Centaur Multi-Diluent 5 y definir los parámetros del sistema de la siguiente manera:

Punto de dilución: $\leq 18 \mu\text{g/ml}$ ($76,1 \mu\text{mol/l}$)

Factor de dilución: 2

Para obtener información detallada sobre las diluciones automáticas, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

- Diluir manualmente las muestras del paciente cuando los resultados del paciente excedan la linealidad del ensayo al usarse una dilución automática o cuando el protocolo del laboratorio requiera una dilución manual.



- Utilizar Multidiluyente 5 para diluir manualmente las muestras del paciente y, a continuación, cargar la muestra diluida en el soporte de muestras, reemplazando la muestra no diluida.
- Asegurarse de que los resultados se corrijan matemáticamente con respecto a la dilución. Si se introduce un factor de dilución al programar la prueba, el sistema calculará automáticamente el resultado.

Interpretación de los resultados

Los resultados de esta prueba deberán interpretarse siempre de acuerdo con la historia clínica del paciente, la sintomatología clínica y otras observaciones.

Limitaciones

Los anticuerpos heterófilos del suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas del reactivo e interferir en los inmunoensayos *in vitro*⁹. Los pacientes que están expuestos habitualmente a animales o a productos de suero animal pueden ser propensos a esta interferencia y podrían observarse resultados anormales. Es posible que se requiera información adicional para el diagnóstico.

Valores previstos

Se ha presentado previamente un rango terapéutico de 4 a 10 µg/ml (de 16,9 a 42,3 µmol/l) para la carbamazepina⁴.

Al igual que con todos los ensayos de fármacos terapéuticos, cada laboratorio debe determinar la idoneidad de este rango para la evaluación diagnóstica de los resultados del paciente.¹⁰

Características del desempeño

Rango de medición analítico

El ensayo ADVIA Centaur Carbamazepine mide concentraciones de carbamazepina de 0,25–18 µg/ml (1,06–76,1 µmol/l).

Especificidad

Se añadieron a una mezcla de muestras de suero con una concentración de carbamazepina de 8 µg/ml (33,8 µmol/l) los compuestos enumerados más adelante a las concentraciones indicadas. Se compararon los resultados del ensayo ADVIA Centaur Carbamazepine de muestras enriquecidas con los de muestras de control no enriquecidas y se obtuvieron los resultados mostrados a continuación.

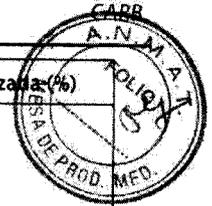
$$\% \text{ de reactividad cruzada} = \frac{(\text{concentración de muestra enriquecida} - \text{concentración de muestra no enriquecida})}{\text{cantidad de compuesto añadido}} \times 100$$

Compuesto	Cantidad añadida (µg/ml)	Reactividad cruzada (%)
Amitriptilina	1000	0,1
Amobarbital	100	0,4
Carbamazepina 10,11-epóxido	100	7,3
Clorazepato	10	1,1
Clordiazepóxido	20	1,1
Clorpromazina	100	0,1

000048

PROYECTO MANUAL INSTRUCCIONES
Sistemas ADVIA Centaur, ADVIA Centaur XP y ADVIA Centaur XPT

ORIGINAL



Compuesto	Cantidad añadida (µg/ml)	Reactividad cruzada (%)
Cimetidina	100	0,1
Danazol	120	0,3
Diazepam	20	0,6
10,11-dihidroxi-10,11-dihidro-carbamazepina	100	0,3
9-hidroximetil-10-carbamoilacridán	10	3,9
Diltiazem	50	0,1
Etosuximida	500	0,1
Etotoína	250	0,1
Felbamato	800	0,1
Fluoxetina	36	0,4
Fluvoxamina	82	0,8
Glutetimida	60	0,1
10-hidroxi-10,11-dihidro-carbamazepina	100	0,6
Imipramina	100	0,1
Isoniazida	70	0,4
Macrólidos (eritromicina)	200	0,2
Mefenitoína	250	0,1
Mefobarbital	150	0,1
Metsuximida	75	0,2
Nortriptilina	50	0,1
Oxicarbazepina	100	0,2
Fenobarbital	150	0,1
Fenilbutazona	100	0,4
Fenitoína	500	0,1
p-hidroxi-fenobarbital	200	0,1
2-fenil-2-etilmalonamida (PEMA)	200	0,1
Primidona	200	0,1
Prometazina	50	0,1
Protriptilina	10	4,7
Propoxifeno	10	3,4
Secobarbital	50	0,4
Teofilina	250	0,1
Ácido valproico	1000	0,1
Valpromida	500	0,1
Verapamilo	10	2,9
Viloxazina	100	0,1
5-(p-hidroxifenil)-5-fenilhidantoína	500	0,1
5-etil-5-fenilhidantoína	1000	0,1

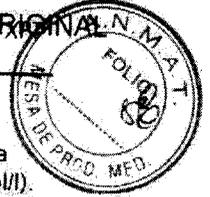
Las pruebas de interferencia se determinaron de acuerdo con el documento EP7-A2 del CLSI¹¹.

10629845_ES Rev. F, 2014-08

9/16

Bioq. Ignacio Oscar Fresa
M.N. 18.209

Director General - APN-DNPM#ANMAT
Siemens Healthcare S.A.



Sensibilidad

El ensayo ADVIA Centaur Carbamazepine mide concentraciones de carbamazepina de hasta 18 µg/ml (76,1 µmol/l) con una concentración mínima detectable de 0,25 µg/ml (1,06 µmol/l). La sensibilidad analítica se define como la concentración de carbamazepina que corresponde al valor de URL de dos desviaciones estándar menor que la media de URL de 20 determinaciones repetidas del estándar cero del ensayo Carbamazepina.

Precisión

Se analizaron 4 muestras 6 veces en 6 ensayos, en cada uno de 4 sistemas (n = 144 para cada muestra), durante un periodo de 3 días. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Media (µg/ml)	Media (µmol/l)	CV intraserie (%)	CV interseries (%)	% de CV total
3,28	13,87	6,96	6,05	9,22
5,79	24,49	7,36	3,58	8,18
9,85	41,67	6,55	5,30	8,43
16,61	70,26	7,55	7,96	10,89

Comparación Exactitud / Método

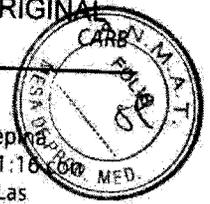
Para 300 muestras con concentraciones dentro del rango de 0,87 a 18,00 µg/ml (3,68 a 76,14 µmol/l), la relación entre el ensayo ADVIA Centaur Carbamazepine y el ensayo ACS:180® Carbamazepine se define por la siguiente ecuación:

$$\text{ADVIA Centaur Carbamazepine} = 1,01 (\text{ACS:180 Carbamazepine}) + 0,01 \mu\text{g/ml}$$

Coefficiente de correlación (r) = 0,98

Interferencias

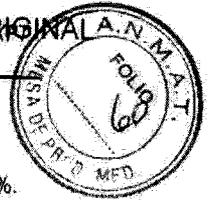
Las muestras de suero que están o son ...	Demuestran un cambio de $\leq 5\%$ en los resultados hasta ...
hemolizadas	500 mg/dl de hemoglobina
lipémicas	1000 mg/dl de triglicéridos
ictéricas	20 mg/dl de bilirrubina



Recuperación por dilución

Se diluyeron cinco muestras de suero humano, con concentraciones de carbamazepina dentro del rango de 10,96 a 15,26 $\mu\text{g/ml}$ (46,36 a 64,55 $\mu\text{mol/l}$), a 1:2, 1:4, 1:8 y 1:16. Multidiluyente 5 y se analizaron para determinar la recuperación y el paralelismo. Las recuperaciones variaron entre el 81,4 y el 123,2%, con una media del 101,6%.

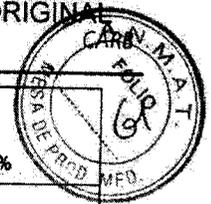
Muestra	Dilución	Cantidad observada ($\mu\text{g/ml}$)	Cantidad esperada ($\mu\text{g/ml}$)	Cantidad observada ($\mu\text{mol/l}$)	Cantidad esperada ($\mu\text{mol/l}$)	Recuperación %
1	—	10,96		46,36		
	1:2	5,27	5,48	22,29	23,18	96,3
	1:4	2,86	2,74	12,10	11,59	104,3
	1:8	1,69	1,37	7,15	5,80	123,2
	1:16	0,70	0,68	2,96	2,88	102,0
	Media					
2	—	11,41		48,26		
	1:2	5,72	5,71	24,20	24,15	100,3
	1:4	3,02	2,85	12,77	12,06	105,9
	1:8	1,42	1,43	6,01	6,05	99,5
	1:16	0,58	0,71	2,45	3,00	81,4
	Media					
3	—	11,86		50,17		
	1:2	5,60	5,93	23,69	25,08	94,4
	1:4	2,97	2,97	12,56	12,56	100,2
	1:8	1,51	1,48	6,39	6,26	101,9
	1:16	0,81	0,74	3,43	3,13	109,7
	Media					
4	—	12,36		52,28		
	1:2	6,36	6,18	26,90	26,14	103,0
	1:4	3,51	3,09	14,85	13,07	113,5
	1:8	1,66	1,54	7,02	6,51	107,7
	1:16	0,86	0,77	3,64	3,26	111,9
	Media					
5	—	15,26		64,55		
	1:2	7,38	7,63	31,22	32,27	96,7
	1:4	3,47	3,82	14,68	16,16	90,8
	1:8	1,75	1,91	7,40	8,08	91,8
	1:16	0,92	0,95	3,89	4,02	97,0
	Media					
Media						101,6



Recuperación por adición

Se añadieron cantidades variables de carbamazepina a seis muestras de suero normal sin carbamazepina. Las recuperaciones variaron entre el 82,5 y el 93,1%, con una media del 87,6%.

Muestra	Cantidad añadida (µg/ml)	Cantidad observada (µg/ml)	Cantidad añadida (µmol/l)	Cantidad observada (µmol/l)	Recuperación %
1	—	0,07	—	0,30	
2		1,78	8,46	7,53	85,5
5		4,39	21,15	18,57	86,4
10		9,07	42,30	38,37	90,0
14		12,68	59,22	53,64	90,1
18		15,61	76,14	66,03	86,3
Media					87,7
2	—	0,17	—	0,72	
2		1,82	8,46	7,70	82,5
5		4,60	21,15	19,46	88,6
10		8,49	42,30	35,91	83,2
14		12,16	59,22	51,44	85,6
18		15,62	76,14	66,07	85,8
Media					85,1
3	—	0,12	—	0,51	
2		1,87	8,46	7,91	87,5
5		4,47	21,15	18,91	87,0
10		8,70	42,30	36,80	85,8
14		12,21	59,22	51,65	86,4
18		15,43	76,14	65,27	85,1
Media					86,4
4	—	0,00	—	0,00	
2		1,74	8,46	7,36	87,0
5		4,51	21,15	19,08	90,2
10		8,47	42,30	35,83	84,7
14		12,77	59,22	54,02	91,2
18		15,63	76,14	66,11	86,8
Media					88,0



Muestra	Cantidad añadida (µg/ml)	Cantidad observada (µg/ml)	Cantidad añadida (µmol/l)	Cantidad observada (µmol/l)	Recuperación %
5	—	0,00	—	0,00	
	2	1,76	8,46	7,44	88,0
	5	4,50	21,15	19,04	90,0
	10	8,92	42,30	37,73	89,2
	14	12,60	59,22	53,30	90,0
	18	16,23	76,14	68,65	90,2
	Media				
6	—	0,05	—	0,21	
	2	1,70	8,46	7,19	82,5
	5	4,67	21,15	19,75	92,4
	10	8,98	42,30	37,99	89,3
	14	13,08	59,22	55,33	93,1
	18	16,05	76,14	67,89	88,9
	Media				
Media					87,6

Estandarización

La estandarización del ensayo ADVIA Centaur Carbamazepine es conforme a los materiales de referencia estándar (SRM 1599) del NIST (National Institute of Standards and Technology) usando carbamazepina altamente purificada. Los valores asignados de los calibradores son conformes a esta estandarización.

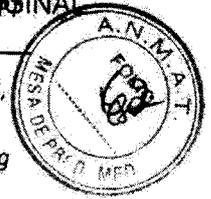
Asistencia técnica

Para obtener asistencia al cliente, no dude en comunicarse con el distribuidor o proveedor local de servicio técnico.

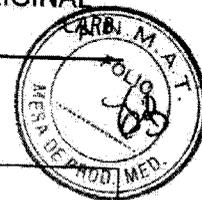
www.siemens.com/diagnostics

Referencias

1. McNamara JO. Drugs effective in the treatment of the epilepsies. In: GL Hardman, LL Limbird, PB Molinoff, RW Ruddon, Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed. NY: McGraw-Hill;1996:461-486.
2. Moyer TP, Pippenger CE. Therapeutic Drug Monitoring. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 2nd ed. Philadelphia: WB Sanders;1994:1094-1154.
3. Drug evaluations annual. American Medical Association, 1995:368-378.
4. Troupin A, Ojemann LM, Halpern L, et al. Carbamazepine: a double-blind comparison with phenytoin. *Neurol.* 1977;27: 511-9.
5. Centers for Disease Control. 1988. Update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and other bloodborne pathogens in healthcare settings. *MMWR.* 37:377-382, 387, 388.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline - Third Edition.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. NCCLS Document M29-A3.



7. Federal Occupational Safety and Health Administration, Bloodborne Pathogens Standard, 29 CFR 1910.1030.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline - Third Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004. NCCLS Document H18-A3.
9. Boscato LM, Stewart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin. Chem.* 1988;34:27-33.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline - Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2000. NCCLS Document C28-A2.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline - Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. NCCLS Document EP7-A2.



Definición de los símbolos

Los siguientes símbolos pueden aparecer en la etiqueta del producto:

Símbolo	Definición	Símbolo	Definición
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>		REF Número de referencia
	Fabricante legal		Representante autorizado en la Unión Europea
	Símbolo de la CE		Marca CE con número de identificación de organismo notificado
	Consulte las instrucciones de uso		Riesgo biológico
	No congelar (> 0°C)		Limitación de la temperatura
	Temperatura mínima		Limitación superior de la temperatura
	Mantener protegido de la luz solar y del calor		Arriba
	Fecha de caducidad		Contiene material para (n) pruebas
	Código de lote		Agite vigorosamente el paquete de reactivos. Consulte el apartado <i>Preparación de los reactivos</i> en las instrucciones del producto ADVIA Centaur específico del ensayo para obtener información detallada.
YYYY-MM-DD	Formato de fecha (año-mes-día)	Rev.	Revisión
	Definición de curva maestra		Número hexadecimal variable que garantiza que los valores de definición que se ingresan para la curva maestra y para el calibrador sean válidos.
	Detalles del lote		Punto verde
	Reciclar		Imprimido con tinta de soja



Marcas comerciales

ADVIA Centaur, ReadyPack y ACS:180 son marcas comerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.

© 2014 Siemens Healthcare Diagnostics. Reservados todos los derechos.

US Pats 5,609,822; 5,788,928; 6,664,043

Made in: USA

 Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591-5097 USA

EC REP Siemens Healthcare Diagnostics Ltd.
Sir William Siemens Sq.
Frimley, Camberley, UK GU16 8QD

Global Siemens Headquarters
Siemens AG
Wittelsbacherplatz 2
80333 Muenchen
Germany

Global Siemens Healthcare Headquarters
Siemens AG
Healthcare Sector
Henkestrasse 127
91052 Erlangen
Germany
Phone: +49 9131 84-0
www.siemens.com/healthcare

Global Division
Siemens Healthcare
Diagnostics Inc.
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591-5097
USA
www.siemens.com/diagnostics

ADVIA Centaur® CP
Immunoassay System



Carbamazepina (CARB)

Resumen del ensayo

Tipo de muestra	Suero, plasma heparinizado, plasma con EDTA
Volumen de la muestra	15 µl
Calibrador	Z
Sensibilidad y rango del ensayo	0,25–18 µg/ml (1,06–76,1 µmol/l)

Contenido

REF	Contenido	Número de pruebas
05163003	5 cartuchos de reactivo primario ReadyPack® que contienen reactivo lite y fase sólida para CARB de ADVIA Centaur® Tarjetas de curva maestra para CARB de ADVIA Centaur y ADVIA Centaur CP	250
o bien		
05162724	1 cartucho de reactivo primario ReadyPack que contiene reactivo lite y fase sólida para CARB de ADVIA Centaur Tarjetas de curva maestra para CARB de ADVIA Centaur y ADVIA Centaur CP	50

Uso previsto

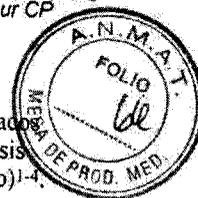
Para uso diagnóstico *in vitro* para la determinación cuantitativa de carbamazepina en suero o plasma con el sistema ADVIA Centaur CP.

Material necesario pero no suministrado

REF	Descripción	Contenido
05165553	Calibrador Z	6 viales de calibrador bajo <input type="checkbox"/> CAL L 6 viales de calibrador alto <input type="checkbox"/> CAL H
o bien		
05165359	Calibrador Z	2 viales de calibrador bajo <input type="checkbox"/> CAL L 2 viales de calibrador alto <input type="checkbox"/> CAL H

Reactivos opcionales

REF	Descripción	Contenido
04311114 (110317)	Multidiluyente 5 para ADVIA Centaur <input type="checkbox"/> MDL 5	2 cartuchos de reactivo auxiliar ReadyPack que contienen 5 ml/cartucho
08839946 (570055)	Multidiluyente 5 <input type="checkbox"/> MDL 5	20 ml/vial
05166886	Material de curva maestra para CARB	7 x 1 ml



Resumen y explicación de la prueba

La carbamazepina es un derivado de iminoestilbeno que se emplea sola o con otros fármacos antiépilépticos para tratar las crisis tónico-clónicas (gran mal), las crisis parciales y las crisis parciales complejas. También se utiliza para tratar la neuralgia del trigémino (tic doloroso)¹⁻⁴. La carbamazepina se usa en ocasiones en el tratamiento de los trastornos afectivos bipolares en los pacientes en quienes el litio no es eficaz¹.

La respuesta de cada individuo a la carbamazepina varía considerablemente debido a las diferencias de absorción y metabolismo. La carbamazepina presenta una elevada unión a proteínas (75% al 80%). Tiene una semivida 10 a 20 horas durante el tratamiento crónico. La administración concomitante de fenitoína o fenobarbital puede reducir la semivida a entre 9 y 10 horas¹.

La carbamazepina se metaboliza en el hígado mediante el sistema de enzimas oxidativas hepáticas^{1,2}. Su metabolito activo es la carbamazepina 10,11-epóxido, que puede tener efectos tanto terapéuticos como tóxicos, especialmente en los niños¹⁻³. La función hepática deteriorada y la administración de fármacos tales como eritromicina, otros macrólidos y propoxifeno pueden aumentar las concentraciones de carbamazepina¹. La fenitoína y el fenobarbital pueden reducir las concentraciones de carbamazepina al tiempo que aumentan las concentraciones de su metabolito activo¹⁻⁴.

La carbamazepina tiene un rango terapéutico estrecho de 4 a 10 µg/ml (16,9 a 42,3 µmol/l)⁴, aunque los pacientes que reciben también otros fármacos anticonvulsivos pueden experimentar efectos tóxicos en concentraciones de tan sólo 9 µg/ml (38,1 µmol/l). Los efectos adversos asociados a la carbamazepina son somnolencia, vértigo, visión borrosa o doble, ataxia, reacciones gastrointestinales y aumento de la frecuencia de las crisis convulsivas¹⁻⁴. La intoxicación aguda puede manifestarse por estupor o coma, hiperirritabilidad, convulsiones y depresión respiratoria¹.

La vigilancia de fármacos terapéuticos de la carbamazepina ayuda al médico a definir la dosis terapéutica en función de la respuesta individual al fármaco, a ajustar la posología para reducir los efectos adversos al tiempo que se controlan las crisis y a asegurar el cumplimiento por el paciente de la pauta de tratamiento establecida¹⁻⁴.

Principio del ensayo

El ensayo Carbamazepina de ADVIA Centaur CP es un inmunoensayo competitivo que utiliza tecnología de quimioluminiscencia directa. La carbamazepina presente en la muestra del paciente compite con el derivado de carbamazepina marcado con éster de acridinio presente en el reactivo lite por una cantidad limitada de anticuerpo monoclonal de ratón anti-carbamazepina, que está unido a partículas paramagnéticas de la fase sólida.

El sistema realiza automáticamente las acciones siguientes:

- dispensa 15 µl de muestra en una cubeta
- dispensa 100 µl de reactivo lite y 400 µl de fase sólida y los incuba durante 9,7 minutos a 37°C
- separa, aspira y lava las cubetas con solución de lavado 1
- dispensa 300 µl de reactivo ácido (R1) y 300 µl de reactivo base (R2) para iniciar la reacción de quimioluminiscencia
- presenta los resultados obtenidos de acuerdo con la opción seleccionada, tal y como se describe en las instrucciones de funcionamiento del sistema o en el sistema de ayuda en pantalla

Existe una relación inversa entre la cantidad de carbamazepina presente en la muestra del paciente y la cantidad de unidades relativas de luz (RLU) detectadas por el sistema.



Recogida y manipulación de las muestras

NOTA: Las referencias literarias disponibles presentan recomendaciones complejas y contradictorias sobre el uso de los tubos con barrera de gel para las muestras de vigilancia de fármacos terapéuticos. Cada laboratorio debe ponerse en contacto con su fabricante de tubos específico para obtener información adicional y recomendaciones sobre los análisis de vigilancia de fármacos terapéuticos con los sistemas ADVIA Centaur.

Los tipos de muestra recomendados para este ensayo son el suero, el plasma heparinizado y el plasma con EDTA.

Los efectos de los anticoagulantes sobre el ensayo Carbamazepina de ADVIA Centaur se evaluaron usando diez series de sangre de donantes compatibles dispensadas en tubos de recogida de suero con tapón rojo y tubos con heparina y EDTA. Se añadió a cada muestra carbamazepina en una concentración de 14 µg/ml (59,2 µmol/l) y se determinó el porcentaje de recuperación. Se procesaron seis repeticiones de cada una de las muestras. El porcentaje de recuperación en las muestras de plasma con heparina y en las muestras de plasma con EDTA fue equivalente al de las muestras obtenidas en tubos de recogida de suero con tapón rojo. Los datos se obtuvieron en el sistema ADVIA Centaur.

El instituto estadounidense sobre normas de laboratorio (CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute, antes NCCLS) ha elaborado las siguientes recomendaciones para la manipulación y el almacenamiento de muestras de sangre:

- Todas las muestras de sangre deben extraerse de conformidad con las precauciones universales de venopunción.
- Debe dejarse que las muestras coagulen adecuadamente antes de la centrifugación.
- Mantener los tubos tapados y en posición vertical en todo momento.
- No deben utilizarse muestras que hayan estado almacenadas a temperatura ambiente durante más de 8 horas.
- Si el ensayo no se completa en el transcurso de 8 horas, las muestras deben taparse bien y refrigerarse a una temperatura entre 2°C y 8°C.
- Si las muestras no se analizan en el transcurso de 48 horas, deben congelarse a una temperatura inferior o igual a -20°C.
- No congelar las muestras más de una vez y mezclarlas bien una vez descongeladas.

Antes de colocarlas en el sistema, asegurarse de que las muestras tengan las características siguientes:

- Las muestras no contienen fibrina ni otras materias particuladas. Eliminar las partículas por centrifugación.
- Las muestras no tienen burbujas ni espuma.

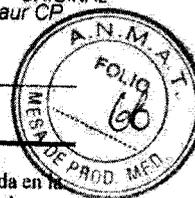
Reactivos



Almacenar los reactivos en posición vertical a una temperatura de 2-8°C.

Mezclar todos los cartuchos de reactivos primarios manualmente antes de cargarlos en el sistema.

Inspeccionar visualmente el fondo del cartucho de reactivo para asegurarse de que todas las partículas se hayan dispersado y se encuentren en suspensión. Para obtener información detallada sobre cómo preparar los reactivos para su uso, consultar el Manual del usuario.



Cartucho de reactivo	Reactivo	Volumen	Componentes	Conser- vación	Estabilidad
Cartucho de reactivo primario ReadyPack para CARB de ADVIA Centaur	Reactivo lite	5,0 ml/ cartucho de reactivo	derivado de la carbamazepina (~0,26 ng/ml) marcado con éster de acridinio en solución salina tamponada con azida sódica (< 0,1%) y conservantes	2-8°C	Hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del cartucho. Para obtener información sobre la estabilidad en el instrumento, consultar <i>Estabilidad en el instrumento e intervalo de calibración.</i>
	Fase sólida	20,0 ml/ cartucho de reactivo	anticuerpo monoclonal de ratón anti-hCG (~15,25 µg/ml) unido de forma covalente a partículas paramagnéticas en solución salina tamponada con azida sódica (< 0,1%) y conservantes	2-8°C	Hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del cartucho. Para obtener información sobre la estabilidad en el instrumento, consultar <i>Estabilidad en el instrumento e intervalo de calibración.</i>
Cartucho de reactivo auxiliar ReadyPack de ADVIA Centaur <small>MDL 5</small>	Multidiluyente	55,0 ml/ cartucho de reactivo	plasma humano con azida sódica (< 0,1%)	2-8°C	Hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del cartucho o 28 días consecutivos tras la apertura del cartucho de reactivo auxiliar.

Las fichas de datos de seguridad (MSDS/SDS) están disponibles en www.siemens.com/diagnostics.



PRECAUCIÓN PELIGRO BIOLÓGICO POTENCIAL: Contiene material de origen humano. Aunque cada unidad donante de suero o plasma humano utilizada en la fabricación de este producto ha sido probada y ha resultado no reactiva para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), el anticuerpo de la hepatitis C (VHC) y el anticuerpo del VIH-1/2 por métodos aprobados por la FDA, todos los productos fabricados utilizando material de origen humano deben ser manipulados como si fueran potencialmente infecciosos. Debido a que ningún método de análisis puede ofrecer una garantía completa de la ausencia de los virus de la hepatitis B o C, VIH u otros agentes infecciosos, estos productos deben manejarse de acuerdo con las buenas prácticas de laboratorio establecidas⁸.

PRECAUCIÓN: Este dispositivo contiene material de origen animal y debe manipularse como potencial portador y transmisor de enfermedades.

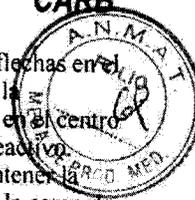
NOTA: La azida sódica puede reaccionar con las tuberías de cobre y plomo y formar azidas metálicas explosivas. Cuando se eliminan los reactivos, enjuagar con agua abundante para evitar la acumulación de azidas, si la eliminación es a través de los desagües sanitarios de acuerdo con la normativa vigente.

Para uso diagnóstico *in vitro*.

Carga de reactivos

Asegurarse de que el sistema tenga suficientes cartuchos de reactivos primarios y auxiliares. Para obtener información detallada sobre la preparación del sistema, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

Mezclar todos los cartuchos de reactivos primarios manualmente antes de cargarlos en el sistema. Inspeccionar visualmente el fondo del cartucho de reactivo para asegurarse de que todas las partículas se hayan dispersado y se encuentren en suspensión. Para obtener información detallada sobre cómo preparar los reactivos para su uso, consultar el Manual del usuario.



Cargar los cartuchos de reactivos primarios en el área de reactivos primarios. Las flechas en el extremo de la etiqueta se pueden usar como guía para la colocación. No obstante, la colocación de los cartuchos de reactivos primarios en la izquierda, en la derecha y en el centro no es necesaria, ya que en el sistema ADVIA Centaur CP sólo hay una aguja de reactivo. El sistema mezcla automáticamente los cartuchos de reactivos primarios para mantener una suspensión homogénea de los reactivos. Para obtener información detallada sobre la carga de reactivos, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

Si se requiere la dilución automática de una muestra, cargar Multidiluyente 5 de ADVIA Centaur en el área para reactivos auxiliares.

Estabilidad en el instrumento e intervalo de calibración

Estabilidad en el instrumento	Intervalo de calibración
42 días	28 días

Además, el ensayo Carbamazepina de ADVIA Centaur CP requiere una calibración a dos puntos:

- cuando cambien los números de lote de los cartuchos de reactivos primarios
- cuando se reemplacen componentes del sistema
- cuando los resultados del control de calidad estén repetidamente fuera de rango
- cuando se cargue un cartucho de reactivo primario sin usar una vez terminado el intervalo de calibración de 28 días.

NOTA:

- Si el cartucho de reactivo primario se sustituye antes de que termine el intervalo de calibración de 28 días, no es necesario volver a realizar la calibración siempre que el cartucho de reactivo pertenezca al mismo lote.
- Desechar los cartuchos de reactivos primarios al finalizar el intervalo de estabilidad en el instrumento.
- No usar los reactivos después de la fecha de caducidad.

Calibración de curva maestra

El ensayo Carbamazepina de ADVIA Centaur CP requiere una calibración de curva maestra cuando se utiliza un número de lote nuevo de reactivo lite y fase sólida. Utilizar el lector de códigos de barras o el teclado para introducir en el sistema los valores de la curva maestra cada vez que se use un número de lote nuevo de reactivo lite y fase sólida. La tarjeta de curva maestra contiene los valores de la curva maestra. Para obtener información detallada sobre la introducción de valores de calibración, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

Control de calidad

Siga las reglamentaciones gubernamentales o los requisitos de acreditación para conocer la frecuencia de control de calidad.

Para obtener información detallada sobre la introducción de valores de control de calidad, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.



Para supervisar el funcionamiento y los gráficos de tendencias del sistema, como requerimiento mínimo, analizar dos niveles de material de control de calidad cada día que se analicen muestras. Analizar muestras de control de calidad cuando se lleve a cabo una calibración a dos puntos. Tratar todas las muestras para control de calidad como si se tratase de muestras de pacientes.

Siemens Healthcare Diagnostics recomienda el uso de materiales de control de calidad comercializados con al menos 2 niveles (bajo y alto). Se consigue un nivel de rendimiento satisfactorio cuando los valores de analitos obtenidos se encuentran dentro del rango de control aceptable para el sistema o cuando se encuentran dentro de su rango, determinado mediante un sistema interno adecuado de control de calidad del laboratorio.

Si los resultados del control de calidad no están dentro de los valores previstos o de los valores establecidos por el laboratorio, no informe de los resultados. Haga lo siguiente:

- Verificar que los materiales no hayan caducado.
- Verificar que se haya llevado a cabo el servicio de mantenimiento requerido.
- Asegurarse de que el ensayo se haya realizado de acuerdo con las instrucciones de uso.
- Repetir el análisis con muestras de control de calidad nuevas.
- Si es necesario, ponerse en contacto con el distribuidor o proveedor de asistencia técnica local.

Volumen de la muestra

Este ensayo requiere 15 µl de muestra para una determinación única. Este volumen no incluye el volumen muerto del contenedor de muestras ni el volumen adicional que se requiere cuando se realizan duplicados u otras pruebas en la misma muestra. Para obtener información detallada acerca de la determinación del volumen mínimo requerido, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

NOTA: El volumen de muestra requerido para realizar diluciones en el instrumento difiere del volumen de muestra requerido para realizar una determinación única. Consultar en la información siguiente el volumen de muestra requerido para realizar diluciones en el instrumento:

Dilución	Volumen de muestra (µl)
1:2	100

Procedimiento del ensayo

Para obtener información detallada sobre el procedimiento, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

Notas sobre procedimientos

Cálculos

Para obtener información detallada sobre cómo calcula el sistema los resultados, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

El sistema presenta los resultados de carbamazepina en µg/ml (unidades comunes) o µmol/l (unidades SI), dependiendo de las unidades que se definan al preparar el ensayo. La fórmula de conversión es 1 µg/ml = 4,23 µmol/l.



Diluciones

- Para obtener resultados precisos, diluir y volver a analizar las muestras con niveles de carbamazepina superiores a 18 µg/ml (76,1 µmol/l).
- Preparar las muestras de pacientes manualmente o usar la característica de dilución automática.
- Para las diluciones automáticas, asegurarse de que esté cargado el Multidiluyente 5 de ADVIA Centaur y definir los parámetros del sistema de la siguiente manera:

Punto de dilución: ≤ 18 µg/ml (76,1 µmol/l)

Factor de dilución: 2

Para obtener información detallada sobre las diluciones automáticas, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

- Diluir manualmente las muestras del paciente cuando los resultados del paciente excedan la linealidad del ensayo al usarse una dilución automática o cuando el protocolo del laboratorio requiera una dilución manual.
- Utilizar Multidiluyente 5 para diluir manualmente las muestras del paciente y, a continuación, cargar la muestra diluida en el soporte de muestras, reemplazando la muestra no diluida.
- Asegurarse de que los resultados se corrijan matemáticamente con respecto a la dilución. Si se introduce un factor de dilución al programar la prueba, el sistema calculará automáticamente el resultado.

Eliminación

Desechar los materiales peligrosos y contaminados biológicamente de acuerdo con la normativa del centro. Desechar todos los materiales de manera segura y aceptable conforme a la normativa vigente.

Limitaciones

Los anticuerpos heterófilos del suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas del reactivo e interferir en los inmunoensayos *in vitro*⁹. Los pacientes que están expuestos habitualmente a animales o a productos de suero animal pueden ser propensos a esta interferencia y podrían observarse resultados anormales. Puede ser necesaria información adicional para efectuar un diagnóstico.

Las muestras de suero que están o son ...

Demuestran un cambio ≤ 5% en los resultados hasta ...

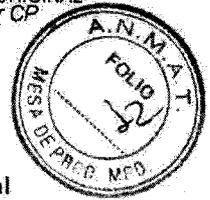
hemolizadas	500 mg/dl de hemoglobina
lipémicas	1000 mg/dl de triglicéridos
ictéricas	20 mg/dl de bilirrubina

Las sustancias interferentes endógenas se determinaron para este ensayo con el sistema ADVIA Centaur.

Resultados esperados

Se ha comunicado un rango terapéutico de 4 a 10 µg/ml (16,9 a 42,3 µmol/l) para la carbamazepina⁴.

Al igual que con todos los ensayos de fármacos terapéuticos, cada laboratorio debe determinar la idoneidad de este rango para la evaluación diagnóstica de los resultados del paciente¹⁰.



Características de la prueba

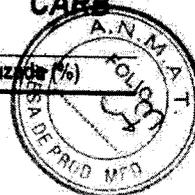
Especificidad

Se añadieron a una mezcla de muestras de suero con un nivel de carbamazepina de 8 µg/ml (33,8 µmol/l) los compuestos enumerados más adelante en las concentraciones indicadas. Se compararon los resultados del ensayo Carbamazepina de ADVIA Centaur de muestras enriquecidas con los de muestras de control no enriquecidas y se obtuvieron los resultados mostrados a continuación.

% de reactividad cruzada =

$$\frac{(\text{concentración de muestra enriquecida} - \text{concentración de muestra no enriquecida}) \times 100}{\text{cantidad de compuesto añadido}}$$

Compuesto	Cantidad añadida (µg/ml)	Reactividad cruzada (%)
Amitriptilina	1000	0,1
Amobarbital	100	0,4
Carbamazepina 10,11-epóxido	100	7,3
Clorazepato	10	1,1
Clordiazepóxido	20	1,1
Clorpromazina	100	0,1
Cimetidina	100	0,1
Danazol	120	0,3
Diazepam	20	0,6
10,11-dihidroxi-10,11-dihidro-carbamazepina	100	0,3
9-hidroximetil-10-carbamoilacridán	10	3,9
Diltiazem	50	0,1
Etosuximida	500	0,1
Etotoina	250	0,1
Felbamato	800	0,1
Fluoxetina	36	0,4
Fluvoxamina	82	0,8
Glutetimida	60	0,1
10-hidroxi-10,11-dihidro-carbamazepina	100	0,6
Imipramina	100	0,1
Isoniazida	70	0,4
Macrólidos (eritromicina)	200	0,2
Mefenitoina	250	0,1
Mefobarbital	150	0,1
Metosuximida	75	0,2
Nortriptilina	50	0,1
Oxicarbazepina	100	0,2
Fenobarbital	150	0,1
Fenilbutazona	100	0,4
Fenitoína	500	0,1
p-hidroxi-fenobarbital	200	0,1
2-fenil-2-etilmalonamida (PEMA)	200	0,1
Primidona	200	0,1
Prometazina	50	0,1
Protriptilina	10	4,7
Propoxifeno	10	3,4



Compuesto	Cantidad añadida (µg/ml)	Reactividad cruzada (%)
Secobarbital	50	0.4
Teofilina	250	0.1
Ácido valproico	1000	0.1
Valpromida	500	0.1
Verapamilo	10	2.9
Viloxazina	100	0.1
5-(p-hidroxifenil)-5-fenilhidantoína	500	0.1
5-etil-5-fenilhidantoína	1000	0.1

Las pruebas de interferencia se determinaron para este ensayo con el sistema ADVIA Centaur, de acuerdo con el documento EP7-A2 del CLSI¹¹.

Sensibilidad y rango del ensayo

El ensayo Carbamazepina de ADVIA Centaur CP mide concentraciones de carbamazepina de hasta 18 µg/ml (76,1 µmol/l) con una concentración mínima detectable de 0,25 µg/ml (1,06 µmol/l). La sensibilidad analítica se define como la concentración de carbamazepina que corresponde al valor de RLU de dos desviaciones estándar menor que la media de RLU de 20 determinaciones repetidas del estándar cero del ensayo Carbamazepina.

Comparación de métodos

Para 172 muestras con concentraciones dentro del rango de 0,4 a 18,0 µg/ml (1,67 a 75,9 µmol/l), la relación entre el ensayo Carbamazepina de ADVIA Centaur CP y el ensayo Carbamazepina de ACS:180[®] se define por la ecuación:

$$\text{Carbamazepina de ADVIA Centaur CP} = 1,02 (\text{Carbamazepina de ACS:180}) - 0,08 \mu\text{g/ml}$$

$$\text{Coeficiente de correlación } (r) = 0,993$$

Para 56 muestras con concentraciones dentro del rango de 0,3 a 16,6 µg/ml (1,06 a 70,3 µmol/l), la relación entre el ensayo Carbamazepina de ADVIA Centaur CP y el ensayo Carbamazepina de ACS:180[®] se define por la ecuación:

$$\text{Carbamazepina de ADVIA Centaur CP} = 0,91 (\text{Carbamazepina de ACS:180}) + 0,40 \mu\text{g/ml}$$

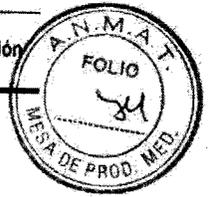
$$\text{Coeficiente de correlación } (r) = 0,989$$

Recuperación con dilución

Se diluyeron cinco muestras de suero humano con concentraciones de carbamazepina dentro del rango de 12,48 a 16,11 µg/ml (52,78 a 68,14 µmol/l) a 1:2, 1:4, 1:8 y 1:16 con Multidiluyente 5 y se analizaron para determinar la recuperación y el paralelismo. Las recuperaciones variaron entre el 91,1% y el 112,5%, con una media del 103,9%.

Muestra	Dilución	Cantidad observada (µg/ml)	Cantidad esperada (µg/ml)	Cantidad observada (µmol/l)	Cantidad esperada (µmol/l)	Recuperación (%)
1	—	15,76	—	66,67	—	—
	1:2	8,16	7,88	34,51	33,34	103,5
	1:4	4,42	3,94	18,71	16,67	112,3
	1:8	2,22	1,97	9,38	8,33	112,5
	1:16	1,01	0,99	4,27	4,17	102,4
	Media					107,7

Muestra	Dilución	Cantidad observada (µg/ml)	Cantidad esperada (µg/ml)	Cantidad observada (µmol/l)	Cantidad esperada (µmol/l)	Recuperación (%)
2	—	15.64		66.16		
	1:2	7.89	7.82	33.36	33.08	100.8
	1:4	4.11	3.91	17.38	16.54	105.1
	1:8	2.10	1.96	8.88	8.27	107.4
	1:16	0.91	0.98	3.83	4.14	92.6
	Media					101.5
3	—	16.11		68.14		
	1:2	8.41	8.05	35.58	34.07	104.4
	1:4	4.27	4.03	18.08	17.04	106.1
	1:8	2.08	2.01	8.81	8.52	103.4
	1:16	0.93	1.01	3.93	4.26	92.2
	Media					101.5
4	—	13.35		56.46		
	1:2	7.10	6.67	30.04	28.23	106.4
	1:4	3.73	3.34	15.77	14.12	111.7
	1:8	1.69	1.67	7.14	7.06	101.2
	1:16	0.76	0.83	3.21	3.53	91.1
	Media					102.6
5	—	12.48		52.78		
	1:2	6.77	6.24	28.63	26.39	108.5
	1:4	3.38	3.12	14.28	13.19	108.2
	1:8	1.67	1.56	7.08	6.60	107.3
	1:16	0.79	0.78	3.32	3.30	100.8
	Media					106.2
Media					103.9	



Recuperación por adición

Se añadieron cantidades variables de carbamazepina a seis muestras de suero normal sin carbamazepina. Las recuperaciones variaron entre el 82,5% y el 93,1%, con una media del 87,6%.

Muestra	Cantidad añadida (µg/ml)	Cantidad observada (µg/ml)	Cantidad añadida (µmol/l)	Cantidad observada (µmol/l)	Recuperación (%)
1	—	0.07	—	0.30	
	2	1.78	8.46	7.53	85.5
	5	4.39	21.15	18.57	86.4
	10	9.07	42.30	38.37	90.0
	14	12.68	59.22	53.64	90.1
	18	15.61	76.14	66.03	86.3
	Media				
2	—	0.17	—	0.72	
	2	1.82	8.46	7.70	82.5
	5	4.60	21.15	19.46	88.6
	10	8.49	42.30	35.91	83.2
	14	12.16	59.22	51.44	85.6
	18	15.62	76.14	66.07	85.8
	Media				

10629934 ES P. 2015-06
Bióc. Ignacio Oscar Pires
M.N. 10.209
Director Técnico
S.A. 2018-2019
IF-2018-20834417-APN-DNPM#ANMAT



Muestra	Cantidad añadida (µg/ml)	Cantidad observada (µg/ml)	Cantidad añadida (µmol/l)	Cantidad observada (µmol/l)	Recuperación (%)
3	—	0.12	—	0.51	—
	2	1.87	8.46	7.91	87.5
	5	4.47	21.15	18.91	87.0
	10	8.70	42.30	36.80	85.8
	14	12.21	59.22	51.65	86.4
	18	15.43	76.14	65.27	85.1
	Media				86.4
4	—	0.00	—	0.00	—
	2	1.74	8.46	7.36	87.0
	5	4.51	21.15	19.08	90.2
	10	8.47	42.30	35.83	84.7
	14	12.77	59.22	54.02	91.2
	18	15.63	76.14	66.11	86.8
	Media				88.0
5	—	0.00	—	0.00	—
	2	1.76	8.46	7.44	88.0
	5	4.50	21.15	19.04	90.0
	10	8.92	42.30	37.73	89.2
	14	12.60	59.22	53.30	90.0
	18	16.23	76.14	68.65	90.2
	Media				89.5
6	—	0.05	—	0.21	—
	2	1.70	8.46	7.19	82.5
	5	4.67	21.15	19.75	92.4
	10	8.98	42.30	37.99	89.3
	14	13.08	59.22	55.33	93.1
	18	16.05	76.14	67.89	88.9
	Media				89.2
Media					87.6

Las pruebas de recuperación por adición se determinaron para este ensayo con el sistema ADVIA Centaur.

Precisión

Se analizaron tres muestras 4 veces en 20 series en 2 sistemas (n = 160 para cada muestra), durante un periodo de 20 días. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Media (µg/ml)	Media (µmol/l)	CV intraserie (%)	CV interseries (%)	% de CV total
4.62	19.54	5.1	3.4	6.1
10.68	45.18	4.4	3.1	5.4
15.20	64.30	4.3	2.7	5.1

Comprobación de la normalización

La normalización del ensayo Carbamazepina de ADVIA Centaur es conforme a los materiales de referencia estándar (SRM 1599) del NIST (National Institute of Standards and Technology) con carbamazepina altamente purificada.

Los valores asignados a los calibradores son conformes a esta normalización.

Asistencia técnica

Para obtener servicio al cliente, ponerse en contacto con el proveedor local de servicio técnico
www.siemens.com/diagnostics

Referencias

1. McNamara JO. Drugs effective in the treatment of the epilepsies. In: GL Hardman, LL Limbird, PB Molinoff, RW Ruddon, Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 9th ed. NY: McGraw-Hill, 1996:461-486.
2. Moyer TP, Pippenger CE. Therapeutic Drug Monitoring. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. Tietz textbook of clinical chemistry, 2nd ed. Philadelphia: WB Sanders, 1994:1094-1154.
3. Drug evaluations annual. American Medical Association, 1995:368-378.
4. Troupin A, Ojemann LM, Halpern L, et al. Carbamazepine: a double-blind comparison with phenytoin. Neurology 1977; 27: 511-9.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens: Approved Guideline - Third edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004. NCCLS Document H18-A3.
6. Centers for Disease Control. 1988. Update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and other bloodborne pathogens in healthcare settings. MMWR, 37:377-382, 387, 388.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections: Approved Guideline - Third Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. NCCLS Document M29-A3.
8. Federal Occupational Safety and Health Administration. Bloodborne Pathogens Standard. 29 CFR 1910.1030.
9. Boscato LM, Stewart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. Clin. Chem. 1988;34:27-33.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory: Approved Guideline - Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2000. NCCLS Document C28-A2.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Interference Testing in Clinical Chemistry: Approved Guideline - Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. NCCLS Document EP7-A2.

ADVIA Centaur, ReadyPack y ACS:180 son marcas comerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.
© 2008 Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Reservados todos los derechos.
US Pats 5,110,932; 5,241,070; 5,538,901; 5,656,426; 5,609,822; 5,788,928

Made in: USA

Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591-5097 USA
EC REP Siemens Healthcare Diagnostics Ltd.
Sir William Siemens Sq.
Frimley, Camberley, UK GU16 8QD

Global Siemens Headquarters
Siemens AG
Wittelsbacherplatz 2
80333 Muenchen
Germany

Global Siemens Healthcare Headquarters
Siemens AG
Healthcare Sector
Henkestrasse 127
91052 Erlangen
Germany
Phone: +49 9131 84-0
www.siemens.com/healthcare

Global Division
Siemens Healthcare
Diagnostics Inc.
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591-5097
USA
www.siemens.com/diagnostics



Definición de los símbolos

Los siguientes símbolos pueden aparecer en la etiqueta del producto:

Símbolo	Definición	Símbolo	Definición
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>		Número de referencia
	Fabricante legal		Representante autorizado en la Unión Europea
	Símbolo de la CE		Marca CE con número de identificación de organismo notificado
	Consulte las instrucciones de uso		Riesgo biológico
	No congelar (> 0°C)		Limitación de la temperatura
	Temperatura mínima		Limitación superior de la temperatura
	Mantener protegido de la luz solar y del calor		Arriba
	Fecha de caducidad		Contiene material para (n) pruebas
	Código de lote		Agite vigorosamente el paquete de reactivos. Consulte el apartado <i>Preparación de los reactivos</i> en las instrucciones del producto ADVIA Centaur específico del ensayo para obtener información detallada.
YYYY-MM-DD	Formato de fecha (año-mes-día)	Rev.	Revisión
	Definición de curva maestra		Número hexadecimal variable que garantiza que los valores de definición que se ingresan para la curva maestra y para el calibrador sean válidos.
	Detalles del lote		Punto verde
	Reciclar		Imprimido con tinta de soja

CARB

PROYECTO MANUAL DE INSTRUCCIONES

000060

ORIGINAL
Sistema ADVIA Centaur CP



14 / 14

10629934 / ES Rev. E, 2015-06


10629934 / ES Rev. E, 2015-06 PN-DNPM#ANMAT

M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A.
página 30 de 30



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-20834417-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 4 de Mayo de 2018

Referencia: 1-47-3110-3906-17-4

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 30 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: 2018.05.04 15:36:48 -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: 2018.05.04 15:36:51 -03'00'