



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

Disposición

Número: DI-2018-6196-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 13 de Junio de 2018

Referencia: 1-47-3110-4003/17-0

VISTO el expediente N° 1-47-3110-4003/17-0 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 1) ADVIA Centaur Ciclosporine; 2) Ciclosporine Calibrator; 3) ADVIA Centaur Ciclosporine Pretreatment Reagent.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición ANMAT N° 2674/99 y la 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° 7703 del producto para diagnóstico de uso

in vitro denominado 1) ADVIA Centaur Ciclosporine; 2) Ciclosporine Calibrator; 3) ADVIA Centaur Ciclosporine Pretreatment Reagent, autorizado según Disposición N° 3707/11.

ARTICULO 2°.- Acéptese NUEVO NOMBRE COMERCIAL: 1) ADVIA Centaur Cyclosporine (CSA); 2) ADVIA Centaur Cyclosporine Calibrator; 3) ADVIA Centaur CSA Pretreatment y NUEVA INDICACIÓN DE USO: Para ser utilizado en los diferentes modelos de los sistemas ADVIA Centaur.

ARTICULO 3°.- Autorízase los textos de los proyectos de instrucciones de uso que obran en documento N° IF-2018-20844558-APN-DNPM#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado de Inscripción N° 7703 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° 1-47-3110-4003/17-0

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.06.13 09:47:19 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
30715117664
Date: 2018.06.13 09:47:21 -0300

SIEMENS

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



Ciclosporina (CsA)

Fecha y revisión actual ^a	Rev. J, 2014-08	
Nombre del producto	Ensayo de ADVIA Centaur® Cyclosporine	REF 04564446
Sistemas	Sistema ADVIA Centaur Sistema ADVIA Centaur XP Sistema ADVIA Centaur XPT	
Materiales necesarios pero no suministrados	ADVIA Centaur CsA Pretreatment Reagent ADVIA Centaur CsA Calibrator ADVIA Centaur Wash 1 (2 x 1500 ml) ADVIA Centaur Wash 1 (2 x 2500 ml)	REF 04567127 REF 04567682 REF 01137199 REF 03773025
Tipos de muestras	Sangre total con EDTA	
Intervalo de ensayo	30–1500 ng/ml (25–1247 nmol/l)	
Almacenamiento de reactivos	2–8°C	
Estabilidad de reactivos en el sistema	42 días	

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

Uso previsto

El ensayo ADVIA Centaur® Cyclosporine (CsA) es un inmunoensayo de diagnóstico *in vitro* para la determinación cuantitativa de la ciclosporina en sangre total humana, mediante los sistemas ADVIA Centaur, ADVIA Centaur XP y ADVIA Centaur XPT. Este ensayo está previsto para su uso como un recurso auxiliar en el manejo de la terapia con ciclosporina en pacientes con trasplante de riñón, corazón e hígado.

Resumen y explicación

La ciclosporina es un oligopéptido cíclico hidrofóbico de origen fúngico que suprime el sistema inmunitario. Aunque el mecanismo de acción no se comprende completamente, se cree que la ciclosporina inhibe las respuestas mediadas por las células T, así como la producción y liberación de las linfoquinas. Durante los últimos 20 años, la ciclosporina ha aumentado sustancialmente el éxito de injertos y la supervivencia de pacientes que han recibido trasplantes de corazón, riñón, hígado, páncreas o pulmón¹⁻⁶.

Se recomienda la vigilancia de las concentraciones de ciclosporina⁷ en combinación con otras pruebas y evaluaciones clínicas como ayuda para optimizar la inmunosupresión y reducir los eventos adversos en los receptores de trasplantes de órganos. El tipo de muestra recomendado es la sangre total, ya que la ciclosporina se distribuye rápidamente en los eritrocitos.



Principios del procedimiento

El ensayo ADVIA Centaur Cyclosporine es un inmunoensayo competitivo que utiliza tecnología de quimioluminiscencia directa. La ciclosporina presente en la muestra del paciente compete con la ciclosporina marcada con éster de acridinio del reactivo Lite por una cantidad limitada de anticuerpo anti-ciclosporina monoclonal de ratón marcado con biotina. El anticuerpo anti-ciclosporina marcado con biotina se une a estreptavidina, que está unida de forma covalente a partículas paramagnéticas de la fase sólida. En el ensayo ADVIA Centaur Cyclosporine, la muestra se trata previamente de forma manual para lisar las células y solubilizar la ciclosporina.



Reactivos

Reactivo	Descripción	Almacenamiento	Estabilidad del reactivo
Cartucho de reactivo primario ADVIA Centaur CsA ReadyPack®; reactivo Lite	5,0 ml/cartucho de reactivo ciclosporina (~6 ng/ml) marcada con éster de acridinio en tampón fosfato con seroalbúmina bovina, surfactante y conservantes	2-8°C	Sin abrir: Estable hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja En el sistema: 42 días
Cartucho de reactivo primario ADVIA Centaur CsA ReadyPack; reactivo de fase sólida	12,5 ml/cartucho de reactivo estreptavidina unida de forma covalente a partículas paramagnéticas (~160 µg/ml) en solución salina tamponada con fosfato con seroalbúmina bovina, gammaglobulina murda, surfactante y conservantes	2-8°C	Sin abrir: Estable hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja En el sistema: 42 días
Cartucho de reactivo primario ADVIA Centaur CsA ReadyPack; reactivo auxiliar	5,0 ml/cartucho de reactivo anticuerpo monoclonal anticiclosporina biotinilado de ratón (100 ng/ml) en solución salina tamponada con fosfato con seroalbúmina bovina, gammaglobulina murda, surfactante y conservantes	2-8°C	Sin abrir: Estable hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja En el sistema: 42 días
Vial de reactivo ADVIA Centaur CsA; reactivo de pretratamiento ^a <input type="checkbox"/>	26,0 ml/vial detergentes, glicerol, antiespuma y conservantes	2-8°C	Sin abrir: Estable hasta la fecha de caducidad indicada en el vial. En el sistema: 21 semanas consecutivas tras la apertura del vial
ADVIA Centaur CsA Calibrator ^a	2,0 ml/vial suero humano con detergentes, glicerol, antiespuma y conservantes	2-8°C	Sin abrir: Estable hasta la fecha de vencimiento indicada en el vial En el sistema: 4 horas Abierto: 21 semanas consecutivas tras la apertura del vial
ADVIA Centaur Wash 1 ^a <input type="checkbox"/> (Lavado 1)	1500 ml/cartucho solución salina tamponada con fosfato con azida sódica (< 0,1%) y surfactante	2-25°C	Sin abrir: Estable hasta la fecha de caducidad indicada en el envase En el sistema: 1 mes

Reactivo	Descripción	Almacenamiento	Estabilidad del reactivo
ADVIA Centaur Wash 1 ^a  (Lavado 1)	2500 ml/cartucho solución salina tamponada con fosfato con azida sódica (< 0,1%) y surfactante	2-25°C	Sin abrir: Estable hasta la fecha de caducidad indicada en el envase En el sistema: 1 mes
ADVIA Centaur Multi-Diluent 12 ^b  (Multidiluyente 12)	20,0 ml/vial suero humano con detergentes, glicerol, antiespuma y conservantes	2-8°C	Sin abrir: Estable hasta la fecha de caducidad indicada en el vial. En el sistema: 21 semanas consecutivas tras la apertura del vial



a Consultar Material necesario pero no suministrado.

b Consultar Reactivos opcionales

Advertencias y precauciones

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



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.

H412
P273, P501 Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos duraderos. Evítese su liberación al medio ambiente.
Contiene: Microprotect; ReadyPack para ADVIA Centaur CsA

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 el manual del usuario.

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

Sangre total

Para este ensayo, el tipo de muestra recomendada es la sangre total. Se recomienda EDTA como el anticoagulante más adecuado para el análisis de ciclosporina en muestras de sangre total. No se recomiendan las muestras heparinizadas porque pueden formarse coágulos cuando están almacenadas⁸.

El instituto estadounidense sobre normas de laboratorio (CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute) ha elaborado las siguientes recomendaciones para la manipulación y el almacenamiento de muestras de sangre⁹:

- Todas las muestras de sangre deben recolectarse de acuerdo con las precauciones universales de venopunción.
- Los tubos deben mantenerse siempre tapados y en posición vertical.
- Una vez recogidas las muestras, éstas deben analizarse lo antes posible. No deben utilizarse muestras que hayan estado almacenadas a temperatura ambiente durante más de 6 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. Las muestras se pueden conservar a una temperatura entre 2–8°C durante un máximo de 7 días.
- Si es necesario conservar las muestras durante más tiempo, congelarlas a una temperatura igual o inferior a -20°C durante un máximo de 1 mes en congeladores sin mecanismo antiestática.
- Las muestras sólo deben congelarse una vez y deben mezclarse perfectamente después de descongelarlas.

Hemolizado de sangre total

- No deben almacenarse muestras pretratadas durante más de 4 horas a temperatura ambiente.
- Las muestras pretratadas pueden almacenarse hasta 24 horas a una temperatura entre 2–8°C.
- No congelar las muestras pretratadas.

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
04564446	1 cartucho de reactivo primario ReadyPack que contiene reactivo Lite, fase sólida y reactivo auxiliar para ADVIA Centaur Cyclosporine Tarjeta de curva maestra para ADVIA Centaur Cyclosporine	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 04567127	ADVIA Centaur CsA Pretreatment Reagent (Reactivo de pretratamiento)	<input type="checkbox"/> PRE 2 x 26 ml/vial
REF 04567682	ADVIA Centaur CsA Calibrador	2 viales de calibrador bajo <input type="checkbox"/> CAL I 2 viales de calibrador alto <input type="checkbox"/> CAL II Etiquetas de código de barras para calibradores Tarjeta de valores asignados del calibrador ADVIA Centaur CsA
REF 01137199 (112351)	ADVIA Centaur Wash 1 (Lavado 1)	<input type="checkbox"/> WASH I 2 x 1500 ml/cartucho
REF 03773025	ADVIA Centaur Wash 1ª (Lavado 1)	<input type="checkbox"/> WASH I 2 x 2500 ml/cartucho

a para uso en los sistemas con capacidad para 2500 ml

Materiales opcionales

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

Elemento	Descripción	
REF 04786546	ADVIA Centaur Multi-Diluent 12 (Multidiluyente 12)	<input type="checkbox"/> MDL 12 20,0 ml/vial
REF 03685177	ADVIA Centaur CsA Master Curve Material	5 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 efectúa automáticamente los pasos siguientes:

1. Dispensa 30 µl de muestra pretratada en una cubeta.
2. Dispensa 100 µl de reactivo auxiliar e incuba la solución durante 2,5 minutos a 37°C.
3. Dispensa 100 µl de reactivo Lite e incuba la solución durante 2,5 minutos a 37°C.
4. Dispensa 250 µl de fase sólida e incuba la solución durante 2,5 minutos a 37°C.
5. Separa, aspira y lava las cubetas con Lavado 1.



6. Dispensa 300 µl de reactivo ácido y 300 µl de reactivo base para iniciar la reacción de quimioluminiscencia.
7. 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 ciclosporina 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.

Preparación de las muestras

Este ensayo requiere 30 µl de muestra pretratada 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.

Preparación del hemolizado de sangre total

Nota No tratar previamente los calibradores ni los materiales de curva maestra.

- Dispensar exactamente 400 µl de ADVIA Centaur CsA Pretreatment Reagent en un tubo de ensayo o en una copa de muestras.
- Mezclar bien la muestra tapada invirtiéndola suavemente para garantizar la homogeneidad de la muestra.
- Pipetear exactamente 100 µl de sangre en una copa de muestras. Usar una nueva punta de pipeta para cada muestra y limpiar cuidadosamente la parte exterior de la punta con un tisú sin pelusa antes de transferirla a la copa de muestras. Evitar pipetear materiales insolubles que puedan formarse al congelar las muestras.
- Tapar la copa de muestras y agitar individualmente durante 10 segundos. Examinar cada copa de muestras para asegurarse de que se haya obtenido una solución homogénea. Puede ser necesario agitar más.
- Colocar el tubo de ensayo o la copa de muestras en el instrumento.

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 CsA son estables sin abrir hasta la fecha de caducidad del embalaje o en el sistema durante 42 días.

Cómo realizar la calibración

Para la calibración del ensayo ADVIA Centaur CsA, utilizar el ADVIA Centaur CsA Calibrador. Realizar la calibración siguiendo 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 Cyclosporine 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 Cyclosporine requiere una calibración de curva maestra cuando se utiliza un número de lote nuevo de reactivo Lite, fase sólida y reactivo auxiliar. Utilizar el lector de código 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, fase sólida y reactivo auxiliar. 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 supervisar el funcionamiento y los gráficos de tendencias del sistema, como requerimiento mínimo, analizar 2 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 2 puntos. Tratar todas las muestras para control de calidad como si se tratase de muestras de pacientes.

Para el control de calidad del ensayo ADVIA Centaur Cyclosporine, usar Control de sangre total Bio-Rad Lyphochek y Control inmunosupresor elevado Bio-Rad Lyphochek o un material de control de calidad de sangre total equivalente. Consultar en el prospecto del material de control de calidad los valores esperados sugeridos. Los usuarios deben cumplir la normativa local y estatal para el control de calidad.

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:

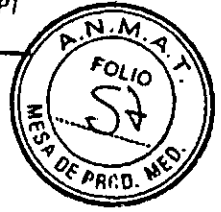
- Verificar que los materiales no hayan caducado.
- Comprobar que se haya llevado a cabo el servicio de mantenimiento requerido.
- Asegurarse de que el ensayo se haya realizado de acuerdo con las instrucciones de uso.
- Repetir el análisis con muestras de control de calidad nuevas.
- Si es necesario, 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 ciclosporina en ng/ml (unidades comunes) o nmol/l (unidades SI), dependiendo de las unidades que se definan al preparar el ensayo. La fórmula de conversión es 1 ng/ml = 0,8315 nmol/l.



Diluciones

La siguiente información corresponde a las diluciones:

- Diluir manualmente las muestras pretratadas del paciente a 1:5 cuando los niveles de ciclosporina superen los 1500 ng/ml (1247 nmol/l), o cuando el protocolo del laboratorio requiera una dilución manual.
- Utilizar Multidiluyente 12 para diluir manualmente las muestras pretratadas 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

Este ensayo no ha sido evaluado en la población infantil.

Utilizar siempre las mediciones de CsA en combinación con otros procedimientos diagnósticos, incluida la información derivada de la evaluación clínica del paciente.

Los pacientes con función hepática deteriorada, niveles elevados de bilirrubina, valores altos inesperados de fármacos, o mucho tiempo después de la terapia pueden mostrar valores elevados falsos en los inmunoensayos de ciclosporina debido a la acumulación de metabolitos de CsA. Para estos pacientes, los resultados de los inmunoensayos de ciclosporina pueden respaldarse con algún método HPLC-MS que sea muy específico para el fármaco principal¹⁰.

Los anticuerpos heterofílicos del suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas del reactivo e interferir en los inmunoensayos *in vitro*¹¹. La exposición habitual a animales o a productos de suero animal puede generar interferencias y resultados anormales. Puede ser necesaria información adicional para efectuar un diagnóstico.

Los niveles altos de triglicéridos y colesterol pueden dar como resultado una cuantificación baja de las muestras lipémicas.

Valores previstos

No existe un rango terapéutico firme para la ciclosporina en sangre total. Los distintos requisitos para la determinación de los niveles óptimos de ciclosporina en sangre dependerán de la complejidad del estado clínico, las diferencias individuales en cuanto a la sensibilidad a los efectos inmunosupresores y nefrotóxicos de la ciclosporina, la administración junto con otros inmunosupresores, el tipo de trasplante, el tiempo transcurrido después del trasplante y un número de factores adicionales. Cada médico debe establecer un rango basándose en la experiencia clínica, y evaluar a cada paciente antes de realizar cualquier ajuste en su tratamiento. Además, los rangos variarán de acuerdo con la prueba diagnóstica *in vitro* comercial que se utilice. No usar factores de conversión entre las pruebas comerciales para predecir los valores de pacientes individuales. Se recomienda el uso coherente de un ensayo para un paciente individual debido a la variación de patrones de reactividad cruzada con los metabolitos¹⁰.

Las mediciones de CsA se deben utilizar en combinación con la evaluación clínica del paciente y otras pruebas diagnósticas. No basar los cambios en el régimen de tratamiento con ciclosporina en los valores de ciclosporina individuales.

Características del desempeño



Rango de medición analítico

El ensayo ADVIA Centaur CsA mide concentraciones de ciclosporina de 30–1500 ng/ml (25–1247 nmol/l).

Especificidad

Las muestras de sangre total que contenían 200 ng/ml de ciclosporina se enriquecieron con 1000 ng/ml de metabolitos AM1, AM1c, AM4N, AM9 y AM19. El cálculo de la reactividad cruzada se muestra a continuación:

Metabolito	Concentración analizada (ng/ml)	Reactividad cruzada (%)
AM1	1000	< 5%
AM1c	1000	< 5%
AM4N	1000	< 5%
AM19	1000	< 5%
AM9	1000	15,0

Sensibilidad

El ensayo ADVIA Centaur Cyclosporine mide concentraciones de ciclosporina de hasta 1500 ng/ml (1247 nmol/l), con un límite inferior de 30 ng/ml (25 nmol/l).

La sensibilidad funcional se define como la concentración de ciclosporina más baja determinada a un coeficiente de variación del 20%. La sensibilidad funcional del ensayo ADVIA Centaur Cyclosporine es de 30 ng/ml (25 nmol/l).

Precisión

Se analizaron 5 controles y 3 mezclas de muestras de pacientes durante 5 días en 3 centros de ensayos clínicos utilizando 2 lotes de reactivos y 2 lotes de calibrador (n = 150 para cada muestra).

Muestra	Media (ng/ml)	CV intraserie (%)	% de CV total
Control 1	84	7,1	7,5
Control 2	177	5,1	5,6
Control 3	348	5,4	5,5
Control 4	615	6,1	6,7
Control 5	1138	5,9	7,7
Mezcla 1	171	4,5	5,3
Mezcla 2	291	5,4	5,8
Mezcla 3	482	4,9	5,7

IF-2018-20844558-APN-DNPNM#ANMAT

La precisión también se evaluó de acuerdo con el protocolo EP5-A2 del CLSI¹². Se analizaron 5 productos de control en 3 repeticiones 2 veces al día durante 20 días (n = 120 para cada muestra) utilizando 1 lote de reactivos en 2 sistemas ADVIA Centaur.



Muestra	Media (ng/ml)	CV intraserie (%)	% de CV total
Control 1	85	3,8	5,7
Control 2	181	2,9	4,1
Control 3	372	2,8	5,5
Control 4	639	4,1	6,7
Control 5	1023	4,6	9,0

La precisión también se llevó a cabo analizando 2 muestras en 2 series de 5 repeticiones durante 5 días en 1 sistema ADVIA Centaur con 1 lote de reactivos.

Muestra	Media (ng/ml)	CV intraserie (%)	% de CV total
Muestra 1	1490,03	1,8	5,1
Muestra 2	1385,23	1,1	4,8

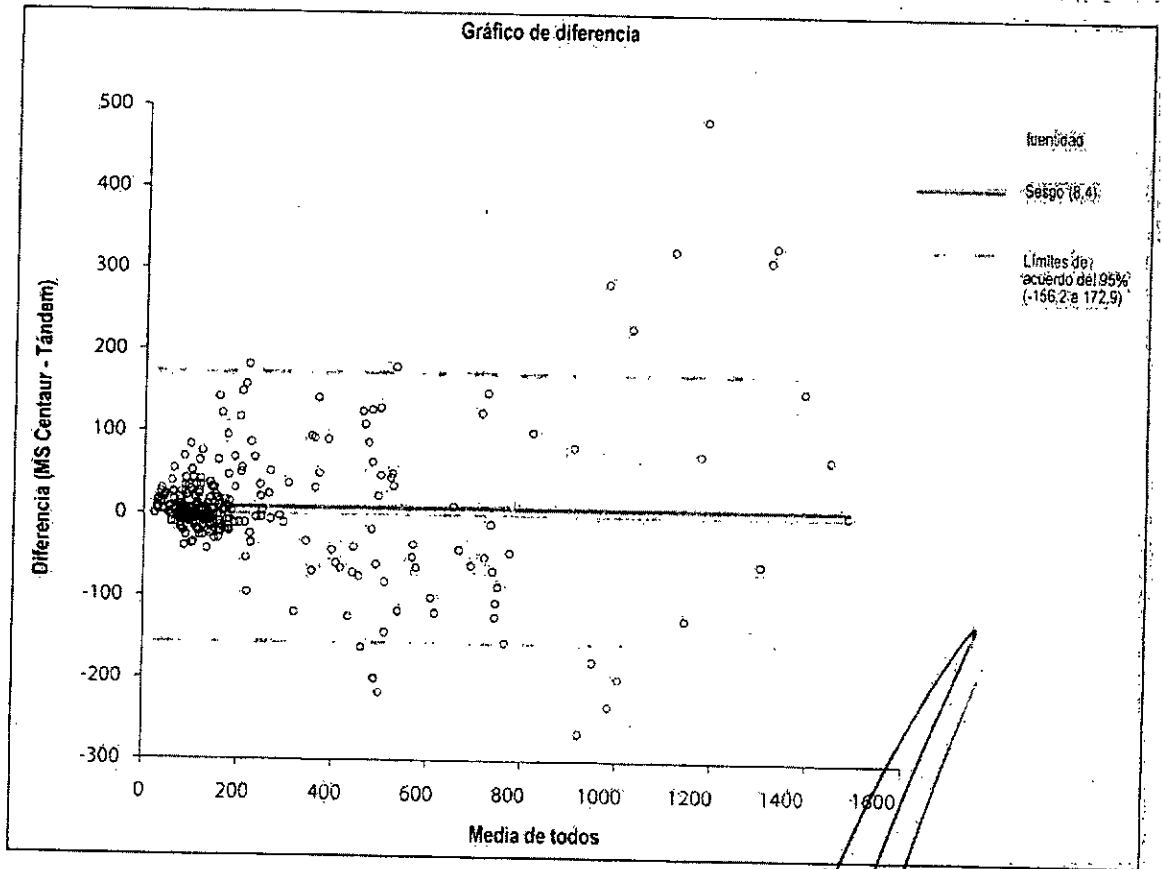
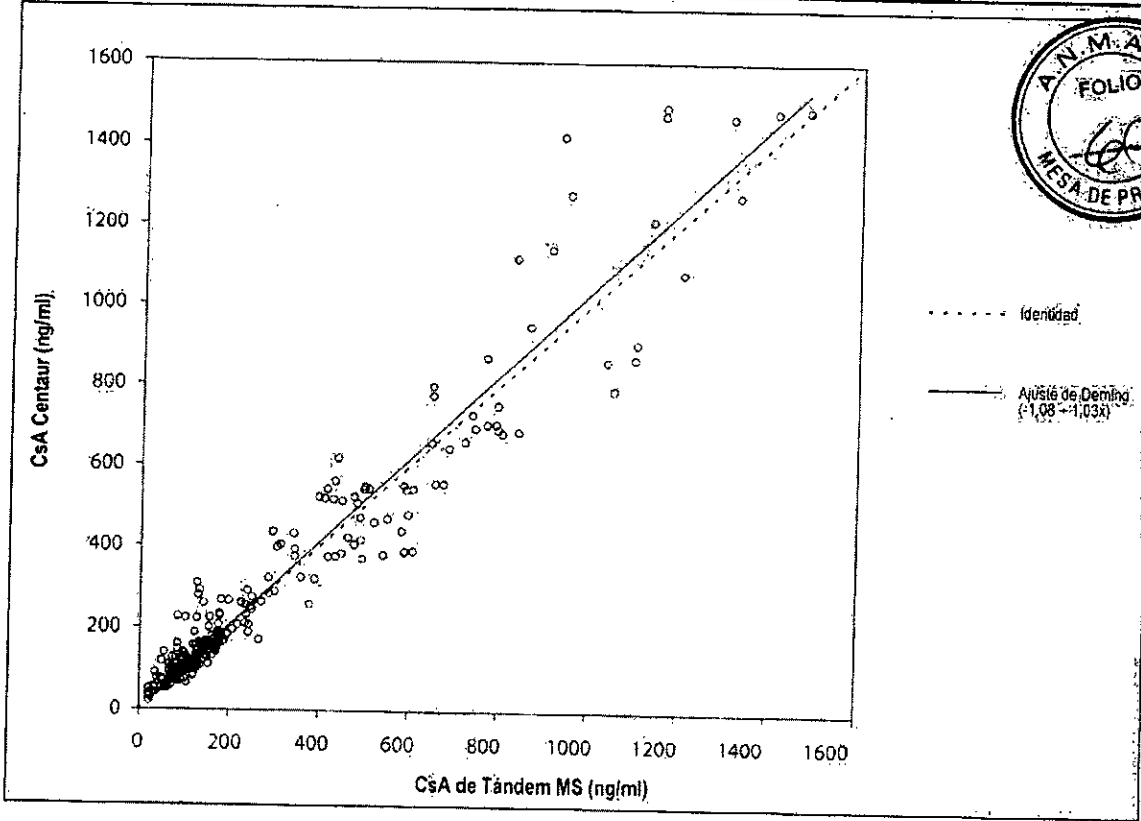
Comparación Exactitud / Método

La relación entre el ensayo ADVIA Centaur Cyclosporine y Tandem-MS se estableció mediante el análisis de muestras de sangre total procedente de pacientes con trasplantes que estaban recibiendo terapia con ciclosporina en 3 centros de ensayos clínicos. Las pruebas también se realizaron en 3 centros con el ensayo TDx de Abbott y en 1 centro con el ensayo AxSym de Abbott. Estas relaciones, determinadas mediante la regresión de Deming, se describen en las tablas siguientes:

Método alternativo	Tipo de trasplante	Número de muestras de pacientes	Pendiente	Intersección	Coefficiente de correlación
Tandem-MS	riñón	108	1,11	-8	0,962
	hígado	75	1,04	-5	0,967
	corazón	67	0,89	20	0,966
	todos	250	1,03	-1	0,963

Método alternativo	Centro	Número de muestras de pacientes	Pendiente	Intersección	Coefficiente de correlación
Tandem-MS	centro 1	97	0,88	14	0,963
	centro 2	105	1,05	-15	0,978
	centro 3	48	1,14	35	0,958
	todos	250	1,03	-1	0,963
TDx de Abbott	centro 1	97	0,76	10	0,967
	centro 2	97	0,67	-2	0,987
	centro 3	48	0,73	9	0,968
	todos	242	0,72	4	0,970
AxSym de Abbott	centro 1	219	0,68	18	0,960

Método alternativo	Máximo/mínimo de muestras	Número de muestras de pacientes	Pendiente	Intersección	Coefficiente de correlación
Tandem-MS	valle	182	1,02	8	0,999
	pico	68	1,15	-104	0,898
	todos	250	1,03	-1	0,963



[Signature]
 Bica. Ignacio Oscar Fresa
 M.A. 10.209
 Director Técnico
 Siemens Healthcare S.A

Interferencias

Las muestras de sangre total que están o son . . .		Demuestran un cambio \leq 10% en los resultados hasta
ictéricas	60 mg/dl de bilirrubina combinada	
ictéricas	40 mg/dl de bilirrubina no conjugada	
lipémicas	900 mg/dl de triglicéridos	
lipémicas	300 mg/dl de colesterol	
urémicas	20 mg/dl de ácido úrico	
hiperproteinémicas	8 g/dl de albúmina	
hiperproteinémicas	12 g/dl de gammaglobulina	
enriquecidas con biotina	100 ng/ml de biotina	
rango del hematocrito	de 12,3 a 58,6%	



Muestras de sangre total que contenían 200 ng/ml de ciclosporina se enriquecieron con los compuestos que se enumeran a continuación y en las concentraciones indicadas. Se compararon los resultados del ensayo ADVIA Centaur Cyclosporine de las muestras enriquecidas con los resultados de muestras de control no enriquecidas. Estos compuestos dieron como resultado un sesgo inferior al 10% en las mediciones de ciclosporina con el sistema ADVIA Centaur.

Compuesto	Cantidad añadida (µg/ml)	Compuesto	Cantidad añadida (µg/ml)
Tacrolimo (FK506)	100	Lidocaina	100
Ácido micofenólico	100	Lincomicina	100
Glucorónido del ácido micofenólico	1000	Metotrexato	100
Rapamicina (Sirolimus)	5	Metilprednisolona	100
N-acetilprocainamida	100	Sulfato de neomicina	100
Acetaminofeno	200	Oxitocina	100
Amicacina	100	Penicilina-G (Sal de sodio)	100
Sulfato de amicacina	100	Penicilina V	100
Ampicilina	100	Fenobarbital	150
Apresolina	100	Fenitoína	100
Azatioprina	100	Prazosina	100
Carbamazepina	120	Prednisolona	100
Cefaclor (Cefalosporina)	230	Prednisona	100
Cloramfenicol	250	Primidona	100
Cimetidina	100	Procainamida	100
Digitoxina	100	Propranolol	100
Dióxina	100	Sulfato de quinidina	100
Dipiridamol	100	Rifampicina	100
Disopiramida	100	Ácido salicílico	500
EDTA	2924	Espectinomina	100

Sistemas ADVIA Centaur, ADVIA Centaur XP y ADVIA Centaur XPT

IF 2018-2084558-APN-DN-ANMAT



Compuesto	Cantidad añadida (µg/ml)	Compuesto	Cantidad añadida (µg/ml)
Eritromicina	200	Teofilina	250
Etosuximida	100	Tobramicina	100
Furosemida	100	Triamtereno	100
Gentamicina	120	Ácido valproico	500
Kanamicina	100	Vancomicina	630
Sulfato de canamicina B	100	Verapamilo	100
Ketoconazol	100		

Las pruebas de interferencia se determinaron de acuerdo con el documento EP7-A2 del CLSI 13.

Recuperación por dilución

Se diluyeron cinco muestras de sangre total dentro del rango de 191 a 1478 ng/ml (159 a 1229 nmol/l) de ciclosporina a 1:2, 1:4 y 1:8 con Multidiluyente 12 y se analizaron para determinar la recuperación y el paralelismo. Las recuperaciones variaron entre el 90,7% y el 108,5%, con una media del 97,4%.

Muestra	Dilución	Cantidad observada (ng/ml)	Cantidad esperada (ng/ml)	Cantidad observada (nmol/l)	Cantidad esperada (nmol/l)	Recuperación (%)
1	—	1478		1229		
	1:2	678	739	564	614	91,8
	1:4	341	370	284	308	92,4
	1:8	176	185	146	154	95,0
	Media					93,1
2	—	728		605		
	1:2	377	364	313	303	103,7
	1:4	193	182	160	151	105,9
	1:8	84	91	70	76	92,6
	Media					100,7
3	—	635		528		
	1:2	339	317	282	264	106,8
	1:4	172	159	143	132	108,5
	1:8	72	79	60	66	90,7
	Media					102,0

Bioq. Ignacio Oscar Fiesca
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

IF-2018-20844558-APN-DNPM#ANMAT



Muestra	Dilución	Cantidad observada (ng/ml)	Cantidad esperada (ng/ml)	Cantidad observada (nmol/l)	Cantidad esperada (nmol/l)	Recuperación (%)
4	—	198		165		
	1:2	96	99	80	83	97,0
	1:4	47	50	40	41	94,0
	1:8	24	25	20	21	96,0
	Media					95,7
5	—	191		159		
	1:2	94	95	78	79	98,9
	1:4	44	48	37	40	91,7
	1:8	23	24	19	20	95,8
	Media					95,5
Media					97,4	

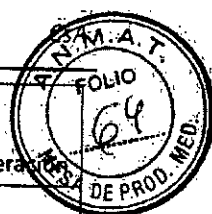
Recuperación por adición

Se añadieron cantidades variables de ciclosporina a 2 muestras de sangre total normal sin ciclosporina y a 2 muestras de pacientes que estaban recibiendo terapia con ciclosporina. Las recuperaciones variaron entre el 91% y el 108%, con una media del 96,5%.

Muestra	Cantidad añadida (ng/ml)	Cantidad esperada (ng/ml)	Cantidad observada (ng/ml)	Cantidad añadida (nmol/l)	Cantidad esperada (nmol/l)	Cantidad observada (nmol/l)	% de recuperación
1	—						
	100	100	97	83	83	81	97,0
	400	400	400	333	333	332	99,9
	800	800	787	665	665	654	98,3
	1500	1500	1624	1247	1247	1350	108,2
	Media						100,9
2	—						
	100	100	96	83	83	80	95,8
	400	400	389	333	333	324	97,3
	800	800	739	665	665	614	92,3
	1500	1500	1367	1247	1247	1136	91,1
	Media						94,1

Sistemas ADVIA Centaur, ADVIA Centaur XP y ADVIA Centaur XPT

II-2018-20844558-ADV-8557-810Z-II



Muestra	Cantidad añadida (ng/ml)	Cantidad esperada (ng/ml)	Cantidad observada (ng/ml)	Cantidad añadida (nmol/l)	Cantidad esperada (nmol/l)	Cantidad observada (nmol/l)	% de recuperación
3	-	175,1	175				
	400	575,1	526	333	478	437	91,4
	800	975,1	938	665	811	780	96,2
	Media						93,8
4		318,4	318				
	400	718,4	667	333	597	554	92,8
	800	1118,4	1098	665	930	913	98,2
	Media						95,5
Media							96,5

Estandarización

El ensayo ADVIA Centaur Cyclosporine es conforme a un estándar interno fabricado con ciclosporina altamente purificada (grado USP). Los valores asignados de los calibradores y los rangos de los controles 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

- Dunn CJ, Wagstaff AJ, Perry CM, Plosker GL, Goa KL. Cyclosporine. *Drugs*. 2001;25:1957-2016.
- Kahan BD, Shaw LM, Holt D, Grevel J, Johnston A. Consensus Document: Hawk's Cay Meeting on Therapeutic Drug Monitoring of Cyclosporine. *Clin Chem*. 1990;36 (8):1510-1516.
- Kahan BD, Keown P, Levy GA, Johnston A. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. *Clin Ther*. 2002;24:330-350.
- Wong SH. Therapeutic drug monitoring for immunosuppressants. *Clin Chim Acta*. 2001;313:241-253.
- Soldin SJ, Steele BW, Witte DL, Wang E, Elin RJ. Lack of specificity of cyclosporine immunoassays. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127:19-22.
- Hamwi A, Salomon A, Steinbrugger R, Fritzer-Szekeres M, Jager W, Szekeres T. Cyclosporine metabolism in patients after kidney, bone marrow, heart-lung, and liver transplantation in the early and late posttransplant periods. *Am J Clin Pathol*. 2000;114:536-543.
- Oellrich M, Armstrong VW, Schutz E, Shaw LM. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine and tacrolimus. *Clinical Biochemistry*. 1998;31:309-316.
- Potter JM, Self H. Cyclosporine A: Variation in whole blood levels related to *in vitro* anticoagulant usage. *Ther Drug Monit*. 1986;8: 122-125.
- 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.
- Food and Drug Administration. Class II Special Controls Guidance Document: Cyclosporine and Tacrolimus Assays; Guidance for Industry and FDA. 2002.

Bioq. Ignacio Oscar Fresa
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A



11. Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem.* 1988;34:27-33.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline - Second Edition.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004. NCCLS Document EP5-A2.
13. 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.

16738

10628834 ES Rev. J, 2014-08

Biol. Ignacio Oscar Fresa

M.J. 10.208
 IF-2018-2084588-APN-DNPM#ANMAT
 Director Técnico
 Siemens Healthcare S.A

Sistemas ADVIA Centaur, ADVIA Centaur XP y ADVIA Centaur XPT

INM#ANMAT DNP#NPN 2018-2084558-APN-H

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


Bloq. Ignacio Oscar Fréa
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A


Marcas comerciales

ADVIA Centaur y ReadyPack son marcas comerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.
 Lyphochek y Bio-Rad son marcas comerciales de Bio-Rad Laboratories, Inc.
 Abbott, AxSYM, TDx, y TDxFLx son marcas comerciales de Abbott Laboratories.
 © 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

 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

SIEMENS

ADVIA Centaur® CP
Immunoassay System

000059
ORIGINAL



Ciclosporina (CsA)

Resumen del ensayo

Tipo de muestra	Sangre total con EDTA
Volumen de la muestra	100 µl
Calibrador	CsA
Sensibilidad y rango del ensayo	30-1500 ng/ml (25-1247 nmol/l)

Contenido

REF	Contenido	Número de pruebas
04564446	1 cartucho de reactivo primario ReadyPack que contiene reactivo lio, fase sólida 50 y reactivo auxiliar para ADVIA Centaur Ciclosporine Tarjeta de curva maestra para ADVIA Centaur Ciclosporine y ADVIA Centaur CP	

Uso previsto

El ensayo ADVIA Centaur Ciclosporine (CsA) es un inmunoensayo diagnóstico *in vitro* para la determinación cuantitativa de ciclosporina en sangre total humana usando el sistema ADVIA Centaur CP. Este ensayo está diseñado para su uso como ayuda en la administración de la terapia con ciclosporina en pacientes con trasplantes de riñón, corazón e hígado.

Material necesario pero no suministrado

REF	Descripción	Contenido
04567127	Reactivo de pretratamiento para CsA <input type="checkbox"/>	2 x 26 ml/vial
04567682	Calibrador para CsA	2 viales de calibrador bajo <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 2 viales de calibrador alto <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Etiquetas de código de barras para calibradores Tarjeta de valores asignados del calibrador CsA

Reactivos opcionales

REF	Descripción	Contenido
04786546	Multidiluyente 12 <input type="checkbox"/>	20.0 ml/vial
03685177	Material de curva maestra para CsA	5 x 1 ml

Resumen y explicación de la prueba¹⁻⁶



La ciclosporina es un oligopéptido cíclico hidrofóbico de origen fúngico que suprime el sistema inmunitario. Aunque el mecanismo de acción no se comprende completamente, se cree que la ciclosporina inhibe las respuestas mediadas por las células T, así como la producción y liberación de las linfoquinas. Durante los últimos 20 años, la ciclosporina ha aumentado sustancialmente el éxito de injertos y la supervivencia de pacientes que han recibido trasplantes de corazón, riñón, hígado, páncreas o pulmón.

Se recomienda la vigilancia de las concentraciones de ciclosporina⁷ en combinación con otras pruebas y evaluaciones clínicas como ayuda para optimizar la inmunosupresión y reducir los eventos adversos en los receptores de trasplantes de órganos. El tipo de muestra recomendado es la sangre total, ya que la ciclosporina se distribuye rápidamente en los eritrocitos.

Principio del ensayo

El ensayo ADVIA Centaur Ciclosporine es un inmunoensayo competitivo que utiliza tecnología de quimioluminiscencia directa. La ciclosporina presente en la muestra del paciente compete con la ciclosporina marcada con éster de acridinio del reactivo lite por una cantidad limitada de anticuerpo anti-ciclosporina monoclonal de ratón marcado con biotina. El anticuerpo anti-ciclosporina marcado con biotina se une a estreptavidina, que está unida de forma covalente a partículas paramagnéticas de la fase sólida. En el ensayo ADVIA Centaur Ciclosporine, la muestra se trata previamente de forma manual para lisar las células y solubilizar la ciclosporina.

El sistema efectúa automáticamente los pasos siguientes:

1. dispensa 30 µl de la muestra pretratada en una cubeta y la incuba durante 4,7 minutos a 37°C
2. dispensa 100 µl de reactivo auxiliar e incuba la solución durante 3,0 minutos a 37°C
3. dispensa 100 µl de reactivo lite e incuba la solución durante 3,0 minutos a 37°C
4. dispensa 250 µl de fase sólida e incuba la solución durante 3,0 minutos a 37°C
5. separa, aspira y lava las cubetas con solución de lavado 1
6. dispensa 300 µl de reactivo ácido (R1) y 300 µl de reactivo base (R2) para iniciar la reacción de quimioluminiscencia
7. 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 ciclosporina 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

Sangre total

Para este ensayo, el tipo de muestra recomendada es la sangre total. Se recomienda EDTA como el anticoagulante más adecuado para el análisis de ciclosporina en muestras de sangre total. No se recomiendan las muestras heparinizadas porque pueden formarse coágulos cuando están almacenadas⁸.

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 sangre⁹:

- Todas las muestras de sangre deben recolectarse de acuerdo con las precauciones universales de venopunción.
- Mantener los tubos tapados y en posición vertical en todo momento.
- Una vez recogidas las muestras, éstas deben analizarse lo antes posible. No deben utilizarse muestras que hayan estado almacenadas a temperatura ambiente durante más de 6 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 y 8°C. Las muestras se pueden conservar a una temperatura entre 2 y 8°C durante un máximo de 7 días.
- Si es necesario conservarlas durante más tiempo, congelar las muestras a una temperatura igual o inferior a -20°C durante un máximo de 1 mes en congeladores sin mecanismo antiescarcha.
- Las muestras sólo deben congelarse una vez y deben mezclarse perfectamente después de descongelarlas.



Hemolizado de sangre total

- No deben almacenarse muestras pretratadas durante más de 4 horas a temperatura ambiente.
- Las muestras pretratadas pueden almacenarse hasta 24 horas a una temperatura entre 2 y 8°C.
- No congelar las muestras pretratadas.

Preparación del hemolizado de sangre total

NOTA: No tratar previamente los calibradores ni los materiales de curva maestra.

- Dispensar exactamente 400 µl de reactivo de pretratamiento para CsA de ADVIA Centaur en un tubo de ensayo o en una copa de muestras.
- Mezclar bien la muestra tapada invirtiéndola suavemente para garantizar la homogeneidad de la muestra.
- Pipetear exactamente 100 µl de sangre en una copa de muestras. Usar una nueva punta de pipeta para cada muestra y limpiar cuidadosamente la parte exterior de la punta con un tisú sin pelusa antes de transferirla a la copa de muestras. Evitar pipetear materiales insolubles que puedan formarse al congelar las muestras.
- Tapar la copa de muestras y agitar durante 10 segundos. Examinar cada copa de muestras para asegurarse de que se haya obtenido una solución homogénea. Puede ser necesario agitar más.
- Colocar el tubo de ensayo o la copa de muestras en el instrumento.

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

- Las muestras no contienen fibrina ni otras materias particuladas.
- Las muestras no contienen burbujas.

CsA

Sistema ADVIA Centaur CP

IF-2018-20844558-APN-DNPM#ANNMAT
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
 hayan dispersado y se encuentren en suspensión. Para obtener información detallada sobre cómo preparar
 los reactivos para su uso, consultar el manual del usuario del sistema.



Mantener protegido de la luz solar.
 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.

Reactivo	Reactivo	Volumen	Componentes	Conser- vación	Estabilidad
Cartucho de reactivo primario ReadyPack para CsA de ADVIA Centaur	Reactivo lio	5,0 ml/ cartucho de reactivo	ciclosporina (~6 ng/ml) marcada con éster de acridinio en tampón fosfato con seroalbúmina bovina, surfactante 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	12,5 ml/ cartucho de reactivo	estreptavidina unida de forma covalente a partículas paramagnéticas (~160 µg/ml) en solución salina tamponada con fosfato con seroalbúmina bovina, gammaglobulina murida, surfactante 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>
	Reactivo auxiliar	5,0 ml/ cartucho de reactivo	anticuerpo monoclonal anti-ciclosporina biotinilado de ratón (100 ng/ml) en solución salina tamponada con fosfato con seroalbúmina bovina, gammaglobulina murida, surfactante 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>
Vial de reactivo para CsA de ADVIA Centaur* <small>PRE</small>	Reactivo de pretratamiento	26,0 ml/ vial	detergentes, glicerol, antiespuma y conservantes	2-8°C	hasta la fecha de caducidad indicada en el vial y bien 21 semanas consecutivas tras la apertura del vial
Viales de calibrador para CsA de ADVIA Centaur*	Calibradores	2,0 ml/ vial	suero humano con detergentes, glicerol, antiespuma y conservantes	2-8°C	hasta la fecha de caducidad indicada en el vial o en el instrumento: 4 horas o 21 semanas consecutivas tras la apertura del vial
ADVIA Centaur <small>M-DIL 12</small> vial**	Multidiluyente 12	20,0 ml/ vial	suero humano con detergentes, glicerol, antiespuma y conservantes	2-8°C	hasta la fecha de caducidad indicada en el vial o bien 21 semanas consecutivas tras la apertura del vial

* Consultar *Material necesario pero no suministrado.*

** Consultar *Reactivos opcionales.*

Advertencias y precauciones

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

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.

H412. Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.
P273, Evitar su liberación al medio ambiente. Eliminar el contenido y el recipiente de
P501 acuerdo con las normativas locales, regionales y nacionales.
Contiene: Microprotect; ADVIA Centaur CsA ReadyPack

Desechar los materiales peligrosos y contaminados biológicamente de acuerdo con la normativa del centro. Desechar todos los materiales de forma segura y aceptable 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 del sistema.

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 la 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.

Estabilidad en el instrumento e intervalo de calibración

Estabilidad en el instrumento	Intervalo de calibración
42 días	14 días

Además, el ensayo ADVIA Centaur Ciclosporine 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 inicial de 14 días.

**NOTA:**

- 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 ADVIA Centaur Ciclosporine requiere una calibración de curva maestra cuando se utiliza un número de lote nuevo de reactivo lite, fase sólida y reactivo auxiliar. Utilizar el lector de código 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, fase sólida y reactivo auxiliar. 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 2 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.

Para el control de calidad del ensayo ADVIA Centaur Ciclosporine, usar Control de sangre total Bio-Rad Lyphocheck y Control inmunosupresor elevado Bio-Rad Lyphocheck o un material de control de calidad de sangre total equivalente. Consultar en el prospecto del material de control de calidad los valores esperados sugeridos. Los usuarios deben cumplir la normativa local y estatal para el control de calidad.

Si los resultados del control de calidad no están dentro de los valores esperados o de los valores establecidos del laboratorio, no notificar los resultados. Realizar las acciones siguientes:

- 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 30 µl de muestra pretratada 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.



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 ciclosporina en ng/ml (unidades comunes) o nmol/l (unidades SI), dependiendo de las unidades que se definan al preparar el ensayo. La fórmula de conversión es $1 \text{ ng/ml} = 0.8315 \text{ nmol/l}$.

Diluciones

La información siguiente se refiere a las diluciones:

- Diluir manualmente las muestras pretratadas del paciente a 1:5 cuando los niveles de ciclosporina superen los 1500 ng/ml (1247 nmol/l), o cuando el protocolo del laboratorio requiera una dilución manual.
- Utilizar Multidiluyente 12 para diluir manualmente las muestras pretratadas 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

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.

Limitaciones

Este ensayo no ha sido evaluado en la población infantil.

Utilizar siempre las mediciones de CsA en combinación con otros procedimientos diagnósticos, incluida la información derivada de la evaluación clínica del paciente.

Los pacientes con función hepática deteriorada, niveles elevados de bilirrubina, valores altos inesperados de fármacos, o mucho tiempo después de la terapia pueden mostrar valores elevados falsos en los inmunoensayos de ciclosporina debido a la acumulación de metabolitos de CsA. Para estos pacientes, los resultados de los inmunoensayos de ciclosporina pueden respaldarse con algún método HPLC-MS que sea muy específico para el fármaco principal¹⁰.

Los anticuerpos heterófilos del suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas del reactivo e interferir en los inmunoensayos *in vitro*¹¹. La exposición habitual a animales o a productos de suero animal puede generar interferencias y resultados anormales. Puede ser necesaria información adicional para efectuar un diagnóstico.



Los niveles altos de triglicéridos y colesterol pueden dar como resultado una cuantificación baja de las muestras lipémicas.

Las muestras de sangre total que están o son ...	Demuestran un cambio \leq 10% en los resultados hasta ...
ictéricas	60 mg/dl de bilirrubina conjugada
ictéricas	40 mg/dl de bilirrubina no conjugada
lipémicas	900 mg/dl de triglicéridos
lipémicas	300 mg/dl de colesterol
urémicas	20 mg/dl de ácido úrico
hiperproteinémicas	8 g/dl de albúmina
hiperproteinémicas	12 g/dl de gammaglobulina
enriquecidas con biotina	100 ng/ml de biotina
rango del hematocrito	12,3 a 58,6%

NOTA: Las sustancias interferentes endógenas se determinaron con el ensayo ADVIA Centaur Ciclosporine en el sistema ADVIA Centaur.

Resultados esperados

No existe un rango terapéutico firme para la ciclosporina en sangre total. Los distintos requisitos para la determinación de los niveles óptimos de ciclosporina en sangre dependerán de la complejidad del estado clínico, las diferencias individuales en cuanto a la sensibilidad a los efectos inmunosupresores y nefrotóxicos de la ciclosporina, la administración junto con otros inmunosupresores, el tipo de trasplante, el tiempo transcurrido después del trasplante y un número de factores adicionales. Cada médico debe establecer un rango basándose en la experiencia clínica, y evaluar a cada paciente antes de realizar cualquier ajuste en su tratamiento. Además, los rangos variarán de acuerdo con la prueba diagnóstica *in vitro* comercial que se utilice. No usar factores de conversión entre las pruebas comerciales para predecir los valores de pacientes individuales. Se recomienda el uso coherente de un ensayo para un paciente individual debido a la variación de patrones de reactividad cruzada con los metabolitos¹⁰.

Las mediciones de CsA se deben utilizar en combinación con la evaluación clínica del paciente y otras pruebas diagnósticas. No basar los cambios en el régimen de tratamiento con ciclosporina en los valores de ciclosporina individuales.

Características de la prueba

Especificidad

Muestras de sangre total que contenían 200 ng/ml de ciclosporina se enriquecieron con 1000 ng/ml de metabolitos AM1, AM1c, AM4N, AM9 y AM19. El cálculo de la reactividad cruzada se muestra a continuación:

Metabolito	Concentración analizada (ng/ml)	Reactividad cruzada (%)
AM1	1000	< 5%
AM1c	1000	< 5%
AM4N	1000	< 5%
AM19	1000	< 5%
AM9	1000	15.0



Muestras de sangre total que contenían 200 ng/ml de ciclosporina se enriquecieron con los compuestos que se enumeran a continuación y en las concentraciones indicadas. Se compararon los resultados del ensayo ADVIA Centaur Ciclosporine de las muestras enriquecidas con los resultados de muestras de control no enriquecidas. Estos compuestos dieron como resultado un sesgo inferior al 10% en las mediciones de ciclosporina con el sistema ADVIA Centaur.

Compuesto	Cantidad añadida (µg/ml)	Compuesto	Cantidad añadida (µg/ml)
Tacrolimo (FK506)	100	Lidocaina	100
Ácido micofenólico	100	Lincomicina	100
Glucorónido del ácido micofenólico	1000	Metotrexato	100
Rapamicina (Sirolimus)	5	Metilprednisolona	100
N-acetilprocainamida	100	Sulfato de neomicina	100
Paracetamol	200	Oxitocina	100
Amicacina	100	Penicilina-G (Sal de sodio)	100
Sulfato de amicacina	100	Fenoximetilpenicilina	100
Ampicilina	100	Fenobarbital	150
Apresolona	100	Fenitoína	100
Azatioprina	100	Prazosina	100
Carbamazepina	120	Prednisolona	100
Cefaclor (Cefalosporina)	230	Prednisona	100
Cloranfenicol	250	Primidona	100
Cimetidina	100	Procainamida	100
Digitoxina	100	Propranolol	100
Digoxina	100	Sulfato de quinidina	100
Dipiridamol	100	Rifampicina	100
Disopirramida	100	Ácido salicílico	500
EDTA	2924	Espectinomocina	100
Eritromicina	200	Teofilina	250
Etosuximida	100	Tobramicina	100
Furosemida	100	Triamterena	100
Gentamicina	120	Ácido valproico	500
Canamicina	100	Vancomicina	630
Sulfato de canamicina B	100	Verapamilo	100
Ketoconazola	100		

NOTA: Las sustancias interferentes se determinaron para el ensayo Ciclosporina de ADVIA Centaur con el sistema ADVIA Centaur, de acuerdo con el documento EP7-A2 del CLSI¹².

Sensibilidad y rango del ensayo

El ensayo ADVIA Centaur Cyclosporine mide concentraciones de ciclosporina de hasta 1500 ng/ml (1247 nmol/l) en el sistema ADVIA Centaur CP, con un límite inferior de 30 ng/ml (25 nmol/l).

La sensibilidad funcional se define como la concentración de ciclosporina más baja determinada a un coeficiente de variación del 20%. La sensibilidad funcional del ensayo ADVIA Centaur Cyclosporine es de 30 ng/ml (25 nmol/l).



Comparación de métodos

Para 370 muestras de sangre total con EDTA con concentraciones dentro del rango de 30,71 a 1476,1 ng/ml (25,5 a 1227,4 nmol/l), la relación entre el ensayo ADVIA Centaur Cyclosporine en el sistema ADVIA Centaur CP y el ensayo ADVIA Centaur Cyclosporine se define por la siguiente ecuación:

$$\text{ADVIA Centaur Cyclosporine CP} = 0,97 (\text{ADVIA Centaur Cyclosporine}) + 19,38 \text{ ng/ml}$$

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

La relación entre el ensayo ADVIA Centaur Cyclosporine y Tandem-MS se estableció mediante el análisis de muestras de sangre total procedente de pacientes con trasplantes que estaban recibiendo terapia con ciclosporina en 3 centros de ensayos clínicos. Las pruebas también se realizaron en 3 centros con el ensayo TDx de Abbott y en 1 centro con el ensayo AxSYM de Abbott. Estas relaciones, determinadas mediante la regresión de Deming, se describen en las tablas siguientes:

Método alternativo	Tipo de trasplante	Número de muestras de pacientes	Pendiente	Corte	Coeficiente de correlación
Tándem-MS	riñón	108	1,11	-8	0,962
	hígado	75	1,04	-5	0,967
	corazón	67	0,89	20	0,966
	todos	250	1,03	-1	0,963

Método alternativo	Centro	Número de muestras de pacientes	Pendiente	Corte	Coeficiente de correlación
Tándem-MS	centro 1	97	0,88	14	0,963
	centro 2	105	1,05	-15	0,978
	centro 3	48	1,14	35	0,958
	todos	250	1,03	-1	0,963
TDx de Abbott	centro 1	97	0,76	10	0,967
	centro 2	97	0,67	-2	0,987
	centro 3	48	0,73	9	0,968
	todos	242	0,72	4	0,970
AxSYM de Abbott	centro 1	219	0,68	18	0,960

Método alternativo	Máximo/mínimo de muestras	Número de muestras de pacientes	Pendiente	Corte	Coeficiente de correlación
Tándem-MS	ville	182	1,02	8	0,909
	pico	68	1,15	-104	0,898
	todos	250	1,03	-1	0,963

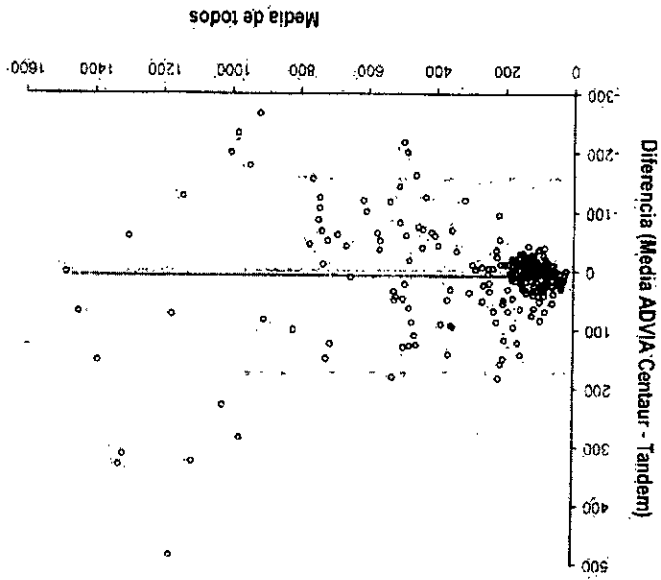
10/16

10629942 ES Rev. D, 2015-06

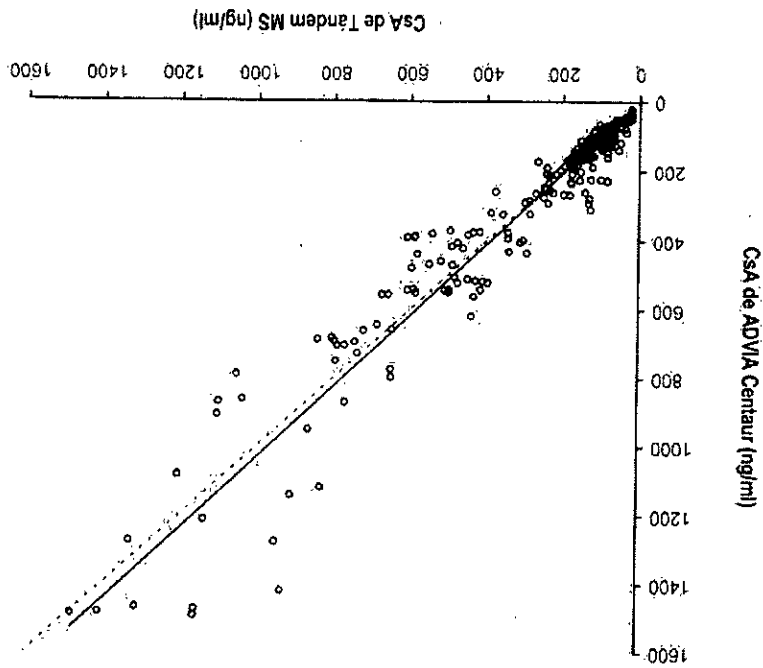
Bioq. Ignacio César Fr.
 IF-2018-208449589 APN-DNPM#ANMAT
 Director Técnico
 Siemens Healthcare S

11/16

Bioq. Ignacio Escalante
M.N. 10209
Director Técnico
Stomene Healthcare S.A



Identidad: _____
Seguro (S.A.): _____
95% límites de concordancia: (-156,3-172,9)



Identidad: _____
Ajuste de: _____
Derivado: (-108-103)



000001

000073

Sistema ADVIA Centaur CP



CsA
 IF-2018-20844558-APN-DNPM#ANMAT
Recuperación con dilución

Se diluyeron cinco muestras de sangre total dentro del rango de 413,21 a 1062,9 ng/ml (343,6 a 883,8 nmol/l) de ciclosporina a 1:2, 1:4 y 1:8 con Multidiluyente 12 y se analizaron para determinar la recuperación y el paralelismo. Las recuperaciones variaron entre el 100,7% y el 119,8%, con una media del 108,4%.

Muestra	Dilución	Cantidad observada (ng/ml)	Cantidad esperada (ng/ml)	Cantidad observada (nmol/l)	Cantidad esperada (nmol/l)	Recuperación (%)
1	—	824,70		685,74	685,74	
	1:2	433,27	412,35	360,27	342,87	105,1
	1:4	237,62	206,18	197,58	171,43	115,3
	1:8	121,60	103,09	101,11	85,72	118,0
	Media					112,8
2	—	834,82		694,15	694,15	
	1:2	443,53	417,41	368,79	347,08	106,3
	1:4	233,96	208,70	194,54	173,54	112,1
	1:8	125,00	104,35	103,94	86,77	119,8
	Media					112,7
3	—	551,68		458,73	458,73	
	1:2	284,67	275,84	236,70	229,36	103,2
	1:4	140,97	137,92	117,22	114,68	102,2
	1:8	69,43	68,96	57,73	57,34	100,7
	Media					102,0
4	—	413,21		343,59	343,59	
	1:2	214,70	206,61	178,53	171,79	103,9
	1:4	112,80	103,30	93,79	85,90	109,2
	1:8	52,19	51,65	43,39	42,95	101,0
	Media					104,7
5	—	1062,85		883,76	883,76	
	1:2	553,54	531,42	460,27	441,88	104,2
	1:4	298,01	265,71	247,79	220,94	112,2
	1:8	149,48	132,86	124,29	110,47	112,5
	Media					109,6
Media						108,4

Recuperación por adición

Se añadieron cantidades variables de ciclosporina a 2 muestras de sangre total normal sin ciclosporina y a 2 muestras de pacientes que estaban recibiendo terapia con ciclosporina. Las recuperaciones variaron entre el 91% y el 108%, con una media del 96,5%.

Muestra	Cantidad añadida (ng/ml)	Cantidad esperada (ng/ml)	Cantidad observada (ng/ml)	Cantidad añadida (nmol/l)	Cantidad esperada (nmol/l)	Cantidad observada (nmol/l)	Recuperación %
1	—						
	100	100	97	83	83	81	97,0
	400	400	400	333	333	332	99,9
	800	800	787	665	665	654	98,3
	1500	1500	1624	1247	1247	1350	108,2
Media							100,9

12/16

10629942_ES Rev D, 2015-06

Bio. Ignacio Oscar Fresco
 M.N. 10209
 Director Técnico
 Siemens Healthcare S.A



Muestra	Cantidad añadida (ng/ml)	Cantidad esperada (ng/ml)	Cantidad observada (ng/ml)	Cantidad añadida (nmol/l)	Cantidad esperada (nmol/l)	Cantidad observada (nmol/l)	Recuperación %
2	—						
	100	100	96	83	83	80	95,8
	400	400	389	333	333	324	97,3
	800	800	739	665	665	614	92,3
	1500	1500	1367	1247	1247	1136	91,1
	Media						94,1
3	-	175,1	175				
	400	575,1	526	333	478	437	91,4
	800	975,1	938	665	811	780	96,2
	Media						93,8
4		318,4	318				
	400	718,4	667	333	597	554	92,8
	800	1118,4	1098	665	930	913	98,2
	Media						95,5
Media							96,5

NOTA: La recuperación por adición se determinó usando el ensayo Ciclosporina de ADVIA Centaur en el sistema ADVIA Centaur.

Precisión

La precisión se evaluó usando cuatro controles de sangre total en 4 repeticiones, 20 veces al día, durante 20 días en 2 sistemas ADVIA Centaur CP (n=160 para cada muestra). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Muestra	Media (ng/ml)	CV intraserie (%)	CV interserie (%)	% de CV total
Control 1	75,31	4,2	5,3	6,8
Control 2	188,81	3,1	4,3	5,3
Control 3	414,36	3,3	5,1	6,1
Control 4	823,48	2,9	6,9	7,5

Normalización

El ensayo ADVIA Centaur Cyclosporine del sistema ADVIA Centaur CP es trazable a un estándar interno fabricado con ciclosporina altamente purificada (grado USP). Los valores asignados de los calibradores y los rangos de los controles 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

CsA

Sistema ADVIA Centaur CP

LV1VNV#NDV#8-558-APN-DNPN#ANMAT



Referencias

1. Dunn CJ, Wagstaff AJ, Perry CM, Plosker GL, and Goa KL. Cyclosporine. *Drugs* 2001; 25:1957-2016.
2. Kahan BD, Shaw LM, Holt D, Grevel J, and Johnston A. Consensus Document: Hawk's Cay Meeting on Therapeutic Drug Monitoring of Cyclosporine. *Clin Chem* 1990; 36 (8): 1510-1516.
3. Kahan BD, Keown P, Levy GA, Johnston A. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. *Clin Ther* 2002; 24: 330-350.
4. Wong SH. Therapeutic drug monitoring for immunosuppressants. *Clin Chim Acta* 2001; 313: 241-253.
5. Soldin SJ, Steele BW, Witte DL, Wang E, and Elin RJ. Lack of specificity of cyclosporine immunoassays. *Arch Pathol Lab Med*. 2003; 127: 19-22.
6. Hamwi A, Salomon A, Steinbrugger R, Fritzer-Szekeres M, Jager W, and Szekeres T. Cyclosporine metabolism in patients after kidney, bone marrow, heart-lung, and liver transplantation in the early and late posttransplant periods. *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 536-543.
7. Oellerich M, Armstrong VW, Schutz E., and Shaw LM. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine and tacrolimus. *Clinical Biochemistry* 1998; 31:309-316.
8. Potter JM, and Self H. Cyclosporine A: Variation in whole blood levels related to in vitro anticoagulant usage. *Ther Drug Monit* 1986; 8: 122-125.
9. 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.
10. Food and Drug Administration. Class II Special Controls Guidance Document: Cyclosporine and Tacrolimus Assays; Guidance for Industry and FDA. 2002.
11. Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34:27-33.
12. 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 y ReadyPack son marcas comerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.

Lyphocheck y Bio-Rad son marcas comerciales de Bio-Rad Laboratories, Inc.

Abbott, AxSYM, TDx y TDxFLx son marcas comerciales de Abbott Laboratories.

©2012 Siemens Healthcare Diagnostics. Reservados todos los derechos.

US Pats 5,656,426; 5,609,822; 5,788,928

Made in: USA

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



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

Blgo. Ignacio Oscar Fres.
M. N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A.

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

Siemens Healthcare SA
Director Técnico
M.N. 10 209
Biodiagnóstico Oscar Fiestas

10629942/BS Rev. D. 2015-06

16/16

[Handwritten signature]



Sistema ADIVA/Centaur CP

000074

IF-2018-20844558-APN-DNPM#ANMAT

CSA



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-20844558-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 4 de Mayo de 2018

Referencia: 1-47-3110-4003-17-0

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 34 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 15:53:15 -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 15:53:18 -03'00'